

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'ivacaftor.

Excipient à effet notoire :

chaque comprimé pelliculé contient 167,2 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés oblongs, bleu clair, portant la mention « V 150 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face (16,5 mm x 8,4 mm, de forme oblongue).

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kalydeco comprimés est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Kalydeco comprimés est également indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de Kalydeco est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) indiquée ci-dessus ou d'une mutation *R117H* sur au moins un allèle du gène *CFTR*. Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

Posologie

Adultes, adolescents et enfants âgés de 6 ans et plus et pesant 25 kg et plus

La dose recommandée de Kalydeco comprimés est de 150 mg par voie orale toutes les 12 heures (soit une dose journalière totale de 300 mg administrée avec un repas riche en graisses.

Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine et clarithromycine), la dose de Kalydeco doit être réduite à 150 mg deux fois par semaine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (tels que fluconazole, érythromycine), la dose de Kalydeco doit être réduite à 150 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Personnes âgées

Bien que les données concernant les personnes âgées porteuses d'une mutation *R117H-CFTR* traitées par l'ivacaftor dans l'étude 6 soient très limitées, aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire en l'absence d'insuffisance hépatique modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de Kalydeco chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A). En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B), une réduction de la posologie à 150 mg une fois par jour est recommandée. Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de Kalydeco en cas d'insuffisance hépatique sévère et son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Chez ces patients, la dose initiale recommandée doit être de 150 mg un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kalydeco chez les enfants de moins de 2 ans porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La dose préconisée chez les enfants âgés de moins de 6 ans et pesant moins de 25 kg ne peut pas être obtenue avec Kalydeco comprimés.

L'efficacité de Kalydeco chez les patients de moins de 18 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* n'a pas été établie. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 mais elles ne permettent pas d'établir de recommandations concernant la posologie adaptée.

Mode d'administration

Voie orale.

Kalydeco doit être administré avec un repas riche en graisses.

La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée durant le traitement par Kalydeco (voir rubrique 4.5).

Il convient de préciser aux patients d'avaler les comprimés en entier (les patients ne doivent notamment pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les patients atteints de mucoviscidose qui présentaient une mutation de défaut de régulation (classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou une mutation *R117H* sur au moins un allèle du gène *CFTR* ont été inclus dans les études 1, 2, 5 et 6 (voir rubrique 5.1).

Quatre patients porteurs de la mutation *G970R* ont été inclus dans l'étude 5. Chez trois des quatre patients, la variation du taux de chlorures dans la sueur a été inférieure à 5 mmol/L et ce groupe ne présentait pas d'amélioration cliniquement significative du VEMS après 8 semaines de traitement. L'efficacité clinique chez les patients porteurs de la mutation *G970R* du gène *CFTR* n'a pas pu être établie (voir rubrique 5.1).

Les résultats d'efficacité d'une étude de phase II réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *CFTR-F508del*, n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative du VEMS après 16 semaines de traitement par l'ivacaftor comparé au placebo (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'utilisation de Kalydeco n'est pas recommandée chez ces patients.

L'efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans porteurs d'une mutation *R117H* dans la mesure où seulement deux patients adolescents étaient inclus dans l'étude 6 (voir rubrique 5.1).

L'effet positif de l'ivacaftor observé avec l'ivacaftor a été moins évident chez les patients porteurs d'une mutation *R117H-7T* associée à une maladie moins sévère (voir rubrique 5.1). Dans la mesure du possible, la phase du variant poly-T identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminée afin d'apporter plus d'éléments pour envisager la mise en route d'un traitement chez les patients porteurs d'une mutation *R117H* (voir rubrique 4.2).

Effets sur la fonction hépatique

Des augmentations modérées des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] ou aspartate aminotransférase [ASAT]) sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans les études contrôlées contre placebo (études 1 et 2), l'incidence des augmentations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) était comparable dans le groupe de patients traités par ivacaftor et dans celui des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'augmentation des transaminases, une augmentation des ALAT ou ASAT a été décrite plus fréquemment chez les patients recevant l'ivacaftor comparativement au placebo. Il est donc recommandé de surveiller la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration de l'ivacaftor, tous les 3 mois durant la première année de traitement, puis au moins une fois par an. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des transaminases.

En cas d'augmentation des transaminases, le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. Le traitement doit être interrompu chez les patients ayant un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 5 x LSN. La décision d'une éventuelle reprise du traitement par Kalydeco après normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'ivacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sauf si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques d'une augmentation de l'exposition systémique. Chez ces patients, la dose initiale doit être de 150 mg, administrée un jour sur deux (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de l'ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients greffés

L'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec la ciclosporine ou le tacrolimus.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut diminuer l'exposition systémique à l'ivacaftor, ce qui peut entraîner la diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, la dose de Kalydeco doit être ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Cataractes

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie et exposition à des rayonnements), un risque possible imputable à l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'ivacaftor chez des patients pédiatriques.

Lactose

Kalydeco contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. C'est un inhibiteur faible du CYP3A et de la P-gp et un inhibiteur potentiel du CYP2C9.

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ivacaftor :

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué l'exposition systémique à l'ivacaftor (ASC) de 89 % et a diminué l'exposition systémique à son métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à l'ivacaftor. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'inducteurs faibles à modérés du CYP3A (tels que la dexaméthasone ou la prednisone à forte dose) peut diminuer l'exposition systémique à l'ivacaftor. Aucun ajustement de la dose d'ivacaftor n'est recommandé. En cas d'administration concomitante d'ivacaftor et d'inducteurs

modérés du CYP3A, les patients doivent être surveillés pour détecter une diminution de l'efficacité de l'ivacaftor.

Inhibiteurs du CYP3A

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique à l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques [ASC]) de 8,5 fois et a augmenté l'exposition systémique à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1) dans une moindre mesure que celle à l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco à 150 mg deux fois par semaine est recommandée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la télithromycine et la clarithromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique à l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique au métabolite M1 dans une moindre mesure que celle à l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco à 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante d'ivacaftor et de jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition à l'ivacaftor. La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée pendant le traitement par Kalydeco (voir rubrique 4.2).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'ivacaftor n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique à l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie en cas de traitement concomitant par Kalydeco et la ciprofloxacine.

Médicaments affectés par l'ivacaftor :

Substrats du CYP3A, de la P-gp ou du CYP2C9

D'après les résultats des études *in vitro*, l'ivacaftor et son métabolite M1 ont la capacité d'inhiber le CYP3A et la P-gp. L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique au midazolam d'un facteur 1,5, ce qui correspond à une inhibition faible du CYP3A par l'ivacaftor. L'administration concomitante de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'exposition systémique de la digoxine d'un facteur 1,3 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments substrats de forte affinité du CYP3A et/ou substrats de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Kalydeco avec le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam et les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'effets indésirables associés aux benzodiazépines. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées lors de l'administration concomitante de Kalydeco avec la digoxine, la ciclosporine ou le tacrolimus. L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance de l'INR est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine.

Autres recommandations

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor sur les expositions systémiques à un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. L'ivacaftor ne devrait pas modifier l'efficacité des contraceptifs oraux. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.

L'ivacaftor a été étudié en présence de désipramine, un substrat du CYP2D6. Aucun effet significatif sur l'exposition systémique à la désipramine n'a été mis en évidence. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie des substrats du CYP2D6, tels que la désipramine, n'apparaît nécessaire.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'ivacaftor chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Kalydeco pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'ivacaftor et/ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connue. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ivacaftor dans le lait de rates allaitantes. Par conséquent, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Kalydeco en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'ivacaftor a altéré la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles aux doses de 200 mg/kg/jour (entraînant respectivement des expositions correspondant à environ 8 et 5 fois, l'exposition systémique observée chez l'homme à la dose maximale recommandée d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites), lorsque les mères étaient traitées avant la gestation et au cours des premiers stades de celle-ci (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle et sur les indices de performance de reproduction n'a été observé avec les doses \leq 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 6 et 3 fois respectivement l'exposition systémique observée chez l'homme à la dose maximale recommandée d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites).

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

Kalydeco a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'ivacaftor peut provoquer des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8). Il doit donc être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses et ceci jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus ayant reçu l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo d'une durée de 48 semaines, et dont l'incidence était entre 3 % et 9 % plus élevée que dans le groupe placebo, étaient : céphalées (23,9 %), douleur oro-pharyngée (22,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %), congestion nasale (20,2 %), douleur abdominale (15,6 %), rhinopharyngite (14,7 %), diarrhée (12,8 %), sensations vertigineuses (9,2 %), rash cutané (12,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (12,8 %). Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients qui recevaient l'ivacaftor étaient notamment des douleurs abdominales et des augmentations des transaminases (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'ivacaftor dans les études cliniques (études contrôlées contre placebo et non contrôlées) au cours desquelles la durée d'exposition à l'ivacaftor était comprise entre 16 et 144 semaines. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	très fréquent
	Rhinopharyngite	très fréquent
	Rhinite	fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	très fréquent
	Sensations vertigineuses	très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	fréquent
	Acouphènes	fréquent
	Hyperhémie du tympan	fréquent
	Trouble vestibulaire	fréquent
	Congestion de l'oreille	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oro-pharyngée	très fréquent
	Congestion nasale	très fréquent
	Congestion des sinus	fréquent
	Érythème pharyngé	fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	très fréquent
	Diarrhée	très fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané	très fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	fréquent
	Inflammation du sein	peu fréquent
	Gynécomastie	peu fréquent
	Affection du mamelon	peu fréquent
	Douleur au niveau du mamelon	peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	très fréquent

Description des effets indésirables :

Affections hépatobiliaires

Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 1 et 2 contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 48 semaines et menées chez des patients âgés de 6 ans et plus, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou > 3 x LSN était respectivement de 3,7 %, 3,7 % et 8,3 % chez les patients traités par l'ivacaftor et de 1,0 %, 1,9 % et 8,7 % chez les patients ayant reçu le placebo. Deux patients, l'un recevant le placebo et l'autre recevant l'ivacaftor, ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées, > 8 x LSN. Aucun des patients traités par l'ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale $> 1,5$ x LSN. Chez les patients traités par l'ivacaftor, les augmentations des transaminases allant jusqu'à 5 x LSN ont régressé sans interruption du traitement dans la majorité des cas. L'administration d'ivacaftor a été interrompue chez la plupart des patients présentant des élévations des transaminases > 5 x LSN. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans

tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité a été évaluée chez 34 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 61 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 94 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité est semblable chez les enfants et les adolescents et similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines menée chez 34 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude 7), une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 14,7 % d'entre eux (5/34). Les cinq patients avaient des taux d'ALAT ou d'ASAT maximaux > 8 x LSN, qui sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement par l'ivacaftor granulés. Le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 15,0 % (6/40) des patients traités par l'ivacaftor et chez 14,6 % (6/41) des patients qui recevaient le placebo. Un seul de ces enfants traités par l'ivacaftor (2,5 %) a présenté une élévation des ALAT et des ASAT > 8 x LSN. Les augmentations maximales des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT) étaient généralement plus importantes chez les patients pédiatriques que chez les patients plus âgés. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec l'ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en des mesures générales d'appoint, telles que la surveillance des fonctions vitales, de la fonction hépatique et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX02

Mécanisme d'action

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). *In vitro*, il améliore le transport des ions chlorures en augmentant l'ouverture du canal CFTR dans les mutations de défaut de régulation spécifiées (dont la liste figure à la rubrique 4.1) impliquées dans la diminution de la probabilité d'ouverture du canal par rapport au canal CFTR normal. L'ivacaftor a également potentialisé la probabilité d'ouverture du canal R117H-CFTR, qui présente à la fois une faible probabilité d'ouverture (régulation) et une diminution de l'amplitude du courant ionique (conductance). Les réponses observées *in vitro* dans les expériences de patch-clamp en canal unitaire sur des fragments de membranes cellulaires de rongeurs exprimant des formes mutées du canal CFTR ne correspondent pas systématiquement à la réponse pharmacodynamique *in vivo* (par exemple taux de chlorures dans la sueur) ou au bénéfice clinique. Le mécanisme exact par lequel l'ivacaftor potentialise l'activité de régulation du canal CFTR normal ou de certaines formes mutées de ce système n'est pas totalement élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études 1 et 2 conduites chez des patients porteurs de la mutation *G551D* sur un allèle du gène *CFTR*, l'ivacaftor a entraîné des diminutions du taux de chlorures dans la sueur qui étaient rapides (15 jours), importantes (la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur entre la valeur à 24 semaines et la valeur initiale était respectivement de -48 mmol/L [IC à 95 % : -51 ; -45] et de -54 mmol/L [IC à 95 % : -62 ; -47]) et prolongées (jusqu'à 48 semaines).

Dans l'étude 5, partie 1, menée chez des patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D*, le traitement par l'ivacaftor a entraîné une variation moyenne rapide (15 jours) et importante du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : -57 ; -41) jusqu'à la semaine 8 de traitement. Cependant, chez les patients porteurs de la mutation *CFTR-G970R*, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 8 était de -6,25 mmol/L (écart-type : ± 6,55). Des résultats comparables à ceux de la partie 1 ont été observés dans la partie 2 de l'étude. Lors de la visite de suivi de la semaine 4 (4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor), les valeurs moyennes du taux de chlorures dans la sueur de chaque groupe tendaient à revenir aux valeurs initiales avant traitement.

Dans l'étude 6 menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation *R117H* du gène *CFTR*, la différence entre les variations moyennes du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale, de chacun des groupes de traitement était de -24 mmol/L (IC à 95 % : -28 ; -20).

Données d'efficacité et de sécurité cliniques

Études 1 et 2 : études chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation de défaut de régulation G551D

L'efficacité de Kalydeco a été évaluée dans deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D* sur au moins un allèle du gène *CFTR*, ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique et stables cliniquement.

Les patients des deux études ont été randomisés dans les proportions 1/1 afin de recevoir 150 mg d'ivacaftor ou le placebo toutes les 12 heures avec des repas riches en graisses pendant 48 semaines, en plus de leur traitement prescrit pour la mucoviscidose (par exemple, tobramycine, dornase alfa). L'utilisation d'une solution de chlorure de sodium hypertonique inhalée n'était pas autorisée.

L'étude 1 a évalué 161 patients âgés de 12 ans et plus ; 122 (75,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. La consommation de médicaments en début d'étude était plus fréquente dans le groupe placebo que dans le groupe traité par l'ivacaftor. Ces médicaments comprenaient la dornase-alpha (73,1 % contre 65,1 %), le salbutamol (53,8 % contre 42,2 %), la tobramycine (44,9 % contre 33,7 %) et l'association salmétérol/fluticasone (41,0 % contre 27,7 %). Le VEMS moyen initial était égal à 63,6 % (de 31,6 % à 98,2 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 26 ans (de 12 à 53 ans).

L'étude 2 a évalué 52 patients âgés de 6 à 11 ans lors de la phase de recrutement; le poids corporel moyen (ET) était de 30,9 (8,63) kg ; 42 (80,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. Le VEMS moyen initial était de 84,2 % (de 44,0 % à 133,8 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 9 ans (de 6 à 12 ans) ; 8 (30,8 %) patients du groupe placebo et 4 (15,4 %) patients du groupe ivacaftor présentaient un VEMS initial inférieur à 70 % de la valeur théorique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale.

La différence entre ivacaftor et placebo de variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 10,6 % (8,6 ; 12,6) dans l'étude 1 et de 12,5 % (6,6 ; 18,3) dans l'étude 2. La différence entre ivacaftor et placebo de

variation relative moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 17,1 % (13,9 ; 20,2) dans l'étude 1 et de 15,8 % (8,4 ; 23,2) dans l'étude 2. La variation moyenne du VEMS (L) entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 0,37 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,01 litre pour le groupe placebo dans l'étude 1, elle était de 0,30 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,07 litre pour le groupe placebo dans l'étude 2. Dans les deux études, l'amélioration du VEMS était obtenue rapidement (jour 15) et persistait tout au long des 48 semaines.

La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients âgés de 12 à 17 ans dans l'étude 1 était de 11,9 % (5,9 ; 17,9). La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients dont le VEMS initial était supérieur à 90 % de la valeur théorique dans l'étude 2 était de 6,9 % (-3,8 ; 17,6).

Le tableau 2 présente les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires pertinents d'un point de vue clinique.

Critère d'évaluation	Étude 1		Étude 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 du domaine respiratoire CFQ-R^b (points) par rapport à sa valeur initiale^c				
Jusqu'à la semaine 24	8,1 (4,7 ; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4 ; 13,5)	0,1092
Jusqu'à la semaine 48	8,6 (5,3 ; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6 ; 11,8)	0,1354
Risque relatif d'exacerbation pulmonaire				
Jusqu'à la semaine 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Jusqu'à la semaine 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variation absolue moyenne du poids corporel (kg) par rapport à sa valeur initiale				
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
Variation absolue moyenne de l'IMC (kg/m²) par rapport à sa valeur initiale				
À la semaine 24	0,94 (0,62 ; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34 ; 1,28)	0,0008
À la semaine 48	0,93 (0,48 ; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51 ; 1,67)	0,0003
Variation moyenne des scores z par rapport à leur valeur initiale				
Score z du poids en fonction de l'âge à la semaine 48	0,33 (0,04 ; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24 ; 0,53)	< 0,0001
Score z de l'IMC en fonction de l'âge à la semaine 48 ^e	0,33 (0,002 ; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26 ; 0,65)	< 0,0001
IC : intervalle de confiance ; NA : non analysé en raison de la faible incidence des événements.				
^a Différence entre les traitements = effet de l'ivacaftor - effet du placebo.				
^b CFQ-R : questionnaire révisé spécifique de la mucoviscidose, mesure de la qualité de vie relative à la santé pour la mucoviscidose.				
^c Les données des versions du CFQ-R pour adultes/adolescents et du CFQ-R pour enfants de 12-13 ans ont été groupées dans l'étude 1 ; les données de l'étude 2 ont été obtenues à partir du CFQ-R pour enfants de 6 à 11 ans.				
^d Rapport des risques instantanés (<i>hazard ratio</i>) pour le délai d'apparition de la première exacerbation pulmonaire.				
^e Chez les patients de moins de 20 ans (courbes de croissance des CDC américains).				

Étude 5 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations de défaut de régulation autres que G551D

L'étude 5 était une étude de phase III croisée en deux parties, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (partie 1), suivie d'une phase d'extension en ouvert de 16 semaines (partie 2), visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D*).

Dans la partie 1, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir toutes les 12 heures pendant 8 semaines 150 mg d'ivacaftor ou le placebo avec un repas riche en graisses, en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose puis ont permuté après une période d'arrêt traitement de 4

à 8 semaines pour recevoir l'autre traitement pendant une deuxième période de 8 semaines. Les nébulisations de solution saline hypertonique n'étaient pas autorisées. Dans la partie 2, l'ivacaftor était administré aux patients selon les mêmes modalités que dans la partie 1 pendant 16 semaines supplémentaires. La durée du traitement continu par l'ivacaftor était de 24 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1 et de 16 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1.

Trente-neuf patients (âge moyen 23 ans) ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique lors de l'inclusion (VEMS moyen : 78 % de la valeur théorique [allant de 43 % à 119 %]) ont été inclus dans l'étude ; 62 % des patients (24/39) étaient porteurs de la mutation *CFTR-F508del* sur le second allèle. Au total, 36 patients ont poursuivi l'étude dans la partie 2 (18 par séquence de traitement).

Dans la partie 1 de l'étude 5, la valeur moyenne initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de 79,3 % dans le groupe de patients recevant le placebo, tandis qu'elle était de 76,4 % dans le groupe de patients traités par l'ivacaftor. La valeur globale moyenne après le traitement était respectivement de 76,0 % et 83,7 %. La variation absolue moyenne du VEMS à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (critère d'évaluation principal) était de 7,5 % pendant la période de traitement par l'ivacaftor et de -3,2 % pendant la période de traitement par le placebo. La différence entre traitements observée entre l'ivacaftor et le placebo était de 10,7 % ((IC 95 % : 7,3 ; 14,1) ($P < 0,0001$)).

L'effet de l'ivacaftor dans la population totale de l'étude 5 (incluant les critères secondaires de variation absolue de l'IMC à la semaine 8 de traitement et la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 8 de traitement) et en fonction de chaque mutation (variation absolue du taux de chlorures dans la sueur et du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 8) est présenté dans le tableau 3. Au vu des réponses cliniques (VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique) et pharmacodynamiques (taux de chlorures dans la sueur), l'efficacité à l'ivacaftor n'est pas établie chez les patients porteurs de la mutation *G970R*.

Tableau 3. Effet de l'ivacaftor sur les variables d'efficacité dans la population totale et dans les sous-groupes de mutations spécifiques du gène <i>CFTR</i>		
Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique	IMC (kg/m²)	Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ- R (points)
Jusqu'à la semaine 8	À la semaine 8	Jusqu'à la semaine 8
Tous les patients (N = 39) Résultats présentés sous forme de variation moyenne (IC à 95 %) par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor <i>versus</i> placebo :		
10,7 (7,3 ; 14,1)	0,66 (0,34 ; 0,99)	9,6 (4,5 ; 14,7)

Groupes de patients en fonction du type de mutation (n)		
Résultats présentés sous forme de moyenne (minimum, maximum) pour la variation à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor* :		
Mutation (n)	Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)	Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique (%)
	À la semaine 8	À la semaine 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75 ; -34)	8 (-1 ; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82 ; -79)	20 (3 ; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65 ; -35)	8 (-1 ; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16 ; -2)	3 (-1 ; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84 ; -7)	9 (-20 ; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82 ; -74)	3 (-1 ; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93 ; -53)	11 (-2 ; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71 ; -54)	5 (-3 ; 13)

* Il n'a pas été effectué de tests statistiques en raison du nombre faible pour chaque mutation.
† Résultats chez le patient porteur de la mutation *G551S* ayant des données au temps d'évaluation de la semaine 8.
†† n = 3 pour l'analyse de la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur.

Dans la partie 2 de l'étude 5, la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 16 semaines de traitement continu par l'ivacaftor (patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1) était de 10,4 % (\pm 13,2 %). Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor, la variation absolue moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de -5,9 % (\pm 9,4 %). Chez les patients de la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1, une variation moyenne du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) de 3,3 % (\pm 9,3 %) était observée après les 16 semaines supplémentaires de traitement par l'ivacaftor. Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor, la variation moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) était de -7,4 % (\pm 5,5 %).

*Étude 3 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *CFTR-F508del**
L'étude 3 (partie A) était une étude de phase II de 16 semaines, randomisée dans les proportions de 4:1, conduite en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, de l'ivacaftor (150 mg toutes les 12 heures) chez 140 patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et ayant un VEMS \geq 40 % de la valeur théorique.

La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 16 et la valeur initiale (critère d'évaluation principal de l'efficacité) était de 1,5 % dans le groupe ivacaftor et de -0,2 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le traitement par

l'ivacaftor et le placebo était de 1,7 % (IC à 95 % : -0,6 ; 4,1) ; cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,15$).

Étude 4 : étude d'extension en ouvert

Dans l'étude 4, les patients qui avaient terminé le traitement par le placebo dans les études 1 et 2 ont permuté pour recevoir l'ivacaftor, tandis que les patients qui avaient été traités par l'ivacaftor ont continué à recevoir l'ivacaftor pendant au moins 96 semaines ; la durée de traitement par l'ivacaftor était donc d'au moins 96 semaines chez les patients du groupe placebo/ivacaftor et d'au moins 144 semaines chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor.

Cent quarante-quatre (144) patients de l'étude 1 ont été inclus dans l'étude 4 : 67 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 77 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor. Quarante-huit (48) patients de l'étude 2 sont entrés dans l'étude 4 : 22 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 26 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor.

Le tableau 4 présente les résultats en termes de variation absolue moyenne (ET) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique dans les deux groupes de patients. Pour les patients du groupe placebo/ivacaftor, la valeur initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est celle de l'étude 4, tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, la valeur initiale est celle des études 1 et 2.

Tableau 4. Effet de l'ivacaftor sur le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique dans l'étude 4			
Étude initiale et groupe de traitement	Durée du traitement par l'ivacaftor (semaines)	Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)	
		N	Moyenne (ET)
Étude 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Étude 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Traitement pendant l'étude de phase III randomisée en insu de 48 semaines.
[†] Variation par rapport à la valeur initiale de l'étude antérieure après 48 semaines de traitement par le placebo.

Lorsque la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est comparée à la valeur initiale de l'étude 4 pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor ($n = 72$) qui avaient participé à l'étude 1, cette variation était de 0,0 % (écart type : $\pm 9,05$), tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor ($n = 25$) qui avaient participé à l'étude 2, elle était de 0,6 % (écart type : $\pm 9,1$). Ces résultats montrent que chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, l'amélioration du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée à la semaine 48 de l'étude initiale (jour 0 à jour 48) a été maintenue jusqu'à la semaine 144. Il n'a pas été constaté d'améliorations supplémentaires dans l'étude 4 (semaine 48 à semaine 144).

Chez les patients du groupe placebo/ivacaftor de l'étude 1, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été plus élevé dans l'étude initiale lorsque les patients recevaient le placebo (1,34 événement/an) que pendant l'étude qui l'a suivi quand les patients ont permuté pour recevoir

l'ivacaftor (0,48 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et 0,67 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96). Chez les patients du groupe ivacaftor /ivacaftor de l'étude 1, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires était de 0,57 événement/an du jour 1 à la semaine 48 lorsqu'ils recevaient l'ivacaftor. Après la transition dans l'étude 4, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été de 0,91 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et de 0,77 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96.

Chez les patients qui avaient participé à l'étude 2, le nombre d'événements a été globalement faible.

Étude 6 : étude conduite chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR

L'étude 6 a évalué 69 patients âgés de 6 ans et plus parmi lesquels 53 (76,8 %) étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le second allèle. Le variant poly-T de *R117H* confirmé était *5T* chez 38 patients et *7T* chez 16 patients. À l'inclusion, le VEMS moyen était de 73 % de la valeur théorique (de 32,5 % à 105,5 %) et l'âge moyen était de 31 ans (de 6 ans à 68 ans). La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique mesuré sur la période allant jusqu'à la semaine 24 comparativement à la valeur initiale (critère d'évaluation principal de l'efficacité) était de 2,57 % dans le groupe ivacaftor et de 0,46 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe placebo était de 2,1 % [IC à 95 % : -1,1 ; 5,4].

Une analyse en sous-groupe prédéfinie a été réalisée chez les patients âgés de 18 ans et plus (26 patients recevant le placebo et 24 patients traités par l'ivacaftor). La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 4,5 % dans le groupe ivacaftor contre -0,46 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe placebo était de 5,0 % [IC à 95 % : 1,1 ; 8,8].

Dans une analyse en sous-groupe de patients âgés de 6 à 11 ans (8 patients recevant le placebo et 9 patients traités par l'ivacaftor), le groupe recevant le placebo a présenté une amélioration moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique allant de la valeur initiale de 94,0 % lors de l'inclusion à 98,4 % pendant la durée de l'étude ; une légère diminution du VEMS moyen allant de 97,5 % lors de l'inclusion à 96,2 % pendant toute l'étude, a été observée dans le groupe traité par l'ivacaftor. La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique observée pendant une période allant jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -2,8 % dans le groupe ivacaftor et de 3,5 % dans le groupe placebo. La différence observée entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe placebo était de -6,3 % [IC à 95 % : -12,0 ; -0,7]. Il n'a pas été effectué d'analyse statistique chez les patients âgés de 12 à 17 ans dans la mesure où deux patients seulement étaient inclus dans cette étude.

Dans une analyse en sous-groupe de patients porteurs d'un variant génétique *R117H-5T* confirmé, la différence de la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe traité l'ivacaftor et le groupe placebo était de 5,3 % [IC à 95 % 1,3 ; 9,3]. Chez les patients porteurs d'un variant génétique *R117H-7T* confirmé, la différence observée entre le groupe ivacaftor et le groupe placebo était de 0,2 % [IC à 95 %: -8,1 ; 8,5].

Les critères d'efficacité secondaires étaient la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale, la variation absolue de l'indice de masse corporel (IMC) à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 de traitement et le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire. Il n'a pas été observé de différences entre le traitement par l'ivacaftor et le placebo, sauf pour le domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (la différence observée jusqu'à la semaine 24 entre l'ivacaftor et le placebo était de 8,4 % [2,2 ; 14,6]) et pour la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur (voir Effets pharmacodynamiques).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kalydeco dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans

l'indication en traitement de la mucoviscidose (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires entre les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose.

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg à des volontaires sains avec un repas, les ASC et C_{max} moyennes (\pm écart-type [ET]) étaient de 10 600 (5 260) ng*h/mL et de 768 (233) ng/mL, respectivement. Après administration toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'ivacaftor étaient atteintes aux jours 3 à 5, avec un taux d'accumulation compris entre 2,2 et 2,9.

Absorption

Après administrations orales répétées d'ivacaftor, l'exposition à l'ivacaftor augmentait généralement avec la posologie, comprise entre 25 mg toutes les 12 heures et 450 mg toutes les 12 heures. L'exposition systémique à l'ivacaftor était généralement de 2,5 à 4 fois supérieure après administration avec un repas riche en graisses. Par conséquent, l'ivacaftor doit être administré avec un repas riche en graisses. Le t_{max} médian (valeurs extrêmes) est de 4,0 (3,0 ; 6,0) heures environ après administration avec un repas.

La biodisponibilité des granulés d'ivacaftor (2 sachets de 75 mg) est comparable à celle du comprimé de 150 mg lorsqu'ils sont administrés avec un repas riche en graisses chez des volontaires sains adultes. Le rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés pour les granulés par rapport aux comprimés était de 0,951 [IC à 90 % : 0,839 ; 1,08] pour l'ASC_{0-∞} et de 0,918 [IC 90% : 0,750 ; 1,12] pour la C_{max} . L'effet des aliments sur l'absorption de l'ivacaftor est comparable pour les deux formulations comprimés et granulés.

Distribution

L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine. L'ivacaftor ne se fixe pas sur les hématies humaines.

Après administration orale de 150 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires sains, avec un repas, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) était de 353 (122) litres.

Biotransformation

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

Élimination

Après administration orale, la majorité de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. Les principaux métabolites M1 et M6 représentaient 65 % environ de la dose totale éliminée, 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente était de 12 heures environ après une dose unique prise avec un repas. La clairance apparente (Cl/F) de l'ivacaftor était comparable entre les volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Le Cl/F moyen (\pm ET) était de 17,3 (8,4) l/h pour une dose unique de 150 mg administrée à des volontaires sains.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'ivacaftor est généralement linéaire en fonction du temps ou de la dose pour des doses comprises entre 25 et 250 mg.

Insuffisance hépatique

Après une dose unique de 150 mg d'ivacaftor, la C_{max} de l'ivacaftor (moyenne : 735 ng/mL [écart-type : \pm 331]) était comparable chez les patients adultes dont la fonction hépatique était modérément altérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9), mais l' $ASC_{0-\infty}$ de l'ivacaftor (moyenne : 16 800 ng*h/mL [écart-type : \pm 6 140]) était augmentée de deux fois environ par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. Des simulations permettant de prédire l'exposition à l'ivacaftor à l'état d'équilibre ont montré qu'en réduisant la posologie de 150 mg toutes les 12 heures à 150 mg une fois par jour, les patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée auraient des valeurs de C_{min} à l'équilibre comparables à celles obtenues avec une posologie de 150 mg toutes les 12 heures chez les adultes ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent, une posologie réduite de 150 mg une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'impact de l'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A, score de 5 à 6) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor n'a pas été étudié, mais l' $ASC_{0-\infty}$ de l'ivacaftor devrait augmenter de moins de deux fois. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15), mais l'exposition devrait être plus importante que chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de l'ivacaftor chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Chez ces patients, la posologie initiale doit être de 150 mg un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations sera adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'ivacaftor chez des patients insuffisants rénaux. Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans l'urine). L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable (moins de 0,01 % après une dose orale unique de 500 mg). Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, la prudence est recommandée lors de l'administration d'ivacaftor à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

L'exposition systémique attendue à l'ivacaftor, déterminée suivant une analyse pharmacocinétique de population à partir des concentrations observées dans les études de phases II et III, est présentée par tranche d'âge dans le tableau 5. Les expositions systémiques attendues chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ont été estimées à partir d'une analyse modélisée de pharmacocinétique de population utilisant les données recueillies dans cette tranche d'âge.

Tranche d'âge	Dose	$C_{min, ss}$ ng/mL (ET)	$ASC_{\tau, ss}$ ng.h/mL (ET)
2 à 5 ans (< 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	577 (317)	10 500 (4 260)
2 à 5 ans (\geq 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	629 (296)	11 300 (3 820)
6 à 11 ans (\geq 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	641 (329)	10 760 (4 470)
6 à 11 ans (\geq 25 kg)	150 mg toutes les 12 heures	958 (546)	15 300 (7 340)
12 à 17 ans	150 mg toutes les 12 heures	564 (242)	9 240 (3 420)
Adultes (\geq 18 ans)	150 mg toutes les 12 heures	701 (317)	10 700 (4 100)

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions systémiques considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme en utilisation thérapeutique et ont peu de signification clinique.

L'ivacaftor a entraîné un effet inhibiteur concentration-dépendant des courants des canaux hERG (*human ether-à-go-go related gene*) avec une CI_{15} de 5,5 μM , ce qui est comparable à la C_{max} (5,0 μM) de l'ivacaftor observée aux doses thérapeutiques. Cependant, aucun allongement de l'espace QT induit par l'ivacaftor n'a été observé lors d'une étude de télémétrie chez le chien à des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ou lors de mesures électrocardiographiques (ECG) dans le cadre d'études à doses répétées d'une durée allant jusqu'à un an à la dose de 60 mg/kg/jour chez le chien (C_{max} après 365 jours = 36,2 à 47,6 μM). L'ivacaftor a entraîné une augmentation dose-dépendante mais transitoire des paramètres mesurant la pression artérielle chez le chien à des doses orales uniques allant jusqu'à 60 mg/kg.

L'ivacaftor n'a pas entraîné de toxicité pour l'appareil reproducteur de rats mâles et femelles à des doses respectivement de 200 et 100 mg/kg/jour. Chez les femelles, les posologies supérieures ont été associées à des réductions de l'indice global de fertilité, du nombre de gestations, du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, ainsi qu'à des modifications du cycle œstral. Chez les mâles, une légère diminution du poids des vésicules séminales a été observée.

L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène après administration orale à des rates et lapines gravides au stade de l'organogenèse du développement fœtal, à des doses entraînant des expositions correspondant respectivement à environ 5 fois (d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites) et 11 fois (d'après l'ASC de l'ivacaftor) l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée. Aux doses maternotoxiques chez la rate, l'ivacaftor a entraîné une réduction du poids corporel des fœtus et une augmentation de l'incidence des syndromes de la côte cervicale, des cas de côtes ondulées et d'irrégularités du sternum, y compris des fusions. La signification de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

L'ivacaftor n'a pas provoqué d'anomalies du développement dans la portée de rates gravides traitées *per os* depuis la gestation jusqu'à la parturition et au sevrage à une dose de 100 mg/kg/jour. Les posologies supérieures ont entraîné des réductions de 92 % et 98 % de la survie et des indices de lactation, respectivement, ainsi qu'une réduction du poids corporel des ratons.

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu, du jour 7 au jour 35 de la période postnatale, des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à 0,22 fois l'exposition systémique humaine à la dose maximale recommandée évaluée d'après l'exposition systémique à l'ivacaftor et à ses principaux métabolites). Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines ni chez des chiens âgés de 4 à 5 mois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Des études de deux ans chez les souris et les rats dans le but d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'ivacaftor ont montré que l'ivacaftor n'était carcinogène pour aucune de ces espèces. Les expositions plasmatiques à l'ivacaftor chez la souris mâle et femelle à une dose non carcinogène (200 mg/kg/jour, la plus forte dose testée) étaient respectivement environ 4 et 7 fois plus élevées que l'exposition systémique mesurée chez l'homme après un traitement par l'ivacaftor et respectivement au moins 1,2 et 2,4 fois plus élevées pour ce qui concerne les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites. Les expositions plasmatiques à l'ivacaftor chez le rat mâle et femelle à une dose non carcinogène (50 mg/kg/jour, la plus forte dose testée) étaient environ 16 et 29 fois plus élevées respectivement que l'exposition systémique mesurée chez l'homme après un traitement par l'ivacaftor et 6 et 9 fois plus élevées respectivement en ce qui concerne les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites.

Une batterie standard de tests, réalisés *in vitro* et *in vivo* avec l'ivacaftor, n'a pas mis en évidence de génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Succinate d'acétate d'hypromellose
Croscarmellose sodique
Laurilsulfate de sodium
Silice colloïdale
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (PEG 3350)
Talc
Laque aluminique d'indigotine (E132)
Cire de carnauba

Encre d'impression

Résine de shellac
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés en plaquette (polychlorotrifluoroéthylène [PCTFE]/aluminium) ou en flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène, film en aluminium scellé par induction et dessicant de type tamis moléculaire.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- plaquette contenant 56 comprimés pelliculés ;
- flacon contenant 56 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/001-002

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 50 mg granulés en sachet
Kalydeco 75 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kalydeco 50 mg granulés en sachet
Chaque sachet contient 50 mg d'ivacaftor.

Excipient à effet notoire :
chaque sachet contient 73,2 mg de lactose (monohydraté).

Kalydeco 75 mg granulés en sachet
Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor.

Excipient à effet notoire :
chaque sachet contient 109,8 mg de lactose (monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

Granulés de couleur blanche à blanc cassé mesurant environ 2 mm de diamètre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kalydeco granulés est indiqué dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de Kalydeco est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) indiquée ci-dessus sur au moins un allèle du gène *CFTR*.

Posologie

Enfants âgés de 2 ans et plus, les adolescents et les adultes (tableau 1 ci-dessous).

Tableau 1. Posologies recommandées chez les patients âgés de 2 ans et plus		
Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
< 14 kg	50 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	100 mg
≥ 14 kg à < 25 kg	75 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	150 mg
≥ 25 kg	Se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de Kalydeco comprimés pour plus d'informations.	

Oubli d'une prise

En cas d'oubli d'une prise, s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible, puis prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A (tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine et clarithromycine), la dose de Kalydeco doit être réduite à 50 mg deux fois par semaine chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 14 kg et à 75 mg deux fois par semaine chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (tels que fluconazole, érythromycine), la posologie de Kalydeco est celle mentionnée ci-dessus en fonction du poids, mais administrée une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée lors de l'utilisation de Kalydeco chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A). En cas d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B), une réduction de la posologie à 50 mg une fois par jour chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 14 kg, et à 75 mg une fois par jour chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg, est recommandée. Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de Kalydeco en cas d'insuffisance hépatique sévère et son utilisation chez ces patients n'est donc pas recommandée, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Chez ces patients, la dose initiale recommandée est celle mentionnée ci-dessus en fonction du poids, mais administrée un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations doit être adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kalydeco chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Le contenu de chaque sachet de granulés doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge et ingéré immédiatement et en totalité. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai. Le médicament doit être administré immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée durant le traitement par Kalydeco (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les patients atteints de mucoviscidose qui présentaient une mutation de défaut de régulation (classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *G970R*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* sur au moins un allèle du gène *CFTR* ont été inclus dans les études 1, 2, 5, 6 et 7 (voir rubrique 5.1).

Quatre patients porteurs de la mutation *G970R* ont été inclus dans l'étude 5. Chez trois des quatre patients, la variation du taux de chlorures dans la sueur a été inférieure à 5 mmol/L et ce groupe ne présentait pas d'amélioration cliniquement significative du VEMS après 8 semaines de traitement. L'efficacité clinique chez les patients porteurs de la mutation *G970R* du gène *CFTR* n'a pas pu être établie (voir rubrique 5.1).

Les résultats d'efficacité d'une étude de phase II réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *CFTR-F508del*, n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative du VEMS après 16 semaines de traitement par l'ivacaftor comparé au placebo (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'utilisation de Kalydeco n'est pas recommandée chez ces patients.

Effets sur la fonction hépatique

Des augmentations modérées des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] ou aspartate aminotransférase [ASAT]) sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans les études contrôlées contre placebo (études 1 et 2), l'incidence des augmentations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) était comparable dans le groupe de patients traités par ivacaftor et dans celui des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.8). Dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents d'augmentation des transaminases, une augmentation des ALAT ou ASAT a été décrite plus fréquemment chez les patients recevant l'ivacaftor comparativement au placebo. Il est donc recommandé de surveiller la fonction hépatique chez tous les patients avant l'instauration de l'ivacaftor, tous les 3 mois durant la première année de traitement, puis au moins une fois par an. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des transaminases.

En cas d'augmentation des transaminases, le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. Le traitement doit être interrompu chez les patients ayant un taux d'ALAT ou d'ASAT supérieur à 5 x LSN. La décision d'une éventuelle reprise du traitement par Kalydeco après normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu.

Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'ivacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sauf si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques d'une augmentation de l'exposition systémique. La dose initiale doit alors être de 50 mg un jour sur deux chez les enfants âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 14 kg et de 75 mg un jour sur deux chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de l'ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients greffés

L'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec la ciclosporine ou le tacrolimus.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut diminuer l'exposition systémique à l'ivacaftor, ce qui peut entraîner la diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, la dose de Kalydeco doit être ajustée (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Cataractes

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie et exposition à des rayonnements), un risque possible imputable à l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'ivacaftor chez des patients pédiatriques.

Lactose

Kalydeco contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. C'est un inhibiteur faible du CYP3A et de la P-gp et un inhibiteur potentiel du CYP2C9.

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ivacaftor :

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué l'exposition systémique à l'ivacaftor (ASC) de 89 % et a diminué l'exposition systémique à son métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à l'ivacaftor. L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

L'utilisation concomitante d'inducteurs faibles à modérés du CYP3A (tels que la dexaméthasone ou la prednisone à forte dose) peut diminuer l'exposition systémique à l'ivacaftor. Aucun ajustement de la dose d'ivacaftor n'est recommandé. En cas d'administration concomitante d'ivacaftor et d'inducteurs

modérés du CYP3A, les patients doivent être surveillés pour détecter une diminution de l'efficacité de l'ivacaftor.

Inhibiteurs du CYP3A

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique à l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques [ASC]) de 8,5 fois et a augmenté l'exposition systémique à l'hydroxyméthyl-ivacaftor (M1) dans une moindre mesure que celle à l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco à 50 mg deux fois par semaine chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 14 kg et à 75 mg deux fois par semaine chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg est recommandée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la télithromycine et la clarithromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique à l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique au métabolite M1 dans une moindre mesure que celle à l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco à la dose recommandée ci-dessus, mais administrée une fois par jour, est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole et l'érythromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante d'ivacaftor et de jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition à l'ivacaftor. La consommation de pamplemousse ou d'oranges amères doit être évitée pendant le traitement par Kalydeco (voir rubrique 4.2).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'ivacaftor n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique à l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie en cas de traitement concomitant par Kalydeco et la ciprofloxacine.

Médicaments affectés par l'ivacaftor :

Substrats du CYP3A, de la P-gp ou du CYP2C9

D'après les résultats des études *in vitro*, l'ivacaftor et son métabolite M1 ont la capacité d'inhiber le CYP3A et la P-gp. L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique au midazolam d'un facteur 1,5, ce qui correspond à une inhibition faible du CYP3A par l'ivacaftor. L'administration concomitante de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'exposition systémique de la digoxine d'un facteur 1,3 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments substrats de forte affinité du CYP3A et/ou substrats de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Kalydeco avec le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam et les patients doivent être surveillés afin de détecter la survenue d'effets indésirables associés aux benzodiazépines. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées lors de l'administration concomitante de Kalydeco avec la digoxine, la ciclosporine ou le tacrolimus. L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance de l'INR est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine (voir rubrique 4.4).

Autres recommandations

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor sur les expositions systémiques à un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. L'ivacaftor ne devrait pas modifier l'efficacité des contraceptifs oraux. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.

L'ivacaftor a été étudié en présence de désipramine, un substrat du CYP2D6. Aucun effet significatif sur l'exposition systémique à la désipramine n'a été mis en évidence. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie des substrats du CYP2D6, tels que la désipramine, n'apparaît nécessaire.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation de l'ivacaftor chez la femme enceinte sont limitées (moins de 300 grossesses). Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Kalydeco pendant la grossesse.

Allaitement

L'excrétion de l'ivacaftor et/ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connue. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'ivacaftor dans le lait de rates allaitantes. Par conséquent, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Kalydeco en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'ivacaftor a altéré la fertilité et les indices de performance de reproduction chez des rats mâles et femelles aux doses de 200 mg/kg/jour (entraînant respectivement des expositions correspondant à environ 8 et 5 fois, l'exposition systémique observée chez l'homme à la dose maximale recommandée d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites), lorsque les mères étaient traitées avant la gestation et au cours des premiers stades de celle-ci (voir rubrique 5.3). Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle et sur les indices de performance de reproduction n'a été observé avec les doses \leq 100 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à environ 6 et 3 fois respectivement l'exposition systémique observée chez l'homme à la dose maximale recommandée d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites).

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

Kalydeco a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'ivacaftor peut provoquer des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8). Il doit donc être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses et ceci jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus ayant reçu l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo d'une durée de 48 semaines, et dont l'incidence était entre 3 % et 9 % plus élevée que dans le groupe placebo, étaient : céphalées (23,9 %), douleur oro-pharyngée (22,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %), congestion nasale (20,2 %), douleur abdominale (15,6 %), rhinopharyngite (14,7 %), diarrhée (12,8 %), sensations vertigineuses (9,2 %), rash cutané (12,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (12,8 %). Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %).

Les effets indésirables graves rapportés chez les patients qui recevaient l'ivacaftor étaient notamment des douleurs abdominales et des augmentations des transaminases (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'ivacaftor dans les études cliniques (études contrôlées contre placebo et non contrôlées) au cours desquelles la durée d'exposition à l'ivacaftor allait de 16 semaines à 144 semaines. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2. Effets indésirables chez les patients traités par l'ivacaftor âgés de 2 ans et plus		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	très fréquent
	Rhinopharyngite	très fréquent
	Rhinite	fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	très fréquent
	Sensations vertigineuses	très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	fréquent
	Acouphènes	fréquent
	Hyperhémie du tympan	fréquent
	Trouble vestibulaire	fréquent
	Congestion de l'oreille	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oro-pharyngée	très fréquent
	Congestion nasale	très fréquent
	Congestion des sinus	fréquent
	Érythème pharyngé	fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	très fréquent
	Diarrhée	très fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané	très fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	fréquent
	Inflammation du sein	peu fréquent
	Gynécomastie	peu fréquent
	Affection du mamelon	peu fréquent
	Douleur au niveau du mamelon	peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	très fréquent

Description des effets indésirables

Affections hépatobiliaires

Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 1 et 2 contrôlées contre placebo d'une durée allant jusqu'à 48 semaines menées chez des patients âgés de 6 ans et plus, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) $> 8, > 5$ ou > 3 x LSN était respectivement de 3,7 % 3,7 % et 8,3 % chez les patients traités par l'ivacaftor et de 1,0 %, 1,9 % et 8,7 % chez les patients ayant reçu le placebo. Deux patients, l'un recevant le placebo et l'autre recevant l'ivacaftor, ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées, > 8 x LSN. Aucun des patients traités par l'ivacaftor

n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 1,5 x LSN. Chez les patients traités par l'ivacaftor, les augmentations des transaminases allant jusqu'à 5 x LSN ont régressé sans interruption du traitement dans la majorité des cas. L'administration d'ivacaftor a été interrompue chez la plupart des patients présentant des élévations des transaminases > 5 x LSN. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité a été évaluée chez 34 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 61 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 94 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité est semblable chez les enfants et les adolescents et similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines menée chez 34 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude 7), une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 14,7 % d'entre eux (5/34). Les cinq patients avaient des taux d'ALAT ou d'ASAT maximaux > 8 x LSN, qui sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement par l'ivacaftor granulés. Le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans, une augmentation des transaminases (ALAT ou ASAT) > 3 x LSN a été rapportée chez 15,0 % (6/40) des patients traités par l'ivacaftor et chez 14,6 % (6/41) des patients qui recevaient le placebo. Un seul de ces enfants traités par l'ivacaftor (2,5 %) a présenté une élévation des ALAT et des ASAT > 8 x LSN. Les augmentations maximales des transaminases hépatiques (ALAT ou ASAT) étaient généralement plus importantes chez les patients pédiatriques que chez les patients plus âgés. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec l'ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en des mesures générales d'appoint, telles que la surveillance des fonctions vitales, de la fonction hépatique et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX02

Mécanisme d'action

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*). *In vitro*, il améliore le transport des ions chlorures en augmentant l'ouverture du canal CFTR. Les réponses observées *in vitro* dans les expériences de patch-clamp en canal unitaire sur des fragments de membranes cellulaires de rongeurs exprimant des formes mutées du canal CFTR ne correspondent pas systématiquement à la réponse pharmacodynamique *in vivo* (par exemple taux de chlorures dans la sueur) ou au bénéfice clinique. Le mécanisme exact par lequel l'ivacaftor potentialise l'activité de régulation du canal CFTR normal ou de certaines formes mutées de ce système n'est pas totalement élucidé.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études 1 et 2 conduites chez des patients porteurs de la mutation *G551D* sur un allèle du gène *CFTR*, l'ivacaftor a entraîné des diminutions du taux de chlorures dans la sueur qui étaient rapides (15 jours), importantes (la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur entre la valeur à 24 semaines et la valeur initiale était respectivement de -48 mmol/L [IC à 95 % : -51 ; -45] et de -54 mmol/L [IC à 95 % : -62 ; -47]) et prolongées (jusqu'à 48 semaines).

Dans l'étude 5, partie 1 menée chez des patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D*, le traitement par l'ivacaftor a entraîné une variation moyenne rapide (15 jours) et importante du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : -57, -41) jusqu'à la semaine 8 de traitement. Cependant, chez les patients porteurs de la mutation *CFTR-G970R*, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 8 était de -6,25 mmol/L (écart-type : $\pm 6,55$). Des résultats comparables à ceux de la partie 1 ont été observés dans la partie 2 de l'étude. Lors de la visite de suivi de la semaine 4 (4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor), les valeurs moyennes du taux de chlorures dans la sueur de chaque groupe tendaient à revenir aux valeurs initiales avant traitement.

Dans l'étude 7 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs d'une mutation de défaut de régulation sur au moins un allèle du gène *CFTR* recevant 50 mg ou 75 mg d'ivacaftor deux fois par jour, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -47 mmol/L (IC à 95 % : -58 ; -36).

Données d'efficacité et de sécurité cliniques

Études 1 et 2 : études chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation de défaut de régulation G551D

L'efficacité de Kalydeco a été évaluée dans deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D* sur au moins un allèle du gène *CFTR*, ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique et stables cliniquement.

Les patients des deux études ont été randomisés dans les proportions 1/1 afin de recevoir 150 mg d'ivacaftor ou le placebo toutes les 12 heures avec des repas riches en graisses pendant 48 semaines, en plus de leur traitement prescrit pour la mucoviscidose (par exemple, tobramycine, dornase alfa). L'utilisation d'une solution de chlorure de sodium hypertonique inhalée n'était pas autorisée.

L'étude 1 a évalué 161 patients âgés de 12 ans et plus ; 122 (75,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. La consommation de médicaments en début d'étude était plus fréquente dans le groupe placebo que dans le groupe traité par l'ivacaftor. Ces médicaments comprenaient la dornase-alpha (73,1 % contre 65,1 %), le salbutamol (53,8 % contre 42,2 %), la tobramycine (44,9 % contre 33,7 %) et l'association salmétérol/fluticasone (41,0 % contre 27,7 %). Le VEMS moyen initial était égal à 63,6 % (de 31,6 % à 98,2 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 26 ans (de 12 à 53 ans).

L'étude 2 a évalué 52 patients âgés de 6 à 11 ans lors de la phase de recrutement; le poids corporel moyen (ET) était de 30,9 (8,63) kg ; 42 (80,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. Le VEMS moyen initial était de 84,2 % (de 44,0 % à 133,8 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 9 ans (de 6 à 12 ans) ; 8 (30,8 %) patients du groupe placebo et 4 (15,4 %) patients du groupe ivacaftor présentaient un VEMS initial inférieur à 70 % de la valeur théorique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale.

La différence entre ivacaftor et placebo de variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 10,6% (8,6 ; 12,6) dans l'étude 1 et de 12,5 % (6,6 ; 18,3) dans l'étude 2. La différence entre ivacaftor et placebo de

variation relative moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 17,1 % (13,9 ; 20,2) dans l'étude 1 et de 15,8 % (8,4 ; 23,2) dans l'étude 2. La variation moyenne du VEMS (L) entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 0,37 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,01 litre pour le groupe placebo dans l'étude 1, elle était de 0,30 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,07 litre pour le groupe placebo dans l'étude 2. Dans les deux études, l'amélioration du VEMS était obtenue rapidement (jour 15) et persistait tout au long des 48 semaines.

La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients âgés de 12 à 17 ans dans l'étude 1 était de 11,9 % (5,9 ; 17,9). La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients dont le VEMS initial était supérieur à 90 % de la valeur théorique dans l'étude 2 était de 6,9 % (-3,8 ; 17,6).

Le tableau 3 présente les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires pertinents d'un point de vue clinique.

Tableau 3. Effet de l'ivacaftor sur les autres critères d'évaluation de l'efficacité dans les études 1 et 2				
Critère d'évaluation	Étude 1		Étude 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 du domaine respiratoire CFQ-R^b (points) par rapport à sa valeur initiale^c				
Jusqu'à la semaine 24	8,1 (4,7 ; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4 ; 13,5)	0,1092
Jusqu'à la semaine 48	8,6 (5,3 ; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6 ; 11,8)	0,1354
Risque relatif d'exacerbation pulmonaire				
Jusqu'à la semaine 24	0,40 ^d	0,0016	NA	NA
Jusqu'à la semaine 48	0,46 ^d	0,0012	NA	NA
Variation absolue moyenne du poids corporel (kg) par rapport à sa valeur initiale				
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
Variation absolue moyenne de l'IMC (kg/m²) par rapport à sa valeur initiale				
À la semaine 24	0,94 (0,62 ; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34 ; 1,28)	0,0008
À la semaine 48	0,93 (0,48 ; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51 ; 1,67)	0,0003

Tableau 3. Effet de l'ivacaftor sur les autres critères d'évaluation de l'efficacité dans les études 1 et 2

Critère d'évaluation	Étude 1		Étude 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 moyenne des scores z par rapport à leur valeur initiale				
Score z du poids en fonction de l'âge à la semaine 48	0,33 (0,04 ; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24 ; 0,53)	< 0,0001
Score z de l'IMC en fonction de l'âge à la semaine 48 ^c	0,33 (0,002 ; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26 ; 0,65)	< 0,0001

IC : intervalle de confiance ; NA : non analysé en raison de la faible incidence des événements.

^a Différence entre les traitements = effet de l'ivacaftor - effet du placebo.

^b CFQ-R : questionnaire révisé spécifique de la mucoviscidose, mesure de la qualité de vie relative à la santé pour la mucoviscidose.

^c Les données des versions du CFQ-R pour adultes/adolescents et du CFQ-R pour enfants de 12-13 ans ont été groupées dans l'étude 1 ; les données de l'étude 2 ont été obtenues à partir du CFQ-R pour enfants de 6 à 11 ans.

^d Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) pour le délai d'apparition de la première exacerbation pulmonaire.

^e Chez les patients de moins de 20 ans (courbes de croissance des CDC américains).

Étude 5 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations de défaut de régulation autres que G551D

L'étude 5 était une étude de phase III croisée en deux parties, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (partie 1), suivie d'une phase d'extension en ouvert de 16 semaines (partie 2), visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *G970R*, *G1244E*, *S1251N*, *S1255P* ou *G1349D*).

Dans la partie 1, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir toutes les 12 heures pendant 8 semaines 150 mg d'ivacaftor ou le placebo avec un repas riche en graisses, en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose puis ont permuté après une période d'arrêt traitement de 4 à 8 semaines pour recevoir l'autre traitement pendant une deuxième période de 8 semaines. Les nébulisations de solution saline hypertonique n'étaient pas autorisées. Dans la partie 2, l'ivacaftor était administré aux patients selon les mêmes modalités que dans la partie 1 pendant 16 semaines supplémentaires. La durée du traitement continu par l'ivacaftor était de 24 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1 et de 16 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1.

Trente-neuf patients (âge moyen 23 ans) ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique lors de l'inclusion (VEMS moyen : 78 % de la valeur théorique [allant de 43 % à 119 %]) ont été inclus dans l'étude ; 62 % des patients (24/39) étaient porteurs de la mutation *CFTR-F508del* sur le second allèle. Au total, 36 patients ont poursuivi l'étude dans la partie 2 (18 par séquence de traitement).

Dans la partie 1 de l'étude 5, la valeur moyenne initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de 79,3 % dans le groupe de patients recevant le placebo, tandis qu'elle était de 76,4 % dans le groupe de patients traités par l'ivacaftor. La valeur globale moyenne après le traitement était respectivement de 76,0 % et 83,7 %. La variation absolue moyenne du VEMS à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (critère d'évaluation principal) était de 7,5 % pendant la période de traitement par l'ivacaftor et de -3,2 % pendant la période de traitement par le placebo. La différence entre traitements observée entre l'ivacaftor et le placebo était de 10,7 % ((IC 95 % : 7,3, 14,1) ($P < 0,0001$)).

L'effet de l'ivacaftor dans la population totale de l'étude 5 (incluant les critères secondaires de variation absolue de l'IMC à la semaine 8 de traitement et la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 8 de traitement) et en fonction de chaque

mutation (variation absolue du taux de chlorures dans la sueur et du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 8) est présenté dans le tableau 4. Au vu des réponses cliniques (VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique) et pharmacodynamiques (taux de chlorures dans la sueur), l'efficacité à l'ivacaftor n'est pas établie chez les patients porteurs de la mutation *G970R*.

Tableau 4. Effet de l'ivacaftor sur les variables d'efficacité dans la population totale et dans les sous-groupes de mutations spécifiques du gène <i>CFTR</i>		
Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique	IMC (kg/m²)	Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ- R (points)
Jusqu'à la semaine 8	À la semaine 8	Jusqu'à la semaine 8
Tous les patients (N = 39)		
Résultats présentés sous forme de variation moyenne (IC à 95 %) par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor <i>versus</i> placebo :		
10,7 (7,3 ; 14,1)	0,66 (0,34 ; 0,99)	9,6 (4,5 ; 14,7)

Groupes de patients en fonction du type de mutation (n)		
Résultats présentés sous forme de moyenne (minimum, maximum) pour la variation à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor* :		
Mutation (n)	Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)	Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique (%)
	À la semaine 8	À la semaine 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75 ; -34)	8 (-1 ; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82 ; -79)	20 (3 ; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65 ; -35)	8 (-1 ; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68†	3†
<i>G970R</i> (4)	-6 (-16 ; -2)	3 (-1 ; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84 ; -7)	9 (-20 ; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82 ; -74)	3 (-1 ; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93 ; -53)	11 (-2 ; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61†† (-71 ; -54)	5 (-3 ; 13)

* Il n'a pas été effectué de tests statistiques en raison du nombre faible pour chaque mutation.
† Résultats chez le patient porteur de la mutation *G551S* ayant des données au temps d'évaluation de la semaine 8.
†† n = 3 pour l'analyse de la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur.

Dans la partie 2 de l'étude 5, la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 16 semaines de traitement continu par l'ivacaftor (patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1) était de 10,4 % (\pm 13,2 %). Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor, la variation absolue moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de -5,9 % (\pm 9,4 %). Chez les patients de la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1, une variation moyenne du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) de 3,3 % (\pm 9,3 %) était observée après les 16 semaines supplémentaires de traitement par l'ivacaftor. Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor, la variation moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) était de -7,4 % (\pm 5,5 %).

*Étude 3 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *CFTR-F508del**
L'étude 3 (partie A) était une étude de phase II de 16 semaines, randomisée dans les proportions de 4:1, conduite en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, de l'ivacaftor (150 mg toutes les 12 heures) chez 140 patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus,

homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique.

La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 16 et la valeur initiale (critère d'évaluation principal de l'efficacité) était de 1,5 % dans le groupe ivacaftor et de -0,2 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le traitement par l'ivacaftor et le placebo était de 1,7 % (IC à 95 % : -0,6 ; 4,1) ; cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,15$).

Étude 4 : étude d'extension en ouvert

Dans l'étude 4, les patients qui avaient terminé le traitement par le placebo dans les études 1 et 2 ont permuté pour recevoir l'ivacaftor, tandis que les patients qui avaient été traités par l'ivacaftor ont continué à recevoir l'ivacaftor pendant au moins 96 semaines ; la durée de traitement par l'ivacaftor était donc d'au moins 96 semaines chez les patients du groupe placebo/ivacaftor et d'au moins 144 semaines chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor.

Cent quarante-quatre (144) patients de l'étude 1 ont été inclus dans l'étude 4 : 67 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 77 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor. Quarante-huit (48) patients de l'étude 2 sont entrés dans l'étude 4 : 22 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 26 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor.

Le tableau 5 présente les résultats en termes de variation absolue moyenne (ET) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique dans les deux groupes de patients. Pour les patients du groupe placebo/ivacaftor, la valeur initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est celle de l'étude 4, tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, la valeur initiale est celle des études 1 et 2.

Étude initiale et groupe de traitement	Durée du traitement par l'ivacaftor (semaines)	Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)	
		N	Moyenne (ET)
Étude 1			
Ivacaftor	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
Placebo	0*	67	-1,2 (7,8) [†]
	96	55	9,5 (11,2)
Étude 2			
Ivacaftor	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
Placebo	0*	22	-0,6 (10,1) [†]
	96	21	10,5 (11,5)

* Traitement pendant l'étude de phase III randomisée en insu de 48 semaines.
[†] Variation par rapport à la valeur initiale de l'étude antérieure après 48 semaines de traitement par le placebo.

Lorsque la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est comparée à la valeur initiale de l'étude 4 pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor ($n = 72$) qui avaient participé à l'étude 1, cette variation était de 0,0 % (écart type : 9,05), tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor ($n = 25$) qui avaient participé à l'étude 2, elle était de 0,6 % (écart type : 9,1). Ces résultats montrent que chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, l'amélioration du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée à la semaine 48 de l'étude initiale (jour 0 à jour 48) a été maintenue jusqu'à la semaine 144. Il n'a pas été constaté d'améliorations supplémentaires dans l'étude 4 (semaine 48 à semaine 144).

Chez les patients du groupe placebo/ivacaftor de l'étude 1, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été plus élevé dans l'étude initiale lorsque les patients recevaient le placebo

(1,34 événement/an) que pendant l'étude qui l'a suivi quand les patients ont permuté pour recevoir l'ivacaftor (0,48 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et 0,67 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96). Chez les patients du groupe ivacaftor /ivacaftor de l'étude 1, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires était de 0,57 événement/an du jour 1 à la semaine 48 lorsqu'ils recevaient l'ivacaftor. Après la transition dans l'étude 4, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été de 0,91 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et de 0,77 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96.

Chez les patients qui avaient participé à l'étude 2, le nombre d'événements a été globalement faible.

Étude 7 : étude chez des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans porteurs de la mutation G551D ou d'une autre mutation de défaut de régulation

Le profil pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de l'ivacaftor ont été évalués dans une étude non contrôlée de l'ivacaftor d'une durée de 24 semaines chez 34 patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R du gène CFTR. Les patients pesant moins de 14 kg recevaient 50 mg d'ivacaftor et les patients pesant 14 kg et plus recevaient 75 mg d'ivacaftor. L'ivacaftor était administré par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses, en plus des traitements prescrits pour la mucoviscidose.

Les patients de l'étude 7 étaient âgés de 2 ans à moins de 6 ans (âge moyen : 3 ans). Sur les 34 patients inclus, 26 (76,5 %) présentaient le génotype G551D-F508del de CFTR, deux patients seulement étant porteurs d'une mutation autre que G551D (S549N). Le taux moyen de chlorures dans la sueur lors de l'inclusion (n = 25) était de 97,88 mmol/L (écart-type : ± 14,00). Le taux moyen d'élastase-1 fécale lors de l'inclusion (n = 27) était de 28 µg/g (écart-type : ± 95).

Le critère principal de cette étude était l'évaluation de la sécurité jusqu'à la semaine 24 (voir rubrique 4.8). Les critères d'efficacité secondaires et exploratoires étaient la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale jusqu'à la semaine 24 de traitement, la variation absolue du poids par rapport aux valeurs initiales, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la taille (confirmée par les scores z de poids, d'IMC et de taille) à la semaine 24 de traitement et des mesures de la fonction pancréatique telles que le taux d'élastase -1 fécale. Des données concernant le VEMS en pourcentage de la valeur théorique (critère exploratoire) étaient disponibles pour 3 patients du groupe ivacaftor 50 mg et pour 17 patients du groupe ivacaftor 75 mg.

La moyenne globale de la variation absolue (analyse groupée des deux groupes de patients traités par l'ivacaftor) de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de 0,32 kg/m² (écart-type : ± 0,54) et la moyenne globale de la variation du score z de l'IMC pour l'âge de 0,37 (écart-type : ± 0,42). La moyenne globale de la variation du score z de la taille pour l'âge était de -0,01 (écart-type : ± 0,33). La moyenne globale de la variation du taux d'élastase-1 fécale par rapport à la valeur initiale (n = 27) était de 99,8 µg/g (écart-type : ± 138,4). Six patients qui avaient un taux initial inférieur à 200 µg/g ont obtenu un taux ≥ 200 µg/g à la semaine 24. La moyenne globale de la variation du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (critère exploratoire) était de 1,8 (écart-type : 17,81).

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires entre les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose.

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg à des volontaires sains avec un repas, les ASC et C_{max} moyennes (± écart-type [ET]) étaient de 10 600 (5 260) ng*h/mL et de 768 (233) ng/mL,

respectivement. Après administration toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'ivacaftor étaient atteintes aux jours 3 à 5, avec un taux d'accumulation compris entre 2,2 et 2,9.

Absorption

Après administrations orales répétées d'ivacaftor, l'exposition à l'ivacaftor augmentait généralement avec la posologie, comprise entre 25 mg toutes les 12 heures et 450 mg toutes les 12 heures. L'exposition systémique à l'ivacaftor était généralement de 2,5 à 4 fois supérieure après administration avec un repas riche en graisses. Par conséquent, l'ivacaftor doit être administré avec un repas riche en graisses. Le t_{max} médian (valeurs extrêmes) est de 4,0 (3,0 ; 6,0) heures environ après administration avec un repas.

La biodisponibilité des granulés d'ivacaftor (2 sachets de 75 mg) est comparable à celle du comprimé de 150 mg lorsqu'ils sont administrés avec un repas riche en graisses chez des volontaires sains adultes. Le rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés pour les granulés par rapport aux comprimés était de 0,951 [IC à 90 % : 0,839 ; 1,08] pour l' $ASC_{0-\infty}$ et de 0,918 [IC 90% : 0,750 ; 1,12] pour la C_{max} . L'effet des aliments sur l'absorption de l'ivacaftor est comparable pour les deux formulations comprimés et granulés.

Distribution

L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine. L'ivacaftor ne se fixe pas sur les hématies humaines.

Après administration orale de 150 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires sains, avec un repas, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) était de 353 (122) litres.

Biotransformation

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

Élimination

Après administration orale, la majorité de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. Les principaux métabolites M1 et M6 représentaient 65 % environ de la dose totale éliminée, 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente était de 12 heures environ après une dose unique prise avec un repas. La clairance apparente (Cl/F) de l'ivacaftor était comparable entre les volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Le Cl/F moyen (\pm ET) était de 17,3 (8,4) l/h pour une dose unique de 150 mg administrée à des volontaires sains.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'ivacaftor est généralement linéaire en fonction du temps ou de la dose pour des doses comprises entre 25 et 250 mg.

Insuffisance hépatique

Après une dose unique de 150 mg d'ivacaftor, la C_{max} de l'ivacaftor (moyenne : 735 ng/mL [écart-type : 331]) était comparable chez les patients adultes dont la fonction hépatique était modérément altérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9), mais l' $ASC_{0-\infty}$ de l'ivacaftor (moyenne de 16 800 ng*h/mL [écart-type : \pm 6 140]) était augmentée de deux fois environ par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. Des simulations permettant de prédire l'exposition à l'ivacaftor à l'état d'équilibre ont montré qu'en réduisant la posologie de 150 mg toutes les 12 heures à 150 mg une fois par jour, les patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée auraient des valeurs de C_{min} à l'équilibre comparables à celles obtenues avec une posologie de 150 mg toutes les 12 heures chez les adultes ayant une fonction hépatique normale. Par conséquent,

une posologie réduite de 50 mg une fois par jour chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 14 kg et de 75 mg une fois par jour chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'impact de l'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A, score de 5 à 6) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor n'a pas été étudié, mais l' $ASC_{0-\infty}$ de l'ivacaftor devrait augmenter de moins de deux fois. Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

Aucune étude n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15), mais l'exposition devrait être plus importante que chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de l'ivacaftor chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Chez ces patients, la dose initiale doit être celle recommandée ci-dessus, mais administrée un jour sur deux. L'intervalle entre deux administrations sera adapté en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'ivacaftor chez des patients insuffisants rénaux. Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans l'urine). L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable (moins de 0,01 % après une dose orale unique de 500 mg). Par conséquent, aucune adaptation de la posologie n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, la prudence est recommandée lors de l'administration d'ivacaftor à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

L'exposition systémique attendue à l'ivacaftor, déterminée suivant une analyse pharmacocinétique de population à partir des concentrations observées dans les études de phases II et III, est présentée par tranche d'âge dans le tableau 6. Les expositions systémiques attendues chez les enfants âgés de 6 à 11 ans ont été estimées à partir d'une analyse modélisée de pharmacocinétique de population utilisant les données recueillies dans cette tranche d'âge.

Tranche d'âge	Dose	$C_{min, ss}$ ng/mL (ET)	$ASC_{\tau, ss}$ ng.h/mL (ET)
2 à 5 ans (< 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	577 (317)	10 500 (4 260)
2 à 5 ans (\geq 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	629 (296)	11 300 (3 820)
6 à 11 ans (\geq 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	641 (329)	10 760 (4 470)
6 à 11 ans (\geq 25 kg)	150 mg toutes les 12 heures	958 (546)	15 300 (7 340)
12 à 17 ans	150 mg toutes les 12 heures	564 (242)	9 240 (3 420)
Adultes (\geq 18 ans)	150 mg toutes les 12 heures	701 (317)	10 700 (4 100)

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions systémiques considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme en utilisation thérapeutique et ont peu de signification clinique.

L'ivacaftor a entraîné un effet inhibiteur concentration-dépendant des courants des canaux hERG (*human ether-à-go-go related gene*) avec une CI_{15} de 5,5 μ M, ce qui est comparable à la C_{max}

(5,0 µM) de l'ivacaftor observée aux doses thérapeutiques. Cependant, aucun allongement de l'espace QT induit par l'ivacaftor n'a été observé lors d'une étude de télémétrie chez le chien à des doses uniques allant jusqu'à 60 mg/kg ou lors de mesures électrocardiographiques (ECG) dans le cadre d'études à doses répétées d'une durée allant jusqu'à un an à la dose de 60 mg/kg/jour chez le chien (C_{max} après 365 jours = 36,2 à 47,6 µM). L'ivacaftor a entraîné une augmentation dose-dépendante mais transitoire des paramètres mesurant la pression artérielle chez le chien à des doses orales uniques allant jusqu'à 60 mg/kg.

L'ivacaftor n'a pas entraîné de toxicité pour l'appareil reproducteur de rats mâles et femelles à des doses respectivement de 200 et 100 mg/kg/jour. Chez les femelles, les posologies supérieures ont été associées à des réductions de l'indice global de fertilité, du nombre de gestations, du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, ainsi qu'à des modifications du cycle œstral. Chez les mâles, une légère diminution du poids des vésicules séminales a été observée.

L'ivacaftor ne s'est pas révélé tératogène après administration orale à des rates et lapines gravides au stade de l'organogenèse du développement fœtal, à des doses entraînant des expositions correspondant respectivement à environ 5 fois (d'après les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites) et 11 fois (d'après l'ASC de l'ivacaftor) l'exposition chez l'homme à la dose maximale recommandée. Aux doses maternotoxiques chez la rate, l'ivacaftor a entraîné une réduction du poids corporel des fœtus et une augmentation de l'incidence des syndromes de la côte cervicale, des cas de côtes ondulées et d'irrégularités du sternum, y compris des fusions. La signification de ces résultats pour l'homme n'est pas connue.

L'ivacaftor n'a pas provoqué d'anomalies du développement dans la portée de rates gravides traitées *per os* depuis la gestation jusqu'à la parturition et au sevrage à une dose de 100 mg/kg/jour. Les posologies supérieures ont entraîné des réductions de 92 % et 98 % de la survie et des indices de lactation, respectivement, ainsi qu'une réduction du poids corporel des ratons.

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu, du jour 7 au jour 35 de la période postnatale, des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg/jour (entraînant des expositions correspondant à 0,22 fois l'exposition systémique humaine à la dose maximale recommandée évaluée d'après l'exposition systémique à l'ivacaftor et à ses principaux métabolites). Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines ni chez des chiens âgés de 4 à 5 mois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Des études de deux ans chez les souris et les rats dans le but d'évaluer le pouvoir cancérogène de l'ivacaftor ont montré que l'ivacaftor n'était carcinogène pour aucune de ces espèces. Les expositions plasmatiques à l'ivacaftor chez la souris mâle et femelle à une dose non carcinogène (200 mg/kg/jour, la plus forte dose testée) étaient respectivement environ 4 et 7 fois plus élevées que l'exposition systémique mesurée chez l'homme après un traitement par l'ivacaftor et respectivement au moins 1,2 et 2,4 fois plus élevées pour ce qui concerne les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites. Les expositions plasmatiques à l'ivacaftor chez le rat mâle et femelle à une dose non carcinogène (50 mg/kg/jour, la plus forte dose testée) étaient respectivement environ 16 et 29 fois plus élevées que l'exposition mesurée chez l'homme après un traitement par l'ivacaftor et respectivement 6 et 9 fois plus élevées pour ce qui concerne les ASC totales de l'ivacaftor et de ses principaux métabolites.

Une batterie standard de tests, réalisés *in vitro* et *in vivo* avec l'ivacaftor, n'a pas mis en évidence de génotoxicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Mannitol
Sucralose
Laurilsulfate de sodium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Le médicament mélangé est stable pendant une heure.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/003-004

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012

Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Royaume-Uni

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

• Obligation de mise en place de mesures post-autorisation

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

Description	Date
Le demandeur doit mener une étude observationnelle au long cours de 5 ans avec l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose, comprenant également des critères d'évaluation microbiologiques et cliniques (exacerbations, par exemple) en se conformant à un protocole approuvé préalablement par le CHMP. Le demandeur doit soumettre des analyses intermédiaires tous les ans et le rapport d'étude clinique final d'ici décembre 2017.	Décembre 2017
Étude d'efficacité au long cours visant à comparer la progression de la maladie chez des enfants atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène <i>CFTR</i> spécifiée et âgés de 2 ans à 5 ans au moment de l'initiation du traitement par l'ivacaftor par rapport à la progression de la maladie dans une cohorte contemporaine appariée d'enfants atteints de mucoviscidose n'ayant jamais été traités par Kalydeco.	Analyse intermédiaire 1 : décembre 2017 Analyse intermédiaire 2 : décembre 2019 Analyse intermédiaire 3 : décembre 2021 Rapport final : décembre 2023

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE POUR PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 150 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

MODE D'EMPLOI

Prendre 1 comprimé (150 mg) de Kalydeco toutes les 12 heures. Kalydeco doit être pris avec un repas riche en graisses. Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 150 mg comprimés
Ivacaftor

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE POUR FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 150 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

MODE D'EMPLOI

Prendre 1 comprimé (150 mg) de Kalydeco toutes les 12 heures. Kalydeco doit être pris avec un repas riche en graisses. Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kalydeco 150 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}
SN : {numéro}
NN : {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 150 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOITE EXTERNE POUR LE SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 50 mg granulés en sachet
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet de granulés contient 50 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

56 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

MODE D'EMPLOI

La dose est de 1 sachet (50 mg) de Kalydeco granulés toutes les 12 heures. Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure. Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

Soulever ici pour ouvrir.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Administrar le médicament dans l'heure qui suit la réalisation du mélange.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kalydeco 50 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

NN : {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 50 mg granulés en sachet
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet de granulés contient 50 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

MODE D'EMPLOI

La dose est de 1 sachet (50 mg) de Kalydeco granulés toutes les 12 heures

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses..

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

Matin

Soir

Di Lu Ma Me Je Ve Sa

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/003

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

SACHETS

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

Kalydeco 50 mg granulés
Ivacaftor
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE EXTERNE POUR LE SACHET****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 75 mg granulés en sachet
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

56 sachets

4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

MODE D'EMPLOI

La dose est de 1 sachet (75 mg) de Kalydeco granulés toutes les 12 heures. Le contenu d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge de l'enfant, à température ambiante ou inférieure. Le mélange sera ingéré en totalité dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses. Soulever ici pour ouvrir.

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Après le mélange, administrer dans l'heure qui suit.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kalydeco 75 mg granulés

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC : {numéro}

SN : {numéro}

NN : {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

POCHETTE POUR LES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 75 mg granulés en sachet
Ivacaftor

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet de granulés contient 75 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés en sachet

14 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

MODE D'EMPLOI

La dose est de 1 sachet (75 mg) de Kalydeco granulés toutes les 12 heures.

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, selon ce qui est le mieux adapté à l'âge, à température ambiante ou inférieure.

Le mélange sera ingéré dans l'heure qui suit sa réalisation, immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses.

.

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

Matin

Soir

Di Lu Ma Me Je Ve Sa

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
tél. : +44 (0) 1923 437672

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

EU/1/12/782/004

13. NUMÉRO DU LOT

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

SACHETS

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

Kalydeco 75 mg granulés
Ivacaftor
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

B. NOTICE

Notice : information du patient

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés Ivacaftor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Kalydeco et dans quel cas est-il utilisé

Kalydeco contient comme principe actif l'ivacaftor. L'ivacaftor agit au niveau de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), une protéine qui forme un canal à la surface cellulaire et qui permet le transport de particules telles que les ions chlorures à l'intérieur de la cellule et en dehors de la cellule. Des mutations du gène *CFTR* (voir ci-dessous) entraînent une diminution du transport des ions chlorures chez les personnes atteintes de mucoviscidose. L'ivacaftor aide certaines protéines CFTR anormales à s'ouvrir plus souvent afin que les ions chlorures puissent entrer et sortir plus facilement.

Kalydeco comprimés est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

Kalydeco comprimés est également indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 18 ans et plus porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR*.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Kalydeco

Ne prenez jamais Kalydeco :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Kalydeco.

- L'ivacaftor ne doit être utilisé que chez les patients porteurs d'au moins une des mutations du gène *CFTR* énumérées à la rubrique 1 (Qu'est-ce que Kalydeco et dans quel cas est-il utilisé).

- Des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées chez certaines personnes recevant l'ivacaftor. Si vous présentez l'un des symptômes suivants, parlez-en immédiatement à votre médecin, car ils peuvent être le signe d'un problème au niveau du foie :
 - douleur ou gêne dans la partie haute et droite de l'estomac (abdomen),
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux,
 - perte de l'appétit,
 - nausées ou vomissements,
 - urines foncées.

Avant et pendant le traitement par l'ivacaftor, notamment la première année et en particulier si vous avez présenté un taux élevé des enzymes hépatiques dans le passé, votre médecin fera pratiquer certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie.

- En cas de maladie du foie ou des reins, informez votre médecin. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose de Kalydeco si votre bilan hépatique présente des anomalies modérées ou importantes (voir rubrique 3, Comment prendre Kalydeco).
- Kalydeco n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu une greffe d'organe.
- Des cas de cataractes (une anomalie du cristallin de l'œil), sans effet sur la vision, ont été rapportés chez certains enfants et adolescents traités par l'ivacaftor. Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par l'ivacaftor.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans porteurs de mutations de défaut de régulation car on ne sait pas si l'ivacaftor est sûr et efficace chez ces enfants. Ce médicament ne doit pas non plus être utilisé chez les patients âgés de moins de 18 ans porteurs d'une mutation *R117H* car l'ivacaftor peut ne pas être efficace chez eux.

Les comprimés de Kalydeco ne sont pas adaptés aux enfants âgés de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Kalydeco

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kalydeco agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. De même, Kalydeco peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent.

Informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole, des médicaments antifongiques utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses.
- Télithromycine, clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine, des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes.
- Phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, des médicaments anticonvulsivants utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plante.
- Midazolam, alprazolam, diazépam ou triazolam, des benzodiazépines utilisées dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, etc.
- Ciclosporine, tacrolimus, des médicaments immunosuppresseurs utilisés après une greffe d'organe.
- Digoxine, un hétéroside cardiotonique utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire.
- Warfarine, un anticoagulant utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins.

Si vous prenez l'un de ces médicaments, informez votre médecin. Il pourra décider d'ajuster votre dose ou déterminer que des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

Kalydeco avec des aliments et boissons

Évitez les aliments contenant du pamplemousse ou des oranges amères pendant le traitement par Kalydeco, car ils peuvent augmenter l'exposition à l'ivacaftor dans votre organisme.

Grossesse et allaitement

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

On ne sait pas si l'ivacaftor est excrété dans le lait maternel. Si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Kalydeco. Votre médecin déterminera s'il convient de ne pas allaiter ou si vous devez arrêter le traitement par l'ivacaftor. Sa décision prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kalydeco peut provoquer des sensations vertigineuses. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines à moins d'être certain(e) que vous ne présentez pas ces effets.

Kalydeco contient du lactose.

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Kalydeco

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

La dose recommandée est de 1 comprimé de 150 mg toutes les 12 heures (soit 2 comprimés par jour, pour une dose totale de 300 mg) pris avec un repas riche en graisses. Vous devez continuer à utiliser tous vos autres médicaments, sauf si votre médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères, votre médecin pourra réduire la dose de Kalydeco, car dans ce cas votre foie n'élimine pas l'ivacaftor aussi vite que chez les personnes ayant une fonction hépatique normale.

- Problèmes hépatiques modérés : la dose peut être réduite à un comprimé de 150 mg une fois par jour.
- Problèmes hépatiques sévères : l'utilisation n'est pas recommandée, mais votre médecin pourra déterminer s'il est approprié pour vous de prendre ce médicament, auquel cas la dose doit être réduite à un comprimé de 150 mg un jour sur deux.

Kalydeco est pris par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- Fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat
- Viandes, poissons gras
- Avocat, houmous, produits à base de soja (tofu)
- Fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses

Si vous avez pris plus de Kalydeco que vous n'auriez dû

Vous pouvez ressentir des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après. Si c'est le cas, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. Si possible, ayez votre médicament et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Kalydeco

Prenez la dose oubliée s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de la prise oubliée. Sinon, attendez la dose suivante prévue à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Kalydeco

Vous devez prendre Kalydeco aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas de le prendre sans l'avis de votre médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves sont notamment des douleurs abdominales (mal au ventre) et des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques. Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, contactez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume), y compris mal de gorge et congestion nasale,
- maux de tête,
- sensations vertigineuses,
- diarrhée,
- rash (éruption cutanée),
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- nez qui coule,
- mal aux oreilles, sensation anormale au niveau de l'oreille,
- tintements d'oreilles,
- rougeur dans l'oreille,
- troubles au niveau de la partie interne de l'oreille (sensations de vertige ou de tournoiement),
- congestion au niveau des sinus,
- rougeur dans la gorge,
- masse dans le sein.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

- congestion de l'oreille,
- inflammation au niveau des seins,
- gonflement des seins,
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous

pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kalydeco

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

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

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kalydeco

- Le principe actif est l'ivacaftor. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'ivacaftor.
- Les autres composants sont :
 - noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté (voir rubrique 2 – Kalydeco contient du lactose), succinate d'acétate d'hypermellose, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium ;
 - pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol (PEG 3350), talc, laque aluminique d'indigotine (E132) et cire de carnauba ;
 - encre d'impression : résine de shellac, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol et hydroxyde d'ammonium.

Qu'est-ce que Kalydeco et contenu de l'emballage extérieur

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés bleu clair, oblongs, de 16,5 mm x 8,4 mm, portant la mention « V 150 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

Kalydeco est disponible dans les présentations suivantes :

- plaquette contenant 56 comprimés pelliculés ;
- flacon contenant 56 comprimés pelliculés.

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited
2 Kingdom Street
London W2 6BD
Royaume-Uni
Tél. : +44 (0) 1923 437672

Fabricant :

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

Notice : information de l'utilisateur

Kalydeco 50 mg granulés en sachet

Kalydeco 75 mg granulés en sachet

Ivacaftor

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament, car elle contient des informations importantes pour lui.

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

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Kalydeco et dans quel cas est-il utilisé

Kalydeco contient comme principe actif l'ivacaftor. L'ivacaftor agit au niveau de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), une protéine qui forme un canal à la surface cellulaire et qui permet le transport de particules telles que les ions chlorures à l'intérieur de la cellule et en dehors de la cellule. Des mutations du gène *CFTR* (voir ci-dessous) entraînent une diminution du transport des ions chlorures chez les personnes atteintes de mucoviscidose. L'ivacaftor aide certaines protéines CFTR anormales à s'ouvrir plus souvent afin que les ions chlorures puissent entrer et sortir plus facilement.

Kalydeco granulés est indiqué dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation du gène *CFTR* suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R*.

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

Votre enfant ne doit jamais prendre Kalydeco :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant que votre enfant prenne Kalydeco.

- L'ivacaftor ne doit être utilisé que chez les patients porteurs d'au moins une des mutations du gène *CFTR* énumérées à la rubrique 1 (Qu'est-ce que Kalydeco et dans quel cas est-il utilisé).

- Des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées chez certaines personnes recevant l'ivacaftor. Si votre enfant présente l'un des symptômes suivants, parlez-en immédiatement à son médecin, car ils peuvent être le signe d'un problème au niveau du foie :
 - douleur ou gêne dans la partie haute et droite de l'estomac (abdomen),
 - jaunissement de la peau ou du blanc des yeux,
 - perte de l'appétit,
 - nausées ou vomissements,
 - urines foncées.

Avant et pendant le traitement par l'ivacaftor, notamment la première année et en particulier si votre enfant a présenté un taux élevé des enzymes hépatiques dans le passé, son médecin fera pratiquer certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de son foie.

- Si votre enfant a une maladie du foie ou des reins, informez son médecin. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose de Kalydeco si son bilan hépatique présente des anomalies modérées ou importantes (voir rubrique 3, Comment utiliser Kalydeco).
- Kalydeco n'est pas recommandé chez les patients ayant reçu une greffe d'organe.
- Des cas de cataractes (une anomalie du cristallin de l'œil), sans effet sur la vision, ont été rapportés chez certains enfants et adolescents traités par l'ivacaftor. Le médecin de votre enfant pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par l'ivacaftor.

Enfants

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans porteurs de mutations de défaut de régulation car on ne sait pas si l'ivacaftor est sûr et efficace chez ces enfants.

Autres médicaments et Kalydeco

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant utilise, a récemment utilisé ou pourrait utiliser tout autre médicament.

Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kalydeco agit ou peuvent augmenter la probabilité que votre enfant présente des effets indésirables. De même, Kalydeco peut modifier la façon dont certains autres médicaments agissent.

Informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend l'un des médicaments suivants :

- Kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, fluconazole, des médicaments antifongiques utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses.
- Télithromycine, clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine, des antibiotiques utilisés dans le traitement des infections bactériennes.
- Phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, des médicaments anticonvulsivants utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie.
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plante.
- Midazolam, alprazolam, diazépam ou triazolam, des benzodiazépines utilisées dans le traitement de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation, etc.
- Ciclosporine, tacrolimus, des médicaments immunosuppresseurs utilisés après une greffe d'organe.
- Digoxine, un hétéroside cardiotonique utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire.
- Warfarine, un anticoagulant utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins.

Si votre enfant prend l'un de ces médicaments, informez votre médecin. Il pourra décider d'ajuster sa dose ou déterminer que des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

Kalydeco avec des aliments et boissons

Évitez de donner à votre enfant des aliments contenant du pamplemousse ou des oranges amères pendant le traitement par Kalydeco, car ils peuvent augmenter l'exposition à l'ivacaftor dans l'organisme de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kalydeco peut provoquer des sensations vertigineuses. Votre enfant ne doit pas faire de la bicyclette ni effectuer d'autres activités nécessitant toute son attention à moins que vous ne soyez certain(e) qu'il ne présente pas ces sensations vertigineuses.

Kalydeco contient du lactose.

Si le médecin de votre enfant vous a informé(e) que votre enfant présente une intolérance à certains sucres, contactez-le avant que votre enfant prenne ce médicament.

3. Comment utiliser Kalydeco

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

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

Les doses recommandées de l'ivacaftor sont présentées dans le tableau 1.

Poids	Dose	Dose quotidienne totale
Moins de 14 kg	Un sachet de 50 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	100 mg
14 kg à moins de 25 kg	Un sachet de 75 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	150 mg
25 kg et plus	Se reporter à la notice de Kalydeco comprimés.	

Si votre enfant a des problèmes hépatiques modérés ou sévères, son médecin pourra réduire la dose de Kalydeco, car dans ce cas le foie de votre enfant n'élimine pas l'ivacaftor aussi vite que chez les enfants ayant une fonction hépatique normale.

- Problèmes hépatiques modérés : la dose peut être réduite à un sachet une fois par jour (50 mg chez les enfants pesant moins de 14 kg et 75 mg chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 25 kg).
- Problèmes hépatiques sévères : l'utilisation n'est pas recommandée, mais le médecin de votre enfant déterminera s'il est approprié pour votre enfant de prendre ce médicament, auquel cas la dose doit être réduite à un sachet un jour sur deux (50 mg chez les enfants pesant moins de 14 kg et 75 mg chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 25 kg).

Kalydeco est pris par voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Mode d'emploi :

- Tenir le sachet de granulés avec le trait de coupe vers le haut.
- Agiter doucement le sachet pour que le contenu se dépose.
- Ouvrir le sachet en le déchirant ou en le découpant le long du trait de coupe.

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

Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- Fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat
- Viandes, poissons gras
- Avocat, houmous, produits à base de soja (tofu)
- Fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses

Si votre enfant a pris plus de Kalydeco qu'il n'aurait dû

Votre enfant pourrait ressentir des effets indésirables, notamment ceux mentionnés dans la rubrique 4 ci-après. Si c'est le cas, demandez conseil au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien. Si possible, ayez le médicament de votre enfant et cette notice avec vous.

Si vous oubliez de donner Kalydeco à votre enfant

Donnez la dose oubliée s'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de la prise oubliée. Sinon, attendez la dose suivante prévue à l'heure habituelle. Ne donnez pas de dose double à votre enfant pour compenser la dose que vous avez oublié de donner.

Si vous arrêtez de donner Kalydeco à votre enfant

Vous devez donner Kalydeco à votre enfant aussi longtemps que son médecin le recommande. N'arrêtez pas sans l'avis de son médecin. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables graves sont notamment des douleurs abdominales (mal au ventre) et des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques. Si votre enfant présente l'un de ces symptômes, contactez immédiatement son médecin.

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume), y compris mal de gorge et congestion nasale,
- maux de tête,
- sensations vertigineuses,
- diarrhée,
- rash (éruption cutanée),
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations.

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

- nez qui coule,
- mal aux oreilles, sensation anormale au niveau de l'oreille,
- tintements d'oreilles,
- rougeur dans l'oreille,
- troubles au niveau de la partie interne de l'oreille (sensations de vertige ou de tournoiement),
- congestion au niveau des sinus,

- rougeur dans la gorge,
- masse dans le sein.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

- congestion de l'oreille,
- inflammation au niveau des seins,
- gonflement des seins,
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants

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

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Kalydeco

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

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

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Le médicament mélangé est stable pendant une heure.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kalydeco

- Kalydeco 50 mg granulés en sachet : le principe actif est l'ivacaftor. Chaque sachet contient 50 mg d'ivacaftor.
- Kalydeco 75 mg granulés en sachet : le principe actif est l'ivacaftor. Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor.
- Les autres composants sont : silice colloïdale, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, lactose monohydraté (voir rubrique 2 – Kalydeco contient du lactose), stéarate de magnésium, mannitol, sucralose et laurilsulfate de sodium.

Qu'est-ce que Kalydeco et contenu de l'emballage extérieur

Kalydeco 50 mg granulés en sachet se présente sous forme de granulés de couleur blanche à blanc cassé.

Kalydeco 75 mg granulés en sachet se présente sous forme de granulés de couleur blanche à blanc cassé.

Les granulés sont conditionnés en sachets.

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

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

2 Kingdom Street

London W2 6BD

Royaume-Uni

tél. : +44 (0) 1923 437672

Fabricant :

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

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

ANNEXE IV

MOTIFS POUR UN RENOUVELLEMENT SUPPLEMENTAIRE

Motifs pour un renouvellement supplémentaire

Sur la base des données qui sont devenues disponibles depuis l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP considère que le rapport bénéfice-risque de Kalydeco reste positif, mais que le profil de sécurité du médicament doit être étroitement surveillé pour les raisons suivantes.

Une étude de sécurité post-autorisation (PASS) de catégorie 1 est en cours. La quatrième analyse annuelle sera terminée en décembre 2016, le rapport final étant soumis en décembre 2017. La sécurité à long terme est considérée comme un élément essentiel pour évaluer le rapport bénéfice-risque du médicament et une procédure pour le 2^e renouvellement de l'AMM est donc nécessaire.