

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

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés oblongs de couleur orange, portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 7,9 mm x 15,5 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kaftrio est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* à fonction minimale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription de Kaftrio est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence de deux mutations *F508del* ou d'une mutation *F508del* associée à une mutation de la protéine CFTR avec fonction minimale (voir rubrique 5.1).

Posologie

La dose recommandée est de deux comprimés (contenant chacun 75 mg d'ivacaftor/50 mg de tezacaftor/100 mg d'elexacaftor) pris le matin et d'un comprimé d'ivacaftor 150 mg pris le soir, en respectant un intervalle d'environ 12 heures (voir Mode d'administration).

Oubli d'une prise

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé depuis :

- l'heure de prise de la dose du matin oubliée, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose du soir. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle ;

- l'heure de prise de la dose du soir oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose du matin suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Les doses du matin et du soir ne doivent pas être prises en même temps.

Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple fluconazole, érythromycine, vérapamil) ou avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite selon les recommandations conformément au tableau 1 ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 1 : Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A				
Inhibiteurs modérés du CYP3A				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4*
Dose du matin	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/	Un comprimé d'ivacaftor	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/	Un comprimé d'ivacaftor
Dose du soir[^]	Pas de prise			
* Poursuivre le traitement avec deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/et un comprimé d'ivacaftor en alternance un jour sur deux. [^] La dose du soir d'ivacaftor ne doit pas être prise.				
Inhibiteurs puissants du CYP3A				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4[#]
Dose du matin	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/	Pas de prise	Pas de prise	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/
Dose du soir[^]	Pas de prise			
[#] Poursuivre le traitement avec deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor/deux fois par semaine, en respectant un intervalle d'environ 3 ou 4 jours. [^] La dose du soir d'ivacaftor ne doit pas être prise.				

Populations particulières

Population âgée

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients âgés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B).

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de Kaftrio ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, il doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 2).

Il n'a pas été mené d'études chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C), mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par Kaftrio.

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A) (voir tableau 2) (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 2 : Recommandations en cas d'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique			
	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)*	Sévère (Child-Pugh de classe C)
Matin	Pas d'adaptation de la posologie (deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)	Utilisation non recommandée* En cas d'utilisation : deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en alternance avec un comprimé d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor un jour sur deux	Ne doit pas être utilisé
Soir	Pas d'adaptation de la posologie (un comprimé d'ivacaftor)	Pas de prise d'ivacaftor	Ne doit pas être utilisé
* Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de Kaftrio ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques.			

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kaftrio en association avec l'ivacaftor n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale. Il convient de préciser aux patients qu'ils doivent avaler les comprimés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, cassés ou fractionnés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant ces modalités d'emploi.

Les comprimés de Kaftrio doivent être pris avec un repas ou une collation riche en graisses. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui contiennent du beurre ou de l'huile ou bien des œufs, du fromage, des fruits à coque, du lait entier ou de la viande (voir rubrique 5.2).

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par Kaftrio (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets sur la fonction hépatique

Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose et ont été observées chez certains patients traités par l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) en association avec l'ivacaftor. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des transaminases. En cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN avec bilirubine > 2 x LSN, le traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, l'IVA/TEZ/ELX doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 2).

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par l'IVA/TEZ/ELX (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Par conséquent, la prudence est recommandée dans cette population (voir rubrique 5.2).

Patients greffés

L'IVA/TEZ/ELX en association avec 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 les immunosuppresseurs couramment utilisés.

Événements de rash

L'incidence des rashes était plus élevée chez les patientes que chez les patients de sexe masculin, en particulier chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux. Un rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'un rash ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

Population âgée

Les études cliniques avec l'association IVA/TEZ/ELX en association avec ivacaftor n'ont pas inclus de patients âgés de plus de 59 ans. Les recommandations posologiques sont fondées sur le profil pharmacocinétique et les connaissances issues des études menées avec le tezacaftor/ivacaftor en association avec l'ivacaftor et avec l'ivacaftor en monothérapie.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition systémique de l'ivacaftor et devrait diminuer les expositions systémiques de l'alexacaftor et du tezacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX et de l'ivacaftor. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente les expositions systémiques de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor. La posologie de l'IVA/TEZ/ELX et de l'ivacaftor doit être adaptée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir la rubrique 4.5 et le tableau 1 à la rubrique 4.2).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie, exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Teneur en sodium

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

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

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'elexacaftor, du tezacaftor et/ou de l'ivacaftor

Inducteurs du CYP3A

L'elexacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les expositions systémiques et donc entraîner une diminution de l'efficacité de IVA/TEZ/ELX. L'administration concomitante d'ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué significativement de 89 % l'aire sous la courbe (ASC) de l'ivacaftor. Une diminution significative de l'exposition systémique de l'elexacaftor et du tezacaftor est également attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée.

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 2,8 fois l'ASC de l'elexacaftor et de 4 à 4,5 fois l'ASC du tezacaftor. L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole a augmenté de respectivement 15,6 fois et 8,5 fois l'ASC de l'ivacaftor. La dose de IVA/TEZ/ELX et d'ivacaftor doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir le tableau 1 à la rubrique 4.2 et la rubrique 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

- kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole ;
- télithromycine et clarithromycine.

Des modèles de simulations ont indiqué que l'administration concomitante avec le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil, des inhibiteurs modérés du CYP3A, peut augmenter d'environ 1,9 à 2,3 fois l'ASC de l'elexacaftor et du tezacaftor. L'administration concomitante de fluconazole a augmenté de 2,9 fois l'ASC de l'ivacaftor. La posologie de IVA/TEZ/ELX et de l'ivacaftor doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir le tableau 1 à la rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple :

- fluconazole ;
- érythromycine.

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par l'IVA/TEZ/ELX et l'ivacaftor (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles avec les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'elexacaftor est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), mais pas d'OATP1B1 et d'OATP1B3. L'exposition systémique de l'elexacaftor ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée de l'elexacaftor et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée.

Les études *in vitro* ont montré que le tezacaftor est un substrat du transporteur d'influx OATP1B1 et des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP. Le tezacaftor n'est pas un substrat d'OATP1B3. L'exposition systémique du tezacaftor ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs d'OATP1B1, de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée du tezacaftor et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée. Cependant, l'exposition de M2-TEZ (un métabolite du tezacaftor) peut être augmentée par les inhibiteurs de la P-gp. Par conséquent, la prudence s'impose en cas d'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp (par exemple ciclosporine) avec IVA/TEZ/ELX.

Les études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat d'OATP1B1, d'OATP1B3 ou de la P-gp. L'ivacaftor et ses métabolites sont des substrats de la BCRP *in vitro*. Du fait de la perméabilité intrinsèque élevée de l'ivacaftor et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée, l'administration concomitante d'inhibiteurs de la BCRP ne devrait pas modifier les expositions de l'ivacaftor et de M1-IVA, et les éventuelles modifications de l'exposition de M6-IVA ne devraient pas être cliniquement significatives.

Médicaments affectés par l'elexacaftor, le tezacaftor et/ou l'ivacaftor

Substrats du CYP2C9

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine avec IVA/TEZ/ELX et l'ivacaftor. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

Interactions potentielles avec les transporteurs

L'administration concomitante d'ivacaftor ou de tezacaftor/ivacaftor et de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'un facteur 1,3 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration de IVA/TEZ/ELX et d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance appropriée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

L'elexacaftor et M23-ELX inhibent la captation par OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'association tezacaftor/ivacaftor a augmenté d'1,2 fois l'ASC de la pitavastatine, un substrat d'OATP1B1. L'administration concomitante de IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs tels que les statines, le glibenclamide, le natéglinide et le répaglinide. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. La bilirubine est un substrat d'OATP1B1 et d'OATP1B3. Dans l'étude 445-102, de légères augmentations du taux moyen de bilirubine totale ont été observées (variation allant jusqu'à 4,0 µmol/L par rapport à la valeur initiale). Cette observation concorde avec l'inhibition des transporteurs de la bilirubine OATP1B1 et OATP1B3 par l'elexacaftor et M23-ELX *in vitro*.

L'elexacaftor et l'ivacaftor sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante de IVA/TEZ/ELX et d'ivacaftor peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de la BCRP tels que la rosuvastatine. Une surveillance est préconisée en cas d'utilisation concomitante avec des substrats de la BCRP.

Contraceptifs hormonaux

IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor a été étudié avec l'éthinylestradiol/lévonorgestrel et il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement pertinent sur les expositions systémiques du contraceptif oral. IVA/TEZ/ELX et l'ivacaftor ne devraient pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'elexacaftor, du tezacaftor ou de l'ivacaftor chez la femme enceinte. 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 IVA/TEZ/ELX pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'elexacaftor, le tezacaftor, l'ivacaftor ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). 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 l'IVA/TEZ/ELX en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. Le tezacaftor n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles aux expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, l'elexacaftor et l'ivacaftor ont eu un effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients recevant IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor, le tezacaftor/ivacaftor en association avec l'ivacaftor ainsi que l'ivacaftor en monothérapie (voir rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %).

Des effets indésirables graves à type de rash ont été rapportés chez 3 patients (1,5 %) traités par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor contre 1 patient (0,5 %) recevant le placebo.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés avec IVA/TEZ/ELX associé à l'ivacaftor, avec le tezacaftor/ivacaftor associé à l'ivacaftor et avec l'ivacaftor en monothérapie. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : 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 ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures*, rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite*, grippe*	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie*	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*, sensations vertigineuses*	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée, congestion nasale*	Très fréquent
	Rhinorrhée*, congestion des sinus, érythème pharyngé, respiration anormale*	Fréquent
	Sibilances*	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée*, douleur abdominale*	Très fréquent
	Nausées, douleur abdominale haute*, flatulences*	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	Très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase*, augmentation de l'aspartate aminotransférase*	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash*	Très fréquent
	Acné*, prurit*	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent

Tableau 3 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine*	Fréquent
	Augmentation de la pression artérielle *	Peu fréquent
* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec IVA/TEZ/ELX.		

Les données de sécurité issues des études ci-dessous concordaient avec les données de sécurité observées dans l'étude 445-102.

- Étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif de 4 semaines menée chez 107 patients (étude 445-103).
- Étude de sécurité et d'efficacité en ouvert de 96 semaines (étude 445-105) menée chez des patients qui avaient participé aux études 445-102 ou 445-103, avec une analyse intermédiaire portant sur 510 patients, dont 271 patients ayant reçu un traitement cumulé par IVA/TEZ/ELX pendant \geq 48 semaines.

Description de certains effets indésirables

Élévations des transaminases

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 , > 5 ou > 3 x LSN était respectivement de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX et de 4,0 % chez les patients recevant le placebo. Aucun des patients traités par IVA/TEZ/ELX n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Événements de rash

Dans l'étude 445-102, l'incidence des rashes (par exemple rash, rash prurigineux) était de 10,9 % chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX et de 6,5 % chez les patients recevant le placebo. Les rashes étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence en fonction du sexe était de 5,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patientes dans le groupe traité par IVA/TEZ/ELX et de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et 8,3 % chez les patientes recevant le placebo. Chez les patientes traitées par IVA/TEZ/ELX, l'incidence des rashes était de 20,5 % chez celles qui prenaient un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez celles qui n'en prenaient pas (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatine kinase

Dans l'étude 445-102, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase > 5 x LSN était de 10,4 % chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatine kinase observées étaient généralement transitoires et asymptomatiques et précédées d'une activité physique dans de nombreux cas. Aucun des patients traités par IVA/TEZ/ELX n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation de la créatine kinase.

Augmentation de la pression artérielle

Dans l'étude 445-102, l'augmentation maximale de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne par rapport aux valeurs initiales était de respectivement 3,5 mmHg et 1,9 mmHg chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX (valeurs initiales : PAS 113 mmHg et PAD 69 mmHg) et de respectivement 0,9 mmHg et 0,5 mmHg chez les patients recevant le placebo (valeurs initiales : PAS 114 mmHg et PAD 70 mmHg).

Les pourcentages de patients ayant eu une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg à deux reprises au moins étaient respectivement de 5,0 % et 3,0 % chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX contre 3,5 % et 3,5 % chez les patients recevant le placebo.

Population pédiatrique

Les données de sécurité de IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor ont été évaluées chez 72 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Autres populations particulières

À l'exception des différences entre les sexes concernant l'incidence des rashes, le profil d'effets indésirables de IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique lors de l'inclusion ou de la région géographique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage de IVA/TEZ/ELX. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en mesures de soutien, telles que la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX32

Mécanisme d'action

L'elexacaftor et le tezacaftor sont des correcteurs de la protéine CFTR qui se lient à des sites différents sur la protéine CFTR. Comparativement à chaque molécule seule, ils ont un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaires de la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. L'ivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor est une augmentation de la quantité de protéines F508del-CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal. En ce qui concerne la protéine CFTR avec mutation à fonction minimale, on ne sait pas clairement si et dans quelle mesure l'association d'elexacaftor, de tezacaftor et d'ivacaftor augmente également la quantité de protéines CFTR à activité minimale à la surface cellulaire et potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le taux de chlorures dans la sueur

Dans l'étude 445-102 (ayant inclus des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle, avec sur le second allèle, une mutation prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou de la synthèse d'une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor et au tezacaftor/ivacaftor *in vitro*), une diminution du taux de chlorures par rapport à la valeur initiale dans la sueur a été observée à la semaine 4 et s'est maintenue pendant la période de traitement de 24 semaines. La différence de la

variation absolue moyenne du taux de chlorures de l'inclusion jusqu'à la semaine 24, entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'ivacaftor et le groupe placebo, était de -41,8 mmol/l (IC à 95 % : -44,4 ; -39,3 ; $P < 0,0001$).

Dans l'étude 445-103 (ayant inclus des patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale entre le groupe IVA/TEZ/ELX associé à l'ivacaftor et le groupe tezacaftor/ivacaftor, était de -45,1 mmol/l (IC à 95 % : -50,1 ; -40,1 ; $P < 0,0001$).

Effets cardiovasculaires

Effet sur l'intervalle QT

À des doses allant jusqu'à 2 fois la dose maximale recommandée d'ivacaftor et jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de tezacaftor et d'ivacaftor, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT/QTc cliniquement significatif chez des volontaires sains.

Fréquence cardiaque

Dans l'étude 445-102, des diminutions moyennes de la fréquence cardiaque de 3,7 à 5,8 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (76 bpm) ont été observées chez les patients traités par IVA/TEZ/ELX.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose a été démontrée dans deux études de phase III. L'étude 445-102 était une étude conduite chez des patients porteurs d'une mutation *F508del* et d'une seconde mutation à fonction minimale. Une mutation à fonction minimale est définie comme une mutation entraînant l'absence de synthèse de la protéine CFTR (par exemple mutation de classe I) ou la synthèse d'une protéine CFTR peu susceptible de répondre à d'autres modulateurs du canal CFTR (TEZ, IVA ou TEZ/IVA). L'étude 445-103 était une étude conduite chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Les études cliniques conduites avec IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor n'incluaient pas tous les génotypes de la mucoviscidose. A ce jour, il n'existe des données cliniques que pour les génotypes F/MF et F/F.

L'étude 445-102 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines conduite chez des patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle et d'une mutation à fonction minimale sur le second allèle. Les patients atteints de mucoviscidose éligibles à cette étude devaient être porteurs de mutations de classe I prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR (incluant les mutations non-sens, les mutations d'un site d'épissage canonique et les petites (≤ 3 nucléotides) et plus importantes (> 3 nucléotides) mutations avec décalage du cadre de lecture par insertion/délétion), ainsi que de mutations faux-sens entraînant la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des chlorures et ne répondant pas à l'ivacaftor ni au tezacaftor/ivacaftor *in vitro*. Les allèles à fonction minimale les plus fréquents évalués dans l'étude étaient *G542X*, *W1282X*, *R553X* et *R1162X* ; *621+1G→T*, *1717-1G→A* et *1898+1G→A* ; *3659delC* et *394delTT* ; *CFTRdele2,3* ; et *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* et *R560T*. L'étude n'inclutait pas l'évaluation de tous les génotypes existants. Au total, 403 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 26,2 ans) ont été randomisés pour recevoir IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor ou le placebo. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. Lors de l'inclusion, le VEMS moyen était de 61,4 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 32,3 % à 97,1 %).

L'étude 445-103 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre comparateur actif, d'une durée de 4 semaines menée chez des patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Au total, 107 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 28,4 ans) ont reçu un traitement par tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) pendant une période de pré-inclusion en ouvert de 4 semaines, puis ont été randomisés pour recevoir IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor ou tezacaftor/ivacaftor pendant une période de traitement en double aveugle de 4 semaines. Les patients

avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. Le VEMS moyen lors de l'inclusion, après la période de pré-inclusion sous tezacaftor/ivacaftor, était de 60,9 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 35,0 % à 89,0%).

Dans les études 445-102 et 445-103, les patients ont poursuivi leurs traitements de la mucoviscidose (par exemple bronchodilatateurs, antibiotiques inhalés, dornase alfa et solution de chlorure de sodium hypertonique), mais ont arrêté tous les traitements modulateurs de la protéine CFTR antérieurs. Les patients avaient un diagnostic confirmé de mucoviscidose.

Les patients qui présentaient une infection pulmonaire par des agents pathogènes associés à une dégradation plus rapide de l'état pulmonaire, incluant, mais sans s'y limiter, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou une anomalie d'un paramètre hépatique lors de la sélection (ALAT, ASAT, PA ou GGT ≥ 3 x LSN ou bilirubine totale ≥ 2 x LSN) étaient exclus des deux études. Les patients ayant participé aux études 445-102 ou 445-103 étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert de 96 semaines.

Étude 445-102

Dans l'étude 445-102, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique de l'inclusion jusqu'à la semaine 24. Par rapport au placebo, le traitement par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor a entraîné une amélioration statistiquement significative de 14,3 % du VEMS (IC à 95 % : 12,7 ; 15,8 ; $P < 0,0001$) (tableau 4). L'amélioration moyenne du VEMS a été observée lors de la première évaluation le jour 15 et a persisté pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le VEMS à l'inclusion, le sexe et la région géographique.

Au total, 18 patients recevant IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor avaient un VEMS < 40 % de la valeur théorique lors de l'inclusion. La sécurité et l'efficacité dans ce sous-groupe concordait avec celles observées dans la population totale. Dans ce sous-groupe, la différence moyenne entre IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor et le placebo de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 18,4 % (IC à 95 % : 11,5 % ; 25,3 %).

Voir le tableau 4 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires.

Tableau 4 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor N = 200
Critère principal			
VEMS à l'inclusion (%)	Moyenne (ET)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Variation absolue du VEMS de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,4 (0,5)	14,3 (12,7 ; 15,8) $P < 0,0001$ 13,9 (0,6)
Principaux critères secondaires			
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -0,2 (0,6)	13,7 (12,0 ; 15,3) $P < 0,0001$ 13,5 (0,6)
Nombre d'exacerbations pulmonaires de l'inclusion jusqu'à la semaine 24‡	Nombre d'événements (taux d'événements annuel††) Rapport des taux (RR) (IC à 95 %) Valeur de P	113 (0,98) S/O S/O	41 (0,37) 0,37 (0,25 ; 0,55) $P < 0,0001$

Tableau 4 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-102)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor N = 200
Taux de chlorures dans la sueur à l'inclusion (mmol/L)	Moyenne (ET)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES))	S/O S/O -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4 ; -39,3) <i>P</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0 ; -38,5) <i>P</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R à l'inclusion (points)	Moyenne (ET)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -2,7 (1,0)	20,2 (17,5 ; 23,0) <i>P</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O -1,9 (1,1)	20,1 (16,9 ; 23,2) <i>P</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
IMC à l'inclusion (kg/m ²)	Moyenne (ET)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)
Variation absolue de l'IMC à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (kg/m ²)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O S/O 0,09 (0,07)	1,04 (0,85 ; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ; IMC : indice de masse corporelle.</p> <p>‡ Une exacerbation pulmonaire était définie comme une modification de l'antibiothérapie (intraveineuse, inhalée ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes/symptômes sino-pulmonaires prédéfinis.</p> <p>†† Taux annuel d'événements estimé calculé sur la base de 48 semaines par an.</p>			

Étude 445-103

Dans l'étude 445-103, le critère d'évaluation principal était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 4 de la période de traitement en double aveugle par rapport à la valeur initiale. Par rapport au traitement par tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor), le traitement par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor a induit une amélioration statistiquement significative de 10,0 % du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique (IC à 95 % : 7,4 ; 12,6 ; *P* < 0,0001) (tableau 5). Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soient l'âge, le sexe, le VEMS initial et la région géographique.

Voir le tableau 5 pour une synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires dans la population complète de l'étude.

Dans une analyse *post hoc* chez des patients ayant reçu récemment un modulateur de CFTR (N = 66) et des patients n'en ayant pas reçu récemment (N = 41), il a été observé une amélioration du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique de respectivement 7,8 % (IC à 95 % : 4,8 ; 10,8) et 13,2 % (IC à 95 % : 8,5 ; 17,9).

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 445-103)			
Analyse*	Statistique	Tezacaftor/ ivacaftor# N = 52	IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor N = 55
Critère principal			
VEMS initial (%)	Moyenne (ET)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Variation absolue du VEMS à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (%)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	10,0 (7,4 ; 12,6)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O 0,4 (0,9)	<i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Principaux critères secondaires			
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 4 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	-45,1 (-50,1 ; -40,1)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O 1,7 (1,8)	<i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R initial (points)	Moyenne (ET)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R à la semaine 4 par rapport au score initial (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S/O	17,4 (11,8 ; 23,0)
	Valeur de <i>P</i> Variation intragroupe (ES)	S/O -1,4 (2,0)	<i>P</i> < 0,0001 16,0 (2,0)
VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; S/O : sans objet ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .			
* La valeur initiale pour le critère principal et les principaux critères secondaires est définie comme la valeur à la fin de la période de pré-inclusion de 4 semaines sous tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor.			
# Traitement par tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor.			

Étude 445-105

Une étude d'extension en ouvert de 96 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement à long terme par IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor est en cours chez les patients qui avaient participé à l'étude 445-102 ou 445-103. Dans cette étude d'extension en ouvert, tous les patients reçoivent l'IVA/TEZ/ELX. Chez les patients qui avaient participé à l'étude 445-102 (N = 400) ou à l'étude 445-103 (N = 107), une analyse d'efficacité intermédiaire a été effectuée après réalisation de la visite de la semaine 24 de l'étude 445-105.

Les patients homozygotes pour la mutation *F508del* qui avaient reçu IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor dans l'étude 445-103 et poursuivi le même traitement dans l'étude 445-105 ont présenté des améliorations du VEMS, du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et du taux de chlorures dans la sueur qui se sont maintenues pendant 28 semaines de traitement cumulé (c'est-à-dire jusqu'à la semaine 24 dans l'étude 445-105). Les résultats en termes de taux annualisé d'événements d'exacerbation pulmonaire pendant 28 semaines de traitement cumulé (c'est-à-dire jusqu'à la semaine 24 dans l'étude 445-105) et d'IMC et de Z-score d'IMC à la semaine 28 de traitement cumulé (semaine 24 dans l'étude 445-105) concordaient avec ceux observés chez les patients porteurs des génotypes étudiés dans l'étude 445-102.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Après le début de l'administration d'alexacaftor et de tezacaftor une fois par jour et d'ivacaftor deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sont atteintes en 7 jours environ pour l'alexacaftor, en 8 jours pour le tezacaftor et en 3 à 5 jours pour l'ivacaftor. Après administration de l'association IVA/TEZ/ELX jusqu'à l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation est d'environ 3,6 pour l'alexacaftor, 2,8 pour le tezacaftor et 4,7 pour l'ivacaftor. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus			
	Substance active	C_{max} (mcg/ml)	ASC_{0-24h} ou ASC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures/tezacaftor 100 mg et alexacaftor 200 mg une fois par jour	Elexacaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezacaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivacaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*ASC _{0-24h} pour l'alexacaftor et le tezacaftor et ASC _{0-12h} pour l'ivacaftor.			
ET : écart-type ; C _{max} : concentration maximale observée ; ASC : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps.			

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'alexacaftor administré par voie orale avec un repas est d'environ 80 %. L'alexacaftor est absorbé avec un temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médian (valeurs extrêmes) d'environ 6 heures (4 à 12 heures), tandis que les t_{max} médians (valeurs extrêmes) du tezacaftor et de l'ivacaftor sont respectivement d'environ 3 heures (2 à 4 heures) et 4 heures (3 à 6 heures).

L'exposition systémique (ASC) de l'alexacaftor augmente d'environ 1,9 à 2,5 fois après administration avec un repas à teneur modérée en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'exposition systémique de l'ivacaftor augmente d'environ 2,5 à 4 fois après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun, tandis que les aliments n'ont pas d'effet sur l'exposition systémique du tezacaftor.

Distribution

Le taux de fixation de l'alexacaftor aux protéines plasmatiques est de plus de 99 % environ et celui du tezacaftor est de 99 % environ, essentiellement à l'albumine dans les deux cas. Le taux de fixation de l'ivacaftor aux protéines plasmatiques est d'environ 99%, essentiellement à l'albumine, et également à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à la gammaglobuline humaine. Après administration orale de IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor, le volume apparent de distribution moyen (± ET) de l'alexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor était de respectivement 53,7 (17,7) litres, 82 (22,3) litres et 293 (89,8) litres. Ni l'alexacaftor, ni le tezacaftor ni l'ivacaftor ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

L'alexacaftor est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de ¹⁴C-alexacaftor chez des hommes volontaires sains, M23-ELX était le seul métabolite majeur en circulation. L'activité de M23-ELX est comparable à celle de l'alexacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif.

Le tezacaftor est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de ¹⁴C-tezacaftor chez des hommes volontaires sains, M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient les trois principaux métabolites circulants du tezacaftor. L'activité de M1-TEZ est comparable à celle du tezacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité pharmacologique de M2-TEZ est beaucoup plus faible que celle du tezacaftor ou de M1-TEZ et M5-TEZ n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif. Un autre métabolite mineur en circulation, M3-TEZ, est formé par glucuronidation directe du tezacaftor.

L'ivacaftor est également fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'ivacaftor est métabolisé principalement par les CYP3A4/5. M1-IVA et M6-IVA sont les deux principaux métabolites de l'ivacaftor chez l'homme. L'activité de M1-IVA correspond à un sixième environ de celle de l'ivacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition du tezacaftor, de l'ivacaftor et de l'elexacaftor correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4 qui est considéré comme cliniquement non significatif. Aucun ajustement de la dose de tezacaftor, d'ivacaftor ou d'elexacaftor n'est jugé nécessaire. L'effet chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22 devrait être plus puissant. Cependant, il n'existe pas de données chez ces patients.

Élimination

Après administration répétée avec un repas, la clairance apparente moyenne (\pm ET) de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre était respectivement de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (1,10) l/h et 10,2 (3,13) l/h. Après administration de l'association fixe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ET) de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sont respectivement d'environ 24,7 (4,87) heures, 60,3 (15,7) heures et 13,1 (2,98) heures. La demi-vie effective moyenne (ET) de l'elexacaftor après administration de l'association fixe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en comprimés est de 11,9 (3,79) heures.

Après administration orale de ¹⁴C-elexacaftor seul, la majorité de la dose d'elexacaftor (87,3 %) était éliminée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Après administration orale de ¹⁴C-tezacaftor seul, la majorité de la dose (72 %) était éliminée dans les fèces (sous forme inchangée ou sous forme de M2-TEZ) et environ 14 % étaient retrouvés dans les urines (essentiellement sous forme de M2-TEZ), avec une récupération totale moyenne de 86 % jusqu'à 26 jours post-dose.

Après administration orale de ¹⁴C-ivacaftor seul, la majorité de la dose (87,8 %) était éliminée dans les fèces sous forme métabolisée.

L'excrétion urinaire de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable.

Insuffisance hépatique

L'elexacaftor seul ou en association avec le tezacaftor et l'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15). Après administration répétée d'elexacaftor, de tezacaftor et d'ivacaftor pendant 10 jours, l'ASC de l'elexacaftor était augmentée d'environ 25 % et la C_{max} de 12 %, l'ASC de M23-ELX était augmentée de 73 % et la C_{max} de 70 %, l'ASC du tezacaftor était augmentée de 20 % mais la C_{max} était comparable, l'ASC de M1-TEZ était diminuée de 22 % et l'ASC de 20 % et l'ASC de l'ivacaftor était augmentée de 1,5 fois et la C_{max} de 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9) par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée sur l'exposition systémique

totale (d'après le total des valeurs de l'elexacaftor et de son métabolite M23-ELX) était une augmentation de 36 % de l'ASC et de 24 % de la C_{max} par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Tezacaftor et ivacaftor

Après administration répétée de tezacaftor et d'ivacaftor pendant 10 jours, l'ASC du tezacaftor était augmentée d'environ 36 % et la C_{max} de 10 % et l'ASC de l'ivacaftor était augmentée de 1,5 fois mais la C_{max} était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Ivacaftor

Dans une étude menée avec l'ivacaftor seul, la C_{max} de l'ivacaftor était comparable mais l'ASC_{0-∞} était augmentée d'un facteur 2 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Insuffisance rénale

L'elexacaftor seul ou en association avec le tezacaftor et l'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale en phase terminale.

Dans les études pharmacocinétiques chez l'homme menées avec l'elexacaftor, le tezacaftor et l'ivacaftor, l'élimination urinaire de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor était minime (seulement 0,23 %, 13,7 % [0,79 % sous forme inchangée] et 6,6 % de la radioactivité totale respectivement).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition de l'elexacaftor était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 75, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 341, DFGe ≥ 90 ml/min).

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 817 patients recevant le tezacaftor seul ou en association avec l'ivacaftor dans les études de phase II ou de phase III a montré que l'insuffisance rénale légère (N = 172, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (N = 8, DFGe de 30 à < 60 ml/min) ne modifiaient pas significativement la clairance du tezacaftor.

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'elexacaftor (244 hommes comparés à 174 femmes) du tezacaftor et de l'ivacaftor sont similaires chez les hommes et les femmes.

Groupe ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients blancs (N = 373) et des patients d'autres groupes ethniques (N = 45), le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de l'elexacaftor. Les autres groupes ethniques étaient composés de 30 patients noirs ou afro-américains, d'un patient d'origine multi-ethnique et de 14 patients d'autres origines ethniques (non asiatiques).

Des données pharmacocinétiques très limitées indiquent que l'exposition systémique du tezacaftor est comparable chez les patients blancs (N = 652) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 8). Les autres groupes ethniques étaient composés de 5 patients noirs ou afro-américains et de 3 patients autochtones d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor chez les patients blancs (N = 379) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 29). Les autres groupes ethniques étaient composés de 27 patients afro-américains et de 2 patients asiatiques.

Sujets âgés

Aucun patient âgé de plus de 59 ans n'était inclus dans les études cliniques conduites avec IVA/TEZ/ELX en association avec l'ivacaftor pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes.

Population pédiatrique

Les expositions systémiques de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor observées dans les études de phase III, déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées par tranche d'âge dans le tableau 7. Les expositions systémiques de l'elexacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor sont comparables chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans et chez les patients adultes.

Tranche d'âge	Dose	Elexacaftor ASC _{0-24h,SS} (mcg·h/ml)	Tezacaftor ASC _{0-24h,SS} (mcg·h/ml)	Ivacaftor ASC _{0-12h,SS} (mcg·h/ml)
Adolescents (12 à < 18 ans) (N = 72)	Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures/tezacaftor 100 mg une fois par jour/elexacaftor 200 mg une fois par jour	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Adultes (≥ 18 ans) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

ET : écart-type ; ASC_{SS} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Elexacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le potentiel cancérigène de l'elexacaftor est en cours d'évaluation.

Fertilité et gestation

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la fertilité était de 55 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] d'après l'ensemble des ASC de l'elexacaftor et de son métabolite) chez le rat mâle et de 25 mg/kg/jour (4 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'elexacaftor et de son métabolite) chez la rate. Chez le rat, aux doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT), la dégénérescence et l'atrophie des tubes séminifères sont corrélées à une oligospermie/aspermie et à la présence de débris cellulaires dans les épидидymes. Dans les testicules de chien, il a été observé chez les animaux ayant reçu l'elexacaftor à la dose de 14 mg/kg/jour (14 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'elexacaftor et de son métabolite) une dégénérescence/atrophie bilatérale minimale ou légère des tubes séminifères qui ne s'est pas résolue pendant la période de récupération, sans séquelles ultérieures toutefois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

L'elexacaftor n'a pas été tératogène à la dose de 40 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin (environ 9 fois et 4 fois respectivement la DMRH d'après le total des ASC de l'elexacaftor et de son métabolite [chez le rat] et d'après l'ASC de l'elexacaftor [chez le lapin]), les anomalies du développement étant limitées à un poids foetal moyen plus faible aux doses ≥ 25 mg/kg/jour.

Un passage transplacentaire de l'elexacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Tezacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction et

le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Un passage transplacentaire du tezacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Ivacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Fertilité et gestation

La DSENO pour la fertilité était de 100 mg/kg/jour (5 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites) chez le rat mâle et de 100 mg/kg/jour (3 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites) chez la rate.

Dans l'étude du développement pré- et postnatal, l'ivacaftor a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation ainsi qu'une réduction du poids des petits. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 3 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites chez l'humain adulte à la DMRH. Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu du jour 7 au jour 35 de la période postnatale des doses d'ivacaftor correspondant à 0,21 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses 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 à l'ivacaftor 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 3,5 à 5 mois recevant l'ivacaftor. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat et le chien impliquant l'administration concomitante d'elexacaftor, de tezacaftor et d'ivacaftor afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues. Le potentiel de toxicité synergique sur la reproduction chez le mâle n'a pas été évalué.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Hypromellose (E464)
Succinate d'acétate d'hypromellose
Laurilsulfate de sodium (E487)
Croscarmellose sodique (E468)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlande

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

EU/1/20/1468/001

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

Date de première autorisation : 21 août 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

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

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

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

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Chaque comprimé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

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

Ouvrir

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlande

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

EU/1/20/1468/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Kaftrio

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**Plaquette****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Chaque comprimé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

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

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

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

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlande

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

EU/1/20/1468/001

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Vertex

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

- ▼ 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, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Kaftrio et dans quels cas est-il utilisé

Kaftrio contient trois substances actives : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Le médicament aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner chez certains patients atteints de mucoviscidose. La mucoviscidose est une maladie héréditaire dans laquelle les poumons et l'appareil digestif sont obstrués par un mucus épais et collant.

Kaftrio pris avec l'ivacaftor est utilisé chez **les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus porteurs de certaines mutations génétiques**. Celles-ci peuvent être soit deux mutations *F508del*, soit une mutation *F508del* et une seconde mutation appelée mutation à fonction minimale. Une mutation à fonction minimale est définie comme une mutation entraînant l'absence de synthèse de la protéine CFTR, soit la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle et peu susceptible de répondre à d'autres traitements modulateurs de la protéine CFTR (ivacaftor et tezacaftor/ivacaftor). Kaftrio est destiné à être un traitement au long cours.

Kaftrio agit sur une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Cette protéine est défectueuse chez les personnes atteintes de mucoviscidose lorsqu'elles sont porteuses d'une mutation du gène *CFTR*.

Kaftrio est pris habituellement avec un autre médicament, l'ivacaftor. L'ivacaftor permet à la protéine de mieux fonctionner tandis que le tezacaftor et l'elexacaftor augmentent la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire.

Kaftrio (pris avec l'ivacaftor) vous aide à respirer en améliorant votre fonction pulmonaire. Vous pourrez également remarquer que vous n'êtes plus malade aussi souvent ou qu'il vous est plus facile de prendre du poids.

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

Ne prenez jamais Kaftrio :

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

Si c'est le cas, **adressez-vous à votre médecin**, et ne prenez pas les comprimés.

Avertissements et précautions

- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie du foie** ou si vous en avez eu une dans le passé. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose de votre traitement.
- Avant et pendant le traitement par Kaftrio, votre médecin fera pratiquer **certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie** en particulier si vos analyses de sang avaient montré des taux élevés des enzymes hépatiques dans le passé. Les taux sanguins d'enzymes hépatiques peuvent augmenter chez les patients traités par Kaftrio.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes de problèmes hépatiques. Ceux-ci sont énumérés à la rubrique 4.

- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie des reins** ou si vous en avez eu une dans le passé.
- **Adressez-vous à votre médecin** avant le début du traitement par Kaftrio si vous avez reçu une **greffe d'organe**.
- **Adressez-vous à votre médecin** si vous utilisez une contraception hormonale, par exemple la pilule contraceptive. Cela peut impliquer que vous soyez plus susceptible de présenter une éruption cutanée pendant le traitement par Kaftrio.
- **Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques** avant et pendant le traitement par Kaftrio. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.

Enfants de moins de 12 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans car on ne sait pas si Kaftrio est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kaftrio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kaftrio agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Si vous prenez l'un de ces médicaments, votre médecin en modifiera peut-être la dose.

- **médicaments antifongiques** (utilisés dans le traitement des infections fongiques ou mycoses), par exemple fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ;
- **antibiotiques** (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine et télithromycine ;
- **antiépileptiques** (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou des convulsions), par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ;
- **médicaments à base de plantes**, par exemple millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- **immunosuppresseurs** (utilisés après une greffe d'organe), par exemple ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus ;
- **hétérosides cardiotoniques** (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques), par exemple digoxine ;
- **anticoagulants** (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), par exemple warfarine ;
- **antidiabétiques**, par exemple glimépiride, glipizide, glibenclamide, natéglinide et répaglinide ;
- **médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang**, par exemple pitavastatine et rosuvastatine ;

- **médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle**, par exemple vérapamil.

Kaftrio avec des aliments et boissons

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kaftrio en augmentant la quantité du médicament dans votre organisme.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, **demandez conseil à votre médecin** avant de prendre ce médicament.
 - **Grossesse** : il peut être préférable d'éviter d'utiliser ce médicament pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.
 - **Allaitement** : on ne sait pas si l'ivacaftor, le tezacaftor ou l'elexacaftor sont excrétés dans le lait maternel. Votre médecin prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous afin de vous aider à décider d'arrêter d'allaiter ou d'arrêter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kaftrio peut provoquer des sensations vertigineuses. Vous ne devez pas conduire de véhicules, ni faire de la bicyclette, ni utiliser de machines si vous ressentez des sensations vertigineuses sauf si vous n'êtes pas affecté.

Kaftrio contient du sodium

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

3. Comment prendre Kaftrio

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

Dose recommandée chez les patients âgés de 12 ans et plus

En général, Kaftrio est pris avec l'ivacaftor.

- **Le matin, prenez deux comprimés de Kaftrio.** Ils portent la mention « T100 ».
- **Le soir, prenez un comprimé d'ivacaftor 150 mg.**

Prenez les comprimés du matin et du soir à 12 heures d'intervalle environ.

Les comprimés sont pris par voie orale.

Prenez les comprimés de Kaftrio et d'ivacaftor avec des aliments contenant des graisses. 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.

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kaftrio. Voir *Kaftrio avec des aliments et boissons* à la rubrique 2 pour plus d'informations.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, écraser ou fractionner les comprimés.

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 vos médicaments ou décider d'arrêter le traitement par Kaftrio. Voir également *Avertissements et précautions* à la rubrique 2.

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

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

Si vous oubliez de prendre Kaftrio

Si vous avez oublié une dose, calculez le délai écoulé depuis le moment où vous auriez dû prendre la dose oubliée.

- **Si un délai de moins de 6 heures** s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin ou du soir, prenez le ou les comprimé(s) oublié(s) dès que possible. Prenez ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.
- **Si un délai de plus de 6 heures** s'est écoulé :
 - **si vous avez oublié une dose du matin** de Kaftrio, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas la dose du soir d'ivacaftor. Prenez la dose du matin suivante à l'heure habituelle.
 - **si vous avez oublié une dose du soir** d'ivacaftor, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et prenez la dose du matin de Kaftrio à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser les comprimés que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Kaftrio

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre Kaftrio. Il est important de prendre ce médicament régulièrement. Ne modifiez pas votre traitement 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. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves

Signes possibles de problèmes hépatiques

Les augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Les symptômes suivants peuvent être des signes de problèmes hépatiques :

- douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen ;
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux ;
- perte d'appétit ;
- nausées ou vomissements ;
- urines foncées.

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

Effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- rash (éruption cutanée) (plus fréquent chez les femmes que chez les hommes).

Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez un rash.

Autres effets indésirables observés avec Kaftrio :

Très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume) ;
- douleur oropharyngée (mal de gorge) ;
- congestion nasale ;
- douleurs gastriques ou abdominales ;
- diarrhée ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signes d'atteinte du foie)
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations.

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- grippe ;
- respiration anormale (essoufflement ou difficultés pour respirer) ;
- taux faible de sucre dans le sang (hypoglycémie) ;
- nez qui coule ;
- problèmes de sinus (congestion des sinus) ;
- rougeur ou douleur dans la gorge ;
- problèmes d'oreilles : douleur ou gêne dans l'oreille, tintements dans les oreilles, inflammation du tympan ;
- sensations de tournoiements (trouble de l'oreille interne) ;
- gaz (flatulences) ;
- boutons et points noirs (acné) ;
- démangeaisons ;
- masse dans le sein ;
- nausées ;
- augmentation du taux de créatine kinase (signe de destruction du tissu musculaire) montrée par les analyses de sang.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- problèmes de sein et de mamelon : inflammation, douleur ;
- hypertrophie des seins chez les hommes ;
- augmentations de la pression artérielle ;
- respiration sifflante ;
- oreille bouchée (congestion de l'oreille).

Effets indésirables supplémentaires chez les adolescents

Les effets indésirables rapportés chez les adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

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

5. Comment conserver Kaftrio

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kaftrio

- Les substances actives sont l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor. Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'ivacaftor, 50 mg de tezacaftor et 100 mg d'elexacaftor.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : hypromellose (E464), succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487), croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460(i)) et stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

Voir la fin de la rubrique 2 pour des informations importantes à propos des composants de Kaftrio.

Comment se présente Kaftrio et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face.

Kaftrio est disponible en boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

Fabricant

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

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

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

España
Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.
Tel: + 34 91 7892800

Ελλάδα
Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Λ. Κηφισίας 62
GR-151 25 Αθήνα
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia
Vertex Pharmaceuticals
(Italy) S.r.l.
Tel: +39 0697794000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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