

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 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. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kalydeco comprimés est indiqué dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou 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 en association avec tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg comprimés, dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*.

### 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 d'une mutation du gène *CFTR* entrant dans l'indication (voir rubrique 4.1). Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

### Posologie

*Utilisation de Kalydeco en monothérapie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant 25 kg et plus*

La dose recommandée est de 1 comprimé de Kalydeco 150 mg, administré par voie orale, toutes les 12 heures (soit une dose journalière totale de 300 mg) avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration).

### *Utilisation de Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus*

La dose recommandée est de 1 comprimé de l'association tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg administré le matin et de 1 comprimé de Kalydeco 150 mg administré le soir, toutes les 12 heures, avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration).

#### *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.

Les patients traités par Kalydeco associé aux comprimés de tezacaftor/ivacaftor doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre plus d'une dose de chaque comprimé en même temps.

#### *Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A*

##### Utilisation de Kalydeco en monothérapie

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

##### Utilisation de Kalydeco en association avec les comprimés tezacaftor/ivacaftor

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose du soir de Kalydeco ne devra pas être administrée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Le comprimé de tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg devra être administré deux fois par semaine, en respectant un intervalle d'environ 3 ou 4 jours.

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, la posologie de Kalydeco et du tezacaftor/ivacaftor doit être adaptée conformément aux recommandations figurant dans le tableau 1 ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**Tableau 1 : Recommandations posologiques en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A**

	<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Jour 3</b>	<b>Jour 4*</b>
<b>Dose du matin</b>				
Comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	✓	-	✓	-
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
<b>Dose du soir</b>				
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	-	-	-

\* Poursuivre le traitement avec l'association tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg ou avec ivacaftor 150 mg comprimés un jour sur deux.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Les données concernant les personnes âgées traitées par l'ivacaftor (administré en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) sont 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 chez les 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), la posologie doit être réduite (voir tableau 2). Il n'y a aucune expérience de l'utilisation de Kalydeco en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est donc pas recommandée, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir tableau 2 et rubriques 4.4 et 5.2).

**Tableau 2 : Posologie recommandée de Kalydeco en monothérapie et en association avec tezacaftor/ivacaftor chez les patients présentant une insuffisance hépatique**

	<b>Kalydeco en monothérapie</b>	<b>Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor</b>
<b>Légère (Child-Pugh de classe A)</b>	Pas d'adaptation de la posologie.	Pas d'adaptation de la posologie.
<b>Modérée (Child-Pugh de classe B)</b>	1 comprimé d'ivacaftor 150 mg une fois par jour.	1 comprimé de tezacaftor /ivacaftor 100 mg/150 mg une fois par jour.
<b>Sévère (Child-Pugh de classe C)</b>	Dose initiale : 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg un jour sur deux. L'intervalle entre chaque prise pourra être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.	Dose initiale : 1 comprimé de l'association tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg une fois par jour. L'intervalle entre chaque prise pourra être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kalydeco en monothérapie chez les enfants âgés de moins de 6 mois 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.

Les données chez les patients de moins de 6 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* sont limitées. Les données disponibles chez les patients âgés de 6 ans et plus sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

La sécurité et l'efficacité de Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible dans cette tranche d'âge.

## Mode d'administration

Voie orale.

Il convient de préciser aux patients que les comprimés doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou fractionnés.

Kalydeco comprimés doit être administré avec un repas riche en graisses.

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère doit être évitée durant le traitement (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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou une mutation *G970R* ou *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 en monothérapie n'est pas recommandée chez ces patients.

Dans l'étude 6, l'effet positif de l'ivacaftor observé a été moins évident chez les patients porteurs d'une mutation *R117H-7T* associée à une maladie moins sévère (voir rubrique 5.1).

Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor ne doit pas être prescrit chez les patients atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation du gène *CFTR* non mentionnée dans la liste figurant à la rubrique 4.1.

## 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. Des augmentations des transaminases ont été observées chez certains patients traités par l'ivacaftor en monothérapie et en association avec le tezacaftor/ivacaftor. 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 significative des transaminases (par exemple : ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou ALAT ou 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 normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubrique 4.8).

### Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'ivacaftor en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sauf si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Insuffisance rénale

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

### Patients greffés

L'ivacaftor, en monothérapie ou en association avec tezacaftor/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 de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) 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 (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) 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 en monothérapie ou en association avec tezacaftor/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 au traitement ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'ivacaftor en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

### Teneur en lactose

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

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est considéré « sans sodium ».

#### 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. Les études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat de la P-gp.

##### 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 de l'ivacaftor (ASC) de 89 % et a diminué l'exposition systémique de l'hydroxyméthyl-ivacaftor (métabolite M1) dans une moindre mesure comparativement à l'ivacaftor. L'administration concomitante de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) et 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).

Aucune adaptation de la posologie n'est préconisée en cas d'utilisation de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) avec des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A.

###### *Inhibiteurs du CYP3A*

L'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques [ASC]) de 8,5 fois. De plus, elle a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) 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 de l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) 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 systémique de l'ivacaftor. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère doit être évitée pendant le traitement par Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor, voir rubrique 4.2).

###### *Ciprofloxacine*

L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'ivacaftor n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique de l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu d'envisager une adaptation de la posologie en cas de traitement concomitant par Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) et la ciprofloxacine.

## Médicaments dont la pharmacocinétique est modifiée par l'ivacaftor

L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments qui sont des substrats ayant une forte affinité pour le CYP2C9 et/ou la P-gp et/ou le CYP3A, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables.

### *Substrats du CYP2C9*

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance de l'INR (International Normalized Ratio - rapport normalisé international) est recommandée en cas d'administration concomitante de warfarine avec Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/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.

### *Digoxine et autres substrats de la P-gp*

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 de Kalydeco (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/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 adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

### *Substrats du CYP3A*

L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat de forte affinité du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique du midazolam d'un facteur 1,5, ce qui correspond à une inhibition faible du CYP3A par l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie des substrats du CYP3A tels que le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam en cas d'administration concomitante avec l'ivacaftor (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor).

## Contraceptifs hormonaux

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor (en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor) sur les expositions systémiques d'un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.

## Interactions potentielles entre l'ivacaftor et les transporteurs

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

## 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'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 Kalydeco pendant la grossesse.

### Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de l'ivacaftor et/ou ses métabolites dans le lait maternel humain. 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 allaités 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

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. L'ivacaftor a eu un effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

## 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 oropharyngée (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 3 ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'ivacaftor en monothérapie dans les études cliniques (études contrôlées contre placebo et non contrôlées) au cours desquelles la durée d'exposition de l'ivacaftor allait de 16 semaines à 144 semaines. Les effets indésirables supplémentaires observés avec l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor sont également

présentés dans le tableau 3 ci-dessous. 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 3 : Effets indésirables chez les patients traités par l'ivacaftor en monothérapie ou en association avec le tezacaftor**

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 oropharyngée	très fréquent
	Congestion nasale	très fréquent
	Congestion des sinus	fréquent
	Érythème pharyngé	fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	très fréquent
	Diarrhée	très fréquent
	Nausées*	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

\* Effet indésirable et fréquence rapportés uniquement dans les études cliniques conduites avec l'ivacaftor associé au tezacaftor/ivacaftor.

### Description de certains effets indésirables

#### *Affections hépatobiliaires*

#### Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 1 et 2 contrôlées contre placebo de 48 semaines de l'ivacaftor en monothérapie 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 recevant 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).

Au cours des études de phase III contrôlées contre placebo (d'une durée allant jusqu'à 24 semaines) ayant utilisé l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor, l'incidence des taux maximum de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était similaire chez les patients traités par tezacaftor/ivacaftor en association avec l'ivacaftor (soit 0,2 %, 1,0 % et 3,4 %) et chez les patients recevant le placebo (soit 0,4 %, 1,0 % et 3,4 %). Un patient (0,2 %) recevant le traitement actif et deux patients (0,4 %) recevant le placebo ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées. Aucun patient du groupe traité par tezacaftor/ivacaftor n'a arrêté le traitement en raison de transaminases élevées.

### Population pédiatrique

La sécurité de l'ivacaftor en monothérapie a été évaluée chez 11 patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, 19 patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois, 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. La sécurité de l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez 98 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité est similaire chez les enfants âgés de 6 mois et plus et chez les patients adultes.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor en monothérapie 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.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor menée chez des patients âgés de moins de 24 mois (étude 8), l'incidence de l'augmentation des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 3, > 5 et > 8 x LSN dans la cohorte de patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois était respectivement de 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) et 11,1 % (2/18). Dans la cohorte de patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, un patient (9,1 %) a présenté une élévation des ALAT > 3 et ≤ 5 x LSN. Aucun patient de l'une des cohortes n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale et le traitement n'a été arrêté chez aucun patient en raison de transaminases élevées. Le traitement par l'ivacaftor a été interrompu chez les deux patients présentant des augmentations des ALAT ou des ASAT > 8 x LSN et a été repris ensuite avec succès (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

## 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. *In vitro*, il augmente l'ouverture du canal CFTR pour améliorer le transport des ions chlorures dans les mutations de défaut de régulation spécifiques (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 amplitude du courant ionique réduite (conductance). La mutation *G970R* provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire, ce qui peut expliquer les résultats observés dans l'étude 5 chez les patients porteurs de cette mutation (voir Effets pharmacodynamiques et Efficacité clinique).

Les réponses observées *in vitro* dans les expériences de patch-clamp en canal unitaire sur des fragments de membranes cellulaires 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

##### *Ivacaftor en monothérapie*

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 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 dans chacun des groupes de traitement était de -24 mmol/L (IC à 95 % : -28 ; -20). Dans les analyses en sous-groupes en fonction de l'âge, la différence entre les traitements était de -21,87 mmol/L (IC à 95 % : -26,46 ; -17,28) chez les patients âgés de 18 ans et plus et de -27,63 mmol/L (IC à 95 % : -37,16 ; -18,10) chez les patients âgés de 6 à 11 ans. Deux patients âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans cette étude.

#### *Ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor*

Chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*, la différence entre les groupes traités par ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor et le placebo, observée jusqu'à la semaine 24 concernant la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale était de -10,1 mmol/L (IC à 95 % : -11,4 ; -8,8).

Chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR, la différence entre les traitements observée jusqu'à la semaine 8 concernant la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale était de -9,5 mmol/L (IC à 95 % : -11,7 ; -7,3) entre l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor et le placebo et de -4,5 mmol/L (IC à 95 % : -6,7 ; -2,3) entre l'ivacaftor et le placebo.

#### Efficacité et sécurité cliniques

##### *Kalydeco en monothérapie*

##### 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  $\geq 40$  % 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 alfa (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 sélection ; 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 4 ci-dessous présente les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires pertinents d'un point de vue clinique.

**Tableau 4 : 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 <sup>a</sup> (IC à 95 %)	valeur de <i>p</i>	Différence entre les traitements <sup>a</sup> (IC à 95 %)	valeur de <i>p</i>
<b>Variation absolue moyenne du score du domaine respiratoire CFQ-R<sup>b</sup> (points) par rapport à sa valeur initiale<sup>c</sup></b>				
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
<b>Risque relatif d'exacerbation pulmonaire</b>				
Jusqu'à la semaine 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Jusqu'à la semaine 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Variation absolue moyenne du poids corporel (kg) par rapport à sa valeur initiale</b>				
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
<b>Variation absolue moyenne de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) par rapport à sa valeur initiale</b>				
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
<b>Variation moyenne des scores z par rapport à leur valeur initiale</b>				
Score z du poids pour 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 pour l'âge à la semaine 48 <sup>e</sup>	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.

<sup>a</sup> Différence entre les traitements = effet de l'ivacaftor - effet du placebo.

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

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

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

<sup>e</sup> 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 *G970R* ou d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *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 de 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  $\geq 40$  % 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 début du 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 5. 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'a pas pu être établie chez les patients porteurs de la mutation *G970R*.



**Tableau 5 : Effet de l'ivacaftor sur les variables d'efficacité dans la population totale et dans les sous-groupes de mutations spécifiques du gène *CFTR***

Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Groupes de patients en fonction du type de mutation (n)</b> 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 faible effectif 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.

# Provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire.

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 % (écart-type : ± 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 % (écart-type : ± 9,4 %). Chez les patients randomisés à 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 % (écart-type : ± 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 % (écart-type : ± 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 6 ci-dessous 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 6 : 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)
<b>Étude 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Étude 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Traitement pendant l'étude de phase III de 48 semaines randomisée en *insu*.

<sup>†</sup> 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 suivie 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 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 par l'ivacaftor et le groupe recevant le 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].

Pour les critères d'efficacité secondaires, il n'a pas été observé de différences entre le traitement par l'ivacaftor et le placebo pour la variation absolue de l'indice de masse corporelle (IMC) à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale ou pour le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire. Des différences ont été observées pour la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (la différence entre l'ivacaftor et le placebo était de 8,4 % [IC à 95 % : 2,2 ; 14,6]) et pour la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques).

#### *Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor*

L'efficacité et la sécurité de Kalydeco en association avec tezacaftor/ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose ont été évaluées dans deux études cliniques : une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 24 semaines menée chez 504 patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del*, et une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo plus ivacaftor, comportant deux périodes, trois traitements, d'une durée de 8 semaines menée chez 244 patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine *CFTR*. Une étude d'extension en ouvert de 96 semaines est en cours pour évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme du traitement en association dans les deux populations de patients. Se reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit du tezacaftor/ivacaftor pour des données supplémentaires.

## 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 du 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 volontaires sains adultes 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 de 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 de l'ivacaftor était généralement de 2,5 à 4 fois supérieure après administration avec un repas riche en graisses. L'aire sous la courbe (ASC) de l'ivacaftor administré en association avec le tezacaftor était augmentée d'environ 3 fois après administration au cours d'un repas riche en graisses. L'ivacaftor, en monothérapie ou en association avec le tezacaftor, 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<sub>0-∞</sub> 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 d'ivacaftor 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.

Après administration orale au cours d'un repas d'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures en association avec le tezacaftor 100 mg une fois par jour chez des patients atteints de mucoviscidose, le volume apparent de distribution moyen ( $\pm$  ET) de l'ivacaftor était de 206 (82,9) 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.

L'effet sur l'exposition systémique de l'ivacaftor de la diminution potentielle de l'activité du CYP3A4 chez les patients porteurs du variant CYP3A4\*22 n'est pas connu.

### Élimination

Après administration orale chez des volontaires sains, 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.

Après administration orale au cours d'un repas d'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures en association avec le tezacaftor 100 mg une fois par jour chez des patients atteints de mucoviscidose, la clairance apparente moyenne ( $\pm$  ET) de l'ivacaftor était de 15,7 (6,38) L/h. Après administration à l'état d'équilibre d'ivacaftor en association avec le tezacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose, la demi-vie terminale moyenne (ET) de l'ivacaftor était d'environ 9,3 (1,7) heures.

### 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.

### Populations particulières

#### *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 : 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 de 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. Sur la base de ces résultats, une adaptation de la posologie de Kalydeco utilisé en monothérapie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2).

Après administration répétée d'ivacaftor et tezacaftor pendant 10 jours, l'ASC de l'ivacaftor était augmentée de 50 % et l'ASC et la  $C_{max}$  du tezacaftor étaient respectivement augmentées d'environ 36 % et 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9). Sur la base de ces résultats, une adaptation de la posologie de Kalydeco utilisé en association avec le tezacaftor/ivacaftor est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir tableau 2 à la rubrique 4.2).

Le retentissement de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor n'a pas été étudié. Le niveau d'augmentation de l'exposition systémique chez ces patients n'est pas connu, mais une exposition systémique plus importante que celle observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée est attendue. L'utilisation de Kalydeco en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir tableau 2 à la rubrique 4.2 et rubrique 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

#### *Insuffisance rénale*

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'ivacaftor, en monothérapie ou en association avec tezacaftor/ivacaftor, chez des patients insuffisants rénaux. Dans une étude pharmacocinétique menée chez l'homme avec l'ivacaftor en monothérapie, 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).

Aucune adaptation de la posologie n'est préconisée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée lors de l'administration d'ivacaftor, en monothérapie ou en association avec tezacaftor/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).

#### *Origine ethnique*

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, l'origine ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor observés chez les patients caucasiens (n = 379) et chez les patients d'autres origines ethniques (n = 29).

#### *Influence du sexe*

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor, en monothérapie ou en association avec le tezacaftor, sont similaires chez les hommes et les femmes.

#### *Sujets âgés*

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de l'ivacaftor en monothérapie n'était pas suffisant pour déterminer si les paramètres pharmacocinétiques sont comparables ou non à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

Il n'était pas inclus de patients âgés de plus de 75 ans dans les études cliniques de l'ivacaftor en association avec le tezacaftor. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor en association avec le tezacaftor sont comparables chez les patients âgés (65 à 72 ans) et chez les adultes plus jeunes.

#### Population pédiatrique

L'exposition systémique attendue de 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 7.

**Tableau 7 : Exposition moyenne (écart-type) à l'ivacaftor, par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Dose	C <sub>min, ss</sub> ng/mL	ASC <sub>τ, ss</sub> ng*h/mL
6 mois à moins de 12 mois (5 kg à < 7 kg)*	25 mg toutes les 12 heures	336	5 410
6 mois à moins de 12 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	508 (252)	9 140 (4 200)
12 mois à moins de 24 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	440 (212)	9 050 (3 050)
12 mois à moins de 24 mois (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	451 (125)	9 600 (1 800)
2 à 5 ans (< 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	577 (317)	10 500 (4 260)
2 à 5 ans (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	629 (296)	11 300 (3 820)
6 à 11 ans <sup>†</sup> (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	641 (329)	10 760 (4 470)
6 à 11 ans <sup>†</sup> (≥ 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 (≥ 18 ans)	150 mg toutes les 12 heures	701 (317)	10 700 (4 100)

\* Valeurs basées sur les données d'un seul patient ; écart-type non rapporté.

<sup>†</sup> 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.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor en association avec le tezacaftor sont comparables chez les adolescents (12 à 17 ans) et chez les adultes (voir tableau 8 ci-dessous).

**Tableau 8 : Exposition moyenne (ET) à l'ivacaftor en cas d'administration en association avec le tezacaftor, par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Dose	C <sub>min, ss</sub> moyenne de l'ivacaftor (ng/mL)	ASC <sub>τ, ss</sub> moyenne de l'ivacaftor (ng*h/mL)
12 à 17 ans n = 97	tezacaftor 100 mg 1 fois par jour / ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	700 (413)	11 400 (5 500)
Adultes (≥ 18 ans) n = 389	tezacaftor 100 mg 1 fois par jour / ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	738 (318)	11 400 (4 140)

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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.

## Gestation et fertilité

L'ivacaftor a été associé à de légères diminutions du poids des vésicules séminales, à une diminution de l'indice global de fertilité et du nombre de gestations chez les femelles accouplées avec des mâles traités et à des réductions significatives du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation avec les diminutions en résultant de la taille moyenne des portées et du nombre moyen d'embryons viables par portée chez les femelles traitées. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la fertilité entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 4 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose maximale préconisée chez l'homme. Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

## Développement péri- et postnatal

L'ivacaftor a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation et une réduction du poids des petits. La NOAEL pour la viabilité et la croissance des petits correspond à un niveau d'exposition environ 3 fois supérieur à l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose maximale préconisée.

## Études chez l'animal juvénile

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats traités, du jour 7 au jour 35 de la période postnatale, à des niveaux d'exposition de l'ivacaftor correspondant à 0,22 fois ceux observés avec la dose maximale préconisée chez l'homme lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor du 7<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation, ni chez les petits 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 et des chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

## **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 (E487)  
Silice colloïdale anhydre  
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 (E1520)  
Solution concentrée d'ammoniaque

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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 :

- plaquettes dans une pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés ;
- 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**

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

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

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

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

EU/1/12/782/001  
EU/1/12/782/002  
EU/1/12/782/005

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012  
Date du dernier renouvellement : 28 avril 2017

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 25 mg granulés en sachet  
Kalydeco 50 mg granulés en sachet  
Kalydeco 75 mg granulés en sachet

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Kalydeco 25 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 25 mg d'ivacaftor.

*Excipient à effet notoire*

Chaque sachet contient 36,6 mg de lactose (monohydraté).

### 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. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kalydeco granulés est indiqué dans le traitement des nourrissons âgés d'au moins 6 mois, des jeunes enfants et des enfants pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou 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 d'une mutation entrant dans l'indication sur au moins un allèle du gène *CFTR* (voir rubrique 4.1). Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

### Posologie

La posologie chez les nourrissons âgés d'au moins 6 mois, les jeunes enfants, les enfants, les adolescents et les adultes doit être déterminée conformément au tableau 1.

**Tableau 1 : Posologies recommandées chez les patients âgés de 6 mois et plus**

Poids corporel	Dose	Dose journalière totale
≥ 5 kg à < 7 kg	25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
≥ 7 kg à < 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, la dose de Kalydeco doit être réduite à un sachet (ivacaftor 25 mg chez les patients pesant de 5 kg à moins de 7 kg ; ivacaftor 50 mg chez les patients pesant de 7 kg à moins de 14 kg ; ivacaftor 75 mg chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg) deux fois par semaine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A, la dose 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 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 un sachet (ivacaftor 25 mg chez les patients pesant de 5 kg à moins de 7 kg ; ivacaftor 50 mg chez les patients pesant de 7 kg à moins de 14 kg ; ivacaftor 75 mg chez les patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg) une fois par jour est recommandée. Il n'y a aucune

expérience de l'utilisation de Kalydeco en cas d'insuffisance hépatique sévère ; 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 âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les données chez les patients de moins de 6 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* sont limitées. Les données disponibles chez les patients âgés de 6 ans et plus sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

#### 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 d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère doit être évitée durant le traitement (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*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* ou une mutation *G970R* sur au moins un allèle du gène *CFTR* ont été inclus dans les études 1, 2, 5, 6 et 7 (voir rubrique 5.1).

Dans l'étude 6, l'effet positif de l'ivacaftor observé a été moins évident chez les patients porteurs d'une mutation *R117H-7T* associée à une maladie moins sévère (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 en monothérapie 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. Des augmentations des transaminases ont été observées chez certains patients traités par l'ivacaftor en monothérapie. 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 significative des transaminases (par exemple ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou ALAT ou 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 normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubrique 4.8).

## 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2). Il n'existe pas de données de sécurité chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère traités par l'ivacaftor.

## 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 de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante de Kalydeco 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). Il n'existe pas de données de sécurité chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois traités par l'ivacaftor et par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4.

## 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 au traitement 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.

### Teneur en lactose

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

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est considéré « sans sodium ».

## **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. Les études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat de la P-gp.

### 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 de l'ivacaftor (ASC) de 89 % et a diminué l'exposition systémique de l'hydroxyméthyl-ivacaftor (métabolite M1) dans une moindre mesure comparativement à l'ivacaftor. L'administration concomitante de Kalydeco et 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).

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

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

L'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques [ASC]) de 8,5 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco 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 de l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de Kalydeco 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 de l'ivacaftor. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère 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 de 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 dont la pharmacocinétique est modifiée par l'ivacaftor

L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments qui sont des substrats ayant une forte affinité pour le CYP2C9 et/ou la P-gp et/ou le CYP3A, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables.

#### *Substrats du CYP2C9*

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance de l'INR (International Normalized Ratio - rapport normalisé international) est recommandée en cas d'administration concomitante de warfarine avec Kalydeco. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

#### *Digoxine et autres substrats de la P-gp*

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 de Kalydeco 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 adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

#### *Substrats du CYP3A*

L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat de forte affinité du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique du midazolam d'un facteur 1,5, ce qui correspond à une inhibition faible du CYP3A par l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie des substrats du CYP3A tels que le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam en cas d'administration concomitante avec l'ivacaftor.

### Contraceptifs hormonaux

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

### Interactions potentielles entre l'ivacaftor et les transporteurs

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

### 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'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 Kalydeco pendant la grossesse.

### Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de l'ivacaftor et/ou ses métabolites dans le lait maternel humain. 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 allaités 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

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. L'ivacaftor a eu un effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

## 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 oropharyngée (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 de 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 ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 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 6 mois 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 oropharyngée	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 de certains effets indésirables

##### *Affections hépatobiliaires*

##### Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 1 et 2 contrôlées contre placebo d'une durée de 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 recevant 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 de l'ivacaftor a été évaluée chez 11 patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, 19 patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois, 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. La sécurité de l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez 98 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité est similaire chez les enfants âgés de 6 mois et plus et chez les patients adultes.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor 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 granulé. 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.

Au cours de l'étude clinique de phase III en ouvert de 24 semaines de l'ivacaftor menée chez des patients âgés de moins de 24 mois (étude 8), l'incidence de l'augmentation des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 3, > 5 et > 8 x LSN dans la cohorte de patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois était respectivement de 27,8 % (5/18), 11,1 % (2/18) et 11,1 % (2/18). Dans la cohorte de patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, un patient (9,1 %) a présenté une élévation des ALAT > 3 et ≤ 5 x LSN. Aucun patient n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale et le traitement n'a été arrêté chez aucun patient en raison de transaminases élevées. Le traitement par l'ivacaftor a été interrompu chez les deux patients présentant des augmentations des ALAT ou des ASAT > 8 x LSN et a été repris ensuite avec succès (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

### 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. *In vitro*, il augmente l'ouverture du canal CFTR pour améliorer le transport des ions chlorures dans les mutations de défaut de régulation spécifiques (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 amplitude du courant ionique réduite (conductance). La mutation *G970R* provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire, ce qui peut expliquer les résultats observés dans l'étude 5 chez les patients porteurs de cette mutation (voir Effets pharmacodynamiques et Efficacité clinique).

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 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 dans chacun des groupes de traitement était de -24 mmol/L (IC à 95 % : -28 ; -20). Dans les analyses en sous-groupes en fonction de l'âge, la différence entre les traitements était de -21,87 mmol/L (IC à 95 % : -26,46 ; -17,28) chez les patients âgés de 18 ans et plus et de -27,63 mmol/L (IC à 95 % : -37,16 ; -18,10) chez les patients âgés de 6 à 11 ans. Deux patients âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans cette étude.

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).

Dans l'étude 8 menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de moins de 24 mois, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -67,9 mmol/L (IC à 95 % : -77,6 ; -58,2). Les résultats étaient concordants dans les deux cohortes de patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois et de 6 mois à moins de 12 mois.

### Efficacité et 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  $\geq 40$  % 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 alfa (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 sélection ; 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 <sup>a</sup> (IC à 95 %)	valeur de <i>p</i>	Différence entre les traitements <sup>a</sup> (IC à 95 %)	valeur de <i>p</i>
<b>Variation absolue moyenne du score du domaine respiratoire CFQ-R<sup>b</sup> (points) par rapport à sa valeur initiale<sup>c</sup></b>				
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
<b>Risque relatif d'exacerbation pulmonaire</b>				
Jusqu'à la semaine 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Jusqu'à la semaine 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Variation absolue moyenne du poids corporel (kg) par rapport à sa valeur initiale</b>				
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
<b>Variation absolue moyenne de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) par rapport à sa valeur initiale</b>				
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
<b>Variation moyenne des scores z par rapport à leur valeur initiale</b>				
Score z du poids pour 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 pour l'âge à la semaine 48 <sup>e</sup>	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.

<sup>a</sup> Différence entre les traitements = effet de l'ivacaftor - effet du placebo.

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

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

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

<sup>e</sup> 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 *G970R* ou d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D* (*G178R*, *S549N*, *S549R*, *G551S*, *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 de 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  $\geq 40$  % 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 début du 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'a pas pu être 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 *CFTR***

Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Groupes de patients en fonction du type de mutation (n)</b> 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 faible effectif 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.

# Provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire.

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 % (écart-type : ± 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 % (écart-type : ± 9,4 %). Chez les patients randomisés à 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 % (écart-type : ± 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 % (écart-type : ± 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.

**Tableau 5 : 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)
<b>Étude 1</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Étude 2</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)
	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1) <sup>†</sup>
	96	21	10,5 (11,5)

\* Traitement pendant l'étude de phase III de 48 semaines randomisée en *insu*.

<sup>†</sup> 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 suivie 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 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 par l'ivacaftor et le groupe recevant le 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].

Pour les critères d'efficacité secondaires, il n'a pas été observé de différences entre le traitement par l'ivacaftor et le placebo pour la variation absolue de l'indice de masse corporel (IMC) à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale ou pour le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire. Des différences ont été observées pour la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (la différence entre l'ivacaftor et le placebo était de 8,4 % [IC à 95 % : 2,2 ; 14,6]) et pour la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques).

*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/m<sup>2</sup> (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).

#### *Étude 8 : étude chez des enfants atteints de mucoviscidose âgés de moins de 24 mois*

Le profil pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 mois à moins de 24 mois ont été évalués dans une cohorte de patients issus d'une étude clinique de phase III de 24 semaines en cours, conduite en ouvert chez des patients âgés de moins de 24 mois (étude 8).

Dans la partie B de l'étude 8 ont été inclus 19 patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois (âge moyen de 15,2 mois lors de l'inclusion), dont 18 patients ont terminé la période de traitement de 24 semaines, et 11 patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois (âge moyen de 9,0 mois lors de l'inclusion), dont 11 patients ont terminé la période de traitement de 24 semaines. Les patients recevaient l'ivacaftor 25 mg, 50 mg ou 75 mg en fonction de leur poids corporel lors de chaque visite de l'étude (voir rubrique 4.2). L'ivacaftor était administré par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses. Les patients continuaient à recevoir leurs traitements conventionnels prescrits pour la mucoviscidose.

Dans la partie B de l'étude 8, le critère principal de sécurité a été évalué jusqu'à la semaine 24 (voir rubrique 4.8). Les critères secondaires étaient l'évaluation de la pharmacocinétique et la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale jusqu'à la semaine 24 de traitement (voir Effets pharmacodynamiques). Les critères tertiaires incluaient des mesures d'efficacité telles que le taux d'élastase-1 fécale et les paramètres de croissance.

Le tableau 6 présente les scores z moyens (écart-type) du poids pour l'âge, de la taille pour l'âge et du poids pour la taille chez les patients âgés de 6 mois à moins de 24 mois pour lesquels des valeurs à l'inclusion et à la semaine 24 étaient disponibles.

**Tableau 6 : Effet de l'ivacaftor sur les paramètres de croissance chez les patients âgés de 6 mois à moins de 24 mois pour lesquels des valeurs à l'inclusion et à la semaine 24 étaient disponibles**

Paramètre	Nombre de patients	Inclusion		Variation absolue à la semaine 24	
		Moyenne (ET)	Médiane (min, max)	Moyenne (ET)	Médiane (min, max)
Score z du poids pour l'âge	29	0,34 (0,73)	0,27 [-1,46, 1,79]	0,23 (0,47)	0,13 [-0,54, 1,63]
Score z de la taille pour l'âge	28	0,10 (0,86)	0,15 [-1,45, 1,61]	0,27 (0,94)	0,44 [-1,81, 3,38]

Score z du poids pour la taille	28	0,43 (0,92)	0,37 [-1,51, 2,16]	0,15 (0,94)	0,19 [-2,04, 2,22]
---------------------------------	----	----------------	-----------------------	----------------	-----------------------

Chez les patients âgés de 6 mois à moins de 24 mois pour lesquels des valeurs à l'inclusion et à la semaine 24 étaient disponibles, 16 patients présentaient une insuffisance pancréatique lors de l'inclusion (définie comme un taux d'élastase-1 fécale < 200 µg/g), avec des taux moyens d'élastase-1 fécale à l'inclusion et à la semaine 24 de respectivement 19,8 µg/g (écart-type : 23) et 248,2 µg/g (écart-type : 135,6) (variation absolue moyenne de 228,4 µg/g [écart-type : 136,5]). Les résultats étaient concordants dans les deux cohortes de patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois et de 6 mois à moins de 12 mois.

### 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 du 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 volontaires sains adultes 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<sub>max</sub> 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 de 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 de l'ivacaftor était généralement de 2,5 à 4 fois supérieure après administration avec un repas riche en graisses. L'ivacaftor doit être administré avec un repas riche en graisses. Le t<sub>max</sub> 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<sub>0-∞</sub> et de 0,918 [IC 90% : 0,750 ; 1,12] pour la C<sub>max</sub>. 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 d'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires sains avec un repas, le volume apparent de distribution moyen (±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 cinquième de celle de l'ivacaftor et M6 n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet sur l'exposition systémique de l'ivacaftor de la diminution potentielle de l'activité du CYP3A4 chez les patients porteurs du variant CYP3A4\*22 n'est pas connu.

### Élimination

Après administration orale chez des volontaires sains, 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.

### Populations particulières

#### *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 de 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. Sur la base de ces résultats, une adaptation de la posologie de Kalydeco utilisé en monothérapie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubrique 4.2).

Le retentissement de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor n'a pas été étudié. Le niveau d'augmentation de l'exposition systémique chez ces patients n'est pas connu mais une exposition systémique plus importante que celle observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée est attendue. L'utilisation de Kalydeco chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est jugée nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

#### *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).

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).

#### *Origine ethnique*

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, l'origine ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor observés chez les patients caucasiens (n = 379) et chez les patients d'autres origines ethniques (n = 29).

#### *Influence du sexe*

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires chez les hommes et les femmes.

#### *Sujets âgés*

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de l'ivacaftor en monothérapie n'était pas suffisant pour déterminer si les paramètres pharmacocinétiques sont comparables ou non à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

#### *Population pédiatrique*

L'exposition systémique attendue de 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 7.

**Tableau 7 : Exposition moyenne (écart-type) à l'ivacaftor, par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Dose	C <sub>min, ss</sub> ng/mL	ASC <sub>τ ss</sub> ng*h/mL
6 mois à moins de 12 mois (5 kg à < 7 kg)*	25 mg toutes les 12 heures	336	5 410
6 mois à moins de 12 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	508 (252)	9 140 (4 200)
12 mois à moins de 24 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	440 (212)	9 050 (3 050)
12 mois à moins de 24 mois (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	451 (125)	9 600 (1 800)
2 à 5 ans (< 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	577 (317)	10 500 (4 260)
2 à 5 ans (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	629 (296)	11 300 (3 820)
6 à 11 ans <sup>†</sup> (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	641 (329)	10 760 (4 470)
6 à 11 ans <sup>†</sup> (≥ 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 (≥ 18 ans)	150 mg toutes les 12 heures	701 (317)	10 700 (4 100)

\* Valeurs basées sur les données d'un seul patient ; écart-type non rapporté.

<sup>†</sup> 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.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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.

#### Gestation et fertilité

L'ivacaftor a été associé à de légères diminutions du poids des vésicules séminales, à une diminution de l'indice global de fertilité et du nombre de gestations chez les femelles accouplées avec des mâles traités et à des réductions significatives du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation avec les diminutions en résultant de la taille moyenne des portées et du nombre moyen d'embryons viables par portée chez les femelles traitées. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la fertilité entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 4 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose maximale préconisée chez l'homme. Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

#### Développement péri- et postnatal

L'ivacaftor a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation et une réduction du poids des petits. La NOAEL pour la viabilité et la croissance des petits correspond à un niveau d'exposition environ 3 fois supérieur à l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose maximale préconisée.

#### Études chez l'animal juvénile

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats traités, du jour 7 au jour 35 de la période postnatale, à des niveaux d'exposition de l'ivacaftor correspondant à 0,22 fois ceux observés avec la dose maximale préconisée chez l'homme lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor du 7<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> jour de la gestation, ni chez les petits 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 et des chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Silice colloïdale anhydre  
Croscarmellose sodique  
Succinate d'acétate d'hypromellose  
Lactose monohydraté  
Stéarate de magnésium  
Mannitol  
Sucralose  
Laurilsulfate de sodium (E487)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Le médicament mélangé est stable pendant une heure.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les granulés 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**

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

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

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

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

EU/1/12/782/003  
EU/1/12/782/004  
EU/1/12/782/006

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

Date de première autorisation : 23 juillet 2012  
Date du dernier renouvellement : 28 avril 2017

## **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.  
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.

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

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

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

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

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

Description	Date
<p>Étude d'efficacité 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 Kalydeco 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.</p>	<p>Analyse intermédiaire 1 : décembre 2017</p> <p>Analyse intermédiaire 2 : décembre 2019</p> <p>Analyse intermédiaire 3 : décembre 2021</p> <p>Rapport final : décembre 2023</p>

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERNE POUR PLAQUETTE – BOÎTE DE 56 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés  
ivacaftor

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**Mode d'emploi**

À prendre 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**

**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/1/12/782/002

**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  
SN  
NN

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

**PLAQUETTES – BOÎTE DE 56 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés  
ivacaftor

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERNE POUR LES PLAQUETTES DANS UNE POCLETTE EN CARTON –  
BOÎTE DE 28 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés  
ivacaftor

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

28 comprimés

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**Mode d'emploi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

À prendre avec un repas riche en graisses.

Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

Ouvrir

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

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

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

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

EU/1/12/782/005

**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  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE  
PLAQUETTES DANS UNE POCLETTE EN CARTON – BOÎTE DE 28 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés  
ivacaftor

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

Chaque comprimé de Kalydeco contient 150 mg d'ivacaftor.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du lactose.

Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

**Mode d'emploi**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin.

À prendre avec un repas riche en graisses.

Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

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/1/12/782/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**PLAQUETTES – BOÎTE DE 28 COMPRIMÉS**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés  
ivacaftor

**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**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EXTERNE POUR FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés  
ivacaftor

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

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

**Mode d'emploi**

À prendre 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**

**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/1/12/782/001

**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  
SN  
NN



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés  
ivacaftor

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

**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**

**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/1/12/782/001

**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

### BOÎTE EXTERNE POUR LES SACHETS

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 25 mg granulés en sachet  
ivacaftor

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

Chaque sachet de granulés contient 25 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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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

**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/1/12/782/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kalydeco 25 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  
SN  
NN

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT INTERMÉDIAIRE

### POCHETTE POUR LES SACHETS

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 25 mg granulés en sachet  
ivacaftor

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

Chaque sachet de granulés contient 25 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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

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

EU/1/12/782/006

**13. NUMÉRO DU LOT**

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

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

**SACHETS**

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

Kalydeco 25 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 (Ireland) Limited



## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE EXTERNE POUR LES SACHETS

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 50 mg granulés en sachet  
ivacaftor

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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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 PÉREPTION**

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/1/12/782/003

**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  
SN  
NN

## 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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

**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 (Ireland) Limited

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE EXTERNE POUR LES SACHETS

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kalydeco 75 mg granulés en sachet  
ivacaftor

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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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 PÉREPTION**

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/1/12/782/004

**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  
SN  
NN

## 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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(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

Le contenu entier d'un sachet doit être mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide, adapté au mieux en fonction de 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

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

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

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

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

**8. DATE DE PÉREMPTION**

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

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

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

**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 (Ireland) Limited

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés ivacaftor

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, 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 Kalydeco et dans quels 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 quels cas est-il utilisé

Kalydeco contient comme substance active 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 adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou 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 peut également être utilisé en association avec les comprimés de tezacaftor/ivacaftor dans le traitement des adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs de deux mutations *F508del* du gène *CFTR* (homozygotes pour la mutation *F508del*) ou porteurs d'une mutation *F508del* et de certaines autres secondes mutations (hétérozygotes pour la mutation *F508del*). Si Kalydeco vous a été prescrit en association avec un traitement par les comprimés de tezacaftor/ivacaftor, veuillez lire la notice du tezacaftor/ivacaftor comprimés. Elle contient des informations importantes sur la façon de prendre ces deux médicaments.

## 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 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.

- Des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées chez certaines personnes recevant Kalydeco (seul ou en association avec le comprimé de tezacaftor/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, notamment la première année et en particulier si vos analyses de sang avaient montré des taux élevés des enzymes hépatiques dans le passé, votre médecin fera pratiquer certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie.

- Si vous avez une maladie des reins ou si vous en avez eu une dans le passé, informez votre médecin.
- Kalydeco (seul ou en association avec les comprimés de tezacaftor/ivacaftor) 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 Kalydeco (seul ou en association avec un traitement par tezacaftor/ivacaftor).  
Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par l'ivacaftor.
- Kalydeco (seul ou en association avec les comprimés de tezacaftor/ivacaftor) n'est destiné qu'aux patients porteurs d'au moins une des mutations du gène *CFTR* indiquées à la rubrique 1 (Qu'est-ce que Kalydeco et dans quels cas est-il utilisé ?).

### Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 mois car on ne sait pas si l'ivacaftor est sûr et efficace chez ces enfants.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en association avec le tezacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de moins de 12 ans car on ne sait pas s'ils sont sûrs et efficaces chez eux.

### 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. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous. Il pourra décider d'ajuster la dose de votre traitement et il déterminera si des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

- Médicaments antifongiques (ou antimycosiques) tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et fluconazole, utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses.
- Antibiotiques tels que télithromycine, clarithromycine, érythromycine, rifampicine et rifabutine, utilisés dans le traitement des infections bactériennes.
- Anticonvulsivants tels que phénobarbital, carbamazépine et phénytoïne, utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie.
- Médicament à base de plante tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Immunosuppresseurs tels que ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus, utilisés après une greffe d'organe.
- Hétéroside cardiotonique tel que digoxine, utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire.
- Anticoagulant tel que warfarine, utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins.
- Antidiabétiques tels que glimépiride et glipizide, utilisés pour diminuer le taux de sucre dans le sang.

### **Kalydeco avec des aliments et boissons**

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère pendant le traitement par Kalydeco, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kalydeco en augmentant la quantité d'ivacaftor 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. 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, faire de la bicyclette ni utiliser de machines si vous ressentez des sensations vertigineuses.

### **Informations importantes à propos des composants de Kalydeco**

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

**Kalydeco contient** moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est considéré « sans sodium ».

## **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 de Kalydeco est de 1 comprimé de 150 mg toutes les 12 heures (soit 2 comprimés par jour, pour une dose totale de 300 mg).



En association avec le traitement par tezacaftor/ivacaftor, la dose recommandée est de 1 comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin et 1 comprimé de Kalydeco 150 mg le soir. Respectez un intervalle d'environ 12 heures entre chaque prise.

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, il pourra être nécessaire que votre médecin réduise la dose de vos comprimés, car votre foie n'éliminera pas le médicament aussi rapidement que chez les personnes ayant une fonction hépatique normale.

### **Utilisation chez les enfants**

Une autre formulation de ce médicament (granulés en sachet) est plus adaptée aux enfants âgés de moins de 6 ans ; adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Kalydeco est pris par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés. Kalydeco comprimés doit être pris avec un repas riche en graisses.

Les repas ou collations riches en graisses sont notamment 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. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

Les effets indésirables 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,
- envie de vomir (nausées).

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

- congestion de l'oreille,
- inflammation au niveau des seins,
- gonflement des seins chez les patients de sexe masculin,
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux.

**Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

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

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 Kalydeco**

La substance active est l'ivacaftor. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'ivacaftor.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, succinate d'acétate d'hypromellose, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium (E487), silice colloïdale anhydre 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 (E1520) et solution concentrée d'ammoniaque.

Voir la fin de la rubrique 2 - Informations importantes à propos des composants de Kalydeco.

### **Comment se présente 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 :

- plaquettes dans une pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés ;
- plaquette contenant 56 comprimés pelliculés ;
- flacon contenant 56 comprimés pelliculés.

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

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

**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 25 mg granulés en sachet**  
**Kalydeco 50 mg granulés en sachet**  
**Kalydeco 75 mg granulés en sachet**  
ivacaftor

**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, 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. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

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

Kalydeco contient comme substance active 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 nourrissons et des enfants âgés de 6 mois et plus et pesant de 5 kg à moins de 25 kg atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou 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 si votre enfant a une maladie du foie ou s'il en a eu une dans le passé. Il pourra être nécessaire d'adapter la dose du traitement.

- Des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques ont été observées chez certaines personnes recevant Kalydeco. 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, notamment la première année et en particulier si les analyses de sang de votre enfant avaient montré des taux élevés 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 des reins ou s'il en a eu une dans le passé, informez son médecin.
- 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 pendant le traitement. 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 6 mois 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 de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend l'un des médicaments mentionnés ci-dessous. Le médecin de votre enfant pourra décider d'ajuster la dose du traitement et il déterminera si des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

- Médicaments antifongiques (ou antimycotiques) tels que kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et fluconazole, utilisés dans le traitement des infections fongiques, ou mycoses.
- Antibiotiques tels que télichromycine, clarithromycine, érythromycine, rifampicine et rifabutine, utilisés dans le traitement des infections bactériennes.
- Anticonvulsivants tels que phénobarbital, carbamazépine et phénytoïne, utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie.
- Médicament à base de plante tel que le millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Immunosuppresseurs tels que ciclosporine, tacrolimus, évérolimus et sirolimus, utilisés après une greffe d'organe.
- Hétéroside cardiotonique tel que digoxine, utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée et d'un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire.
- Anticoagulant tel que warfarine, utilisé pour prévenir la formation de caillots de sang ou leur développement dans le sang et les vaisseaux sanguins.
- Antidiabétiques tels que glimépiride et glipizide, utilisés pour diminuer le taux de sucre dans le sang.

## Kalydeco avec des aliments et boissons

Évitez de donner à votre enfant des aliments ou boissons contenant du pamplemousse ou de l'orange amère pendant le traitement par Kalydeco, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kalydeco en augmentant la quantité d'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 s'il ressent des sensations vertigineuses.

## Informations importantes à propos des composants de Kalydeco

**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.

**Kalydeco contient** moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, il est considéré « sans sodium ».

## 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 appropriée pour votre enfant. 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 Kalydeco sont présentées dans le tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : Recommandations posologiques chez les enfants âgés de 6 mois et plus**

Poids	Dose	Dose quotidienne totale
5 kg à moins de 7 kg	Un sachet de 25 mg de granulés pris par voie orale toutes les 12 heures avec un repas riche en graisses	50 mg
7 kg à 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 le médicament aussi rapidement que chez les enfants ayant une fonction hépatique normale.

- **Problèmes hépatiques modérés** : la dose peut être réduite à la moitié de la dose indiquée dans le tableau ci-dessus, soit un sachet une fois par jour.
- **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 (indiquée dans le tableau ci-dessus) doit être réduite à un sachet un jour sur deux.

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, lait maternel, préparation infantile ou jus de fruit.
- Une fois le médicament mélangé, il doit être immédiatement administré à votre enfant. Si cela n'est pas possible, il devra être administré au plus tard dans l'heure suivant la réalisation du mélange. Il convient de bien s'assurer que le mélange est ingéré immédiatement et en totalité.
- Un repas ou une collation riche en graisses doivent être pris immédiatement avant ou après le médicament (des exemples de repas ou collations riches en graisses sont présentés ci-dessous).

Les repas ou collations riches en graisses sont notamment 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, lait maternel, préparation infantile, 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. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

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

Les effets indésirables 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 chez les garçons,
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux.

### **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents**

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 25 mg granulés en sachet :

La substance active est l'ivacaftor. Chaque sachet contient 25 mg d'ivacaftor.

#### Kalydeco 50 mg granulés en sachet :

La substance active est l'ivacaftor. Chaque sachet contient 50 mg d'ivacaftor.

#### Kalydeco 75 mg granulés en sachet :

La substance active est l'ivacaftor. Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor.

Les autres composants sont : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, succinate d'acétate d'hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, sucralose et laurilsulfate de sodium (E487).

Voir la fin de la rubrique 2 - Informations importantes à propos des composants de Kalydeco.

### **Comment se présente Kalydeco et contenu de l'emballage extérieur**

Kalydeco 25 mg granulés en sachet se présente sous forme de granulés de couleur blanche à blanc cassé.

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**

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

**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.