

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés oblongs jaunes, portant la mention « V100 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 15,9 mm x 8,5 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Symkevi est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* ou qui sont hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) : *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 Symkevi est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé pour confirmer la présence d'une mutation entrant dans l'indication.

Posologie

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus

En association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés

La dose recommandée est d'un comprimé de Symkevi (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) pris le matin et d'un comprimé d'ivacaftor 150 mg pris le soir, à intervalle d'environ 12 heures, avec un repas riche en graisses (voir Mode d'administration).

Oubli d'une prise

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

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Les patients ne doivent pas prendre plus d'une dose de l'un des médicaments en même temps.

Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

La posologie de Symkevi et de l'ivacaftor doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A.

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple fluconazole, érythromycine), la posologie doit être adaptée conformément au tableau 1 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 1 : Recommandations posologiques en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A				
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4*
Dose du matin				
Comprimé de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Dose du soir				
Comprimé d'ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
* Poursuivre le traitement par tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg ou ivacaftor 150 mg comprimés un jour sur deux.				

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite à un comprimé de Symkevi deux fois par semaine, pris à 3 ou 4 jours d'intervalle environ. La dose du soir d'ivacaftor ne doit pas être prise (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Populations particulières

Sujets âgés

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Symkevi en association avec l'ivacaftor ont été évaluées chez un nombre limité de patients âgés. Aucune adaptation de la posologie spécifique à cette population de patients n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Pour les adaptations de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique, voir le tableau 2. Il n'y a pas d'expérience de l'utilisation de Symkevi chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C) ; par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques. Dans ce cas, Symkevi doit être utilisé à une dose réduite (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 2 : Recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique			
	Légère (Child-Pugh de classe A)	Modérée (Child-Pugh de classe B)	Sévère (Child-Pugh de classe C)
Matin	Pas d'adaptation de la posologie	Un comprimé de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg une fois par jour	Dose initiale : un comprimé de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg une fois par jour. Les intervalles posologiques doivent être modifiés en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.
Soir	Pas d'adaptation de la posologie	Pas de dose d'ivacaftor 150 mg	Pas de dose d'ivacaftor 150 mg

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Symkevi chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale. Il convient de préciser aux patients d'avaler les comprimés en entier. Les patients ne doivent pas croquer, casser ou fractionner les comprimés.

Les comprimés de Symkevi et d'ivacaftor doivent être pris avec un repas riche en graisses, tel que les repas recommandés dans les conseils généraux de nutrition (voir rubrique 5.2).

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Symkevi en association avec l'ivacaftor ne doit pas être prescrit chez les patients atteints de mucoviscidose qui sont 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 des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose et ont été observées chez certains patients traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor, ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT ou ASAT) chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'augmentations des transaminases. En cas 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 Symkevi 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 Symkevi en association avec l'ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients greffés

Symkevi en association avec l'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec 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 du tezacaftor et de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner la diminution de l'efficacité de Symkevi et de l'ivacaftor. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

La posologie de Symkevi et de l'ivacaftor doit être adaptée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir la rubrique 4.5 et le tableau 1 à la rubrique 4.2).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor, ainsi que par l'ivacaftor en monothérapie. 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 Symkevi en association avec l'ivacaftor chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Sodium

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

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

Médicaments modifiant la pharmacocinétique du tezacaftor et de l'ivacaftor

Inducteurs du CYP3A

Le tezacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut diminuer les expositions systémiques et donc entraîner une diminution de l'efficacité de Symkevi et de l'ivacaftor.

L'administration concomitante d'ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué significativement de 89 % l'exposition systémique [aire sous la courbe (ASC)] de l'ivacaftor. Il peut également être attendu une diminution significative de l'exposition systémique du tezacaftor pendant l'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A ; par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée.

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

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

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 4 fois l'exposition systémique du tezacaftor (mesurée par l'ASC) et de 15,6 fois l'ASC de l'ivacaftor. La dose de Symkevi doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir le tableau 1 à la rubrique 4.2).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

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

Un modèle pharmacocinétique physiologique a semblé indiquer que l'administration concomitante avec le fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, peut augmenter d'environ 2 fois l'exposition systémique (ASC) du tezacaftor. L'administration concomitante de fluconazole a augmenté de 3 fois l'ASC de l'ivacaftor. La posologie de Symkevi et de l'ivacaftor doit être adaptée en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir le tableau 1 à la rubrique 4.2).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple :

- fluconazole ;
- érythromycine.

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'ivacaftor et du tezacaftor ; par conséquent, les aliments ou boissons contenant du pamplemousse ou des oranges amères doivent être évités pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles de l'association tezacaftor/ivacaftor avec les transporteurs

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

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

Symkevi peut inhiber OATP1B1 et augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de ce transporteur. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante avec des substrats d'OATP1B1.

Ciprofloxacine

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

Médicaments affectés par le tezacaftor et l'ivacaftor

Substrats du CYP2C9

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9 ; par conséquent, la surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine avec Symkevi en association avec l'ivacaftor. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide ; ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

CYP3A, digoxine et autres substrats de la P-gp

Substrats du CYP3A

L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat de forte affinité du CYP3A, n'a pas eu d'effet sur l'exposition systémique du midazolam. Aucune adaptation de la posologie des substrats du CYP3A n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec Symkevi en association avec l'ivacaftor.

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 Symkevi en association avec l'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance appropriée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

Contraceptifs hormonaux

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de Symkevi en association avec l'ivacaftor sur les expositions systémiques d'un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. Symkevi et l'ivacaftor ne devraient pas modifier l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

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 du tezacaftor ou de l'ivacaftor chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du traitement pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le tezacaftor, l'ivacaftor ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du tezacaftor et de l'ivacaftor dans le lait de rates allaitantes (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Tezacaftor

Il n'existe pas de données sur l'effet du tezacaftor sur la fertilité humaine. Le tezacaftor n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour.

Ivacaftor

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

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

Symkevi en association avec l'ivacaftor a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients recevant Symkevi en association avec l'ivacaftor, ainsi que l'ivacaftor en monothérapie (voir

rubrique 4.8). Il doit être recommandé aux patients qui présentent des sensations vertigineuses de ne pas conduire des véhicules ni utiliser des machines jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés par les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'ensemble des études de phase III contrôlées contre placebo étaient : céphalées (14 % contre 11 % avec le placebo) et rhinopharyngite (12 % contre 10 % avec le placebo).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés avec Symkevi en association avec l'ivacaftor chez les patients âgés de 12 ans et plus sur la base des données combinées de trois études cliniques de phase III en double aveugle contrôlées contre placebo. Le tableau 4 présente les effets indésirables observés dans les études cliniques chez les patients traités par l'ivacaftor en monothérapie. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables chez les patients traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable	Fréquence
Infektions et infestations	Rhinopharyngite	très fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	très fréquent
	Sensations vertigineuses	fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion des sinus	fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées	fréquent

Tableau 4 : Effets indésirables chez les patients traités par l'ivacaftor en monothérapie		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite	très fréquent
	Rhinite	fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses	très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire	fréquent
	Congestion de l'oreille	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oro-pharyngée, congestion nasale	très fréquent
	Congestion des sinus, érythème pharyngé	fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, 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, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	très fréquent

Les données de sécurité issues d'une analyse intermédiaire de la sécurité portant sur 867 patients dans une étude d'extension de la sécurité et de l'efficacité à long terme (étude 3), dont 326 patients traités par Symkevi administré en association avec l'ivacaftor pendant une durée cumulée d'au moins 48 semaines, concordaient avec les données de sécurité des études de phase III contrôlées contre placebo.

Description de certains effets indésirables

Anomalies des paramètres biologiques

Élévations des transaminases

Au cours des études de phase III contrôlées contre placebo (d'une durée allant jusqu'à 24 semaines), l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était comparable chez les patients traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor et chez les patients recevant le placebo : 0,2 %, 1,0 % et 3,4 % chez les patients traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor et 0,4 %, 1,0 % et 3,4 % chez les patients recevant le placebo. 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 des patients traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN.

Population pédiatrique

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

Autres populations particulières

Le profil d'effets indésirables de Symkevi en association avec l'ivacaftor, incluant les événements respiratoires (par exemple gêne thoracique, dyspnée et respiration anormale), était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, du sexe et du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique lors de l'inclusion.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de risques connus dus à un surdosage de Symkevi et il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en mesures de soutien générales, telles que la surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX31

Mécanisme d'action

Le tezacaftor est un correcteur sélectif de la protéine CFTR qui se lie au premier domaine transmembranaire MSD-1 (*Membrane Spanning Domain*) de la protéine CFTR. Le tezacaftor facilite la maturation et le trafic intracellulaires de la protéine CFTR normale ou de nombreuses formes mutées de la protéine (dont F508del-CFTR) pour augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire, ce qui entraîne une augmentation du transport des ions chlorures *in vitro*.

L'ivacaftor est un activateur de la protéine CFTR qui potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR sur la surface cellulaire pour augmenter le transport des ions chlorures. Pour que l'ivacaftor agisse, la protéine CFTR doit être présente à la surface cellulaire. L'ivacaftor peut potentialiser l'activité de la protéine CFTR amenée à la surface cellulaire par l'action du tezacaftor, ce qui entraîne une amélioration supplémentaire du transport des ions chlorures par rapport à chaque substance active seule. L'association de tezacaftor et d'ivacaftor cible la protéine CFTR anormale en augmentant la quantité de protéines CFTR et leur fonction à la surface cellulaire et en augmentant par conséquent le poids du liquide de surface des voies respiratoires et la fréquence de battements ciliaires *in vitro* dans des cellules d'épithélium bronchique humain (HBE) provenant de patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation *F508del*. Les mécanismes exacts par lesquels le tezacaftor améliore la maturation et le trafic intracellulaire de la protéine F508del-CFTR et l'ivacaftor potentialise son activité ne sont pas connus.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le taux de chlorures dans la sueur

Dans l'étude 1 (patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence entre Symkevi en association avec l'ivacaftor et le placebo de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -10,1 mmol/l (IC à 95 % : -11,4 ; -8,8 ; valeur *P* nominale < 0,0001*).

Dans l'étude 2 (patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de CFTR), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale était de -9,5 mmol/l (IC à 95 % : -11,7 ; -7,3 ; valeur *P* nominale < 0,0001*) entre Symkevi en association avec l'ivacaftor et le placebo et de -4,5 mmol/l (IC à 95 % : -6,7 ; -2,3 ; valeur *P* nominale < 0,0001*) entre l'ivacaftor et le placebo.

* Valeur de *P* nominale, basée sur la procédure de tests hiérarchisés.

Électrocardiographie

Ni le tezacaftor ni l'ivacaftor n'ont entraîné d'allongement de l'intervalle QTcF chez des volontaires sains à une dose représentant trois fois la dose thérapeutique.

Efficacité clinique

L'efficacité de Symkevi en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés chez les patients atteints de mucoviscidose a été démontrée dans deux études de phase III contrôlées en double aveugle (étude 1 et étude 2) et une étude d'extension de phase III en ouvert (étude 3).

L'étude 1 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, d'une durée de 24 semaines. Au total, 504 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 26,3 ans) homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ont été randomisés (randomisation 1:1 : 248 patients dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor, 256 patients dans le groupe recevant le placebo). Les patients avaient un volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. Lors de l'inclusion, le VEMS moyen était de 60 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 27,8 % à 96,2 %).

L'étude 2 était une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, à deux périodes, trois traitements, d'une durée de 8 semaines. Au total, 244 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen : 34,8 ans) hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR ont été randomisés et ont reçu un traitement séquentiel consistant en Symkevi en association avec l'ivacaftor, en ivacaftor et en placebo. Les patients avaient un VEMS allant de 40 % à 90 % de la valeur théorique lors de la sélection. Lors de l'inclusion, le VEMS moyen était de 62,3 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 34,6 % à 93,5 %).

Dans les études 1 et 2, les patients poursuivaient leurs traitements conventionnels de la mucoviscidose pendant l'étude (par exemple bronchodilatateurs, antibiotiques inhalés, dornase alfa et solution de chlorure de sodium hypertonique) et étaient éligibles pour entrer dans une étude d'extension en ouvert de 96 semaines (étude 3). Les patients avaient un génotype confirmé de mutation du gène *CFTR* spécifiée par le protocole et un diagnostic confirmé de mucoviscidose.

Les patients ayant des antécédents de colonisation par des agents pathogènes associés à une dégradation plus rapide de l'état pulmonaire tels que *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou qui présentaient des anomalies de deux paramètres hépatiques ou plus lors de la sélection (ALAT, ASAT, PA, GGT ≥ 3 x LSN ou bilirubine totale ≥ 2 x LSN) ou des taux d'ASAT ou d'ALAT ≥ 5 x LSN étaient exclus des deux études.

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (étude 1)

Dans l'étude 1, une amélioration statistiquement significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor (tableau 5). La différence entre Symkevi (en association avec l'ivacaftor) et le placebo pour le critère d'évaluation principal, la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique de l'inclusion jusqu'à la semaine 24, était de 4,0 % (IC à 95 % : 3,1 ; 4,8 ; $P < 0,0001$). L'amélioration moyenne du VEMS a été observée lors de la première évaluation le jour 15 et a persisté pendant toute la période de traitement de 24 semaines. Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soit l'âge, le sexe, le VEMS à l'inclusion, le statut de colonisation par *Pseudomonas*, l'utilisation concomitante des traitements conventionnels de la mucoviscidose et la région géographique. Voir le tableau 5 pour une synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires.

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 1)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 256	Symkevi en association avec l'ivacaftor N = 248
Critère principal :			
VEMS Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
Variation absolue moyenne de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (%)**	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	256/256 -0,6 (-1,3 ; 0,0)	245/248 3,4 (2,7 ; 4,0)
	Moyenne des MC de la différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	4,0 (3,1 ; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*	
Principaux critères secondaires			
VEMS Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
Variation relative de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (%)**	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	256/256 -0,5 (-1,7 ; 0,6)	245/248 6,3 (5,1 ; 7,4)
	Moyenne des MC de la différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	6,8 (5,3, 8,3) <i>P</i> < 0,0001*	
Exacerbations pulmonaires	Nombre de patients ayant présenté des événements (n)/N Nombre d'événements (taux d'événements annuel estimé [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Nombre d'exacerbations pulmonaires de l'inclusion jusqu'à la semaine 24	Rapport des taux (RR) (IC à 95 %) Valeur de P	0,65 (0,48 ; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
IMC Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Variation absolue à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (kg/m ²)**	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	245/256 0,12 (0,03 ; 0,22)	237/248 0,18 (0,08 ; 0,28)
	Moyenne des MC de la différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	0,06 (-0,08 ; 0,19) <i>P</i> =0,4127 [#]	
Score du domaine respiratoire CFQ-R Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	256/256 -0,1 (-1,6 ; 1,4)	246/248 5,0 (3,5 ; 6,5)

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 1)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 256	Symkevi en association avec l'ivacaftor N = 248
Variation absolue de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (points)**	Moyenne des MC de la différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur de P	5,1 (3,2 ; 7,0) Valeur de P nominale < 0,0001 [‡]	
<p>VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; ET : écart-type ; moyenne des MC : moyenne des moindres carrés ; IC : intervalle de confiance ; IMC : indice de masse corporelle ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>. ** Modèle à effets mixtes pour mesures répétées avec le traitement, la visite, l'interaction traitement x visite, le sexe, la tranche d'âge (< 18, ≥ 18 ans) lors de la sélection, la valeur initiale et l'interaction valeur x visite initiale comme effets fixes. * Indique la significativité statistique confirmée dans la procédure de tests hiérarchisés. † Taux annuel d'événements estimé calculé sur la base de 48 semaines par an. # Valeur de P non statistiquement significative. [‡] Valeur de P nominale basée sur la procédure de tests hiérarchisés.</p>			

Symkevi en association avec l'ivacaftor a été associé à un taux annuel plus faible d'événements d'exacerbations pulmonaires sévères nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie par voie intraveineuse (0,29) par rapport au placebo (0,54). Le rapport des taux *versus* placebo était de 0,53 (IC à 95 % : 0,34 ; 0,82 ; valeur P nominale = 0,0042). Le taux d'exacerbations pulmonaires nécessitant une antibiothérapie par voie IV était plus faible dans le groupe recevant le traitement actif que dans le groupe recevant le placebo (rapport des taux [RR] : 0,53 [IC à 95 % : 0,34 ; 0,82] ; valeur P nominale = 0,0042). Les taux d'exacerbations pulmonaires nécessitant une hospitalisation étaient similaires dans les deux groupes de traitement (RR : 0,78 [IC à 95 % : 0,44 ; 1,36] ; P = 0,3801).

Une augmentation de l'IMC a été observée dans les deux groupes de traitement (Symkevi en association avec l'ivacaftor : 0,18 kg/m², placebo : 0,12 kg/m²). La différence entre les traitements de la variation moyenne de l'IMC de l'inclusion jusqu'à la semaine 24 (0,06 kg/m², IC à 95 % : -0,08 ; 0,19) n'était pas statistiquement significative (P = 0,4127).

Pour le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (une mesure des symptômes respiratoires pertinente pour les patients atteints de mucoviscidose, comprenant toux, expectorations et difficultés respiratoires), le pourcentage de patients présentant une augmentation d'au moins 4 points par rapport au score initial (différence minimale cliniquement significative) était de 51,1 % dans le groupe Symkevi et de 35,7 % dans le groupe placebo à la semaine 24.

Étude chez des patients atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR (étude 2)

Chez les 244 patients inclus dans l'étude 2, les mutations suivantes associées à une activité résiduelle de la protéine CFTR et pour lesquelles Symkevi est indiqué étaient représentées : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T.

Dans l'étude 2, une amélioration statistiquement significative du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique a été observée dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor (tableau 6). La différence entre Symkevi en association avec l'ivacaftor et le placebo pour le critère d'évaluation principal, la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la valeur à l'inclusion dans l'étude et la valeur moyenne des semaines 4 et 8 était de 6,8 % (IC à 95 % : 5,7 ; 7,8 ; P < 0,0001). La différence était de 4,7 % (IC à 95 % : 3,7 ; 5,8 ; P < 0,0001) entre l'ivacaftor administré seul et le placebo et de 2,1 % (IC à 95 % : 1,2 ; 2,9) entre Symkevi en association avec l'ivacaftor et l'ivacaftor administré seul. L'amélioration moyenne du VEMS a été observée lors de la première évaluation le jour 15 et a persisté pendant toute la période de

traitement de 8 semaines. Des améliorations du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique ont été observées quels que soit l'âge, la sévérité de la maladie, le sexe, la classe de la mutation, le statut de colonisation par *Pseudomonas*, l'utilisation concomitante des traitements conventionnels de la mucoviscidose et la région géographique. Voir le tableau 6 pour une synthèse des résultats du critère d'évaluation principal et des principaux critères secondaires.

Tableau 6 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 2)				
Analyse	Statistique	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi en association avec l'ivacaftor N = 161
VEMS Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	160/161 -0,3 (-1,2 ; 0,6)	156/156 4,4 (3,5 ; 5,3)	159/161 6,5 (5,6 ; 7,3)
	Variation absolue entre la valeur à l'inclusion dans l'étude et la valeur moyenne des semaines 4 et 8 (%)**	Moyenne des MC de la différence entre les traitements <i>versus</i> placebo (IC à 95 %) Valeur de P	S/O P < 0,0001*	6,8 (5,7 ; 7,8) P < 0,0001*
	Moyenne des MC de la différence entre les traitements <i>versus</i> IVA (IC à 95 %)	S/O	S/O	2,1 (1,2, 2 ; 9)
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R Valeur initiale	n/N Moyenne (ET)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Moyenne des MC de la variation intragroupe (IC à 95 %)	160/161 -1,0 (-2,9 ; 1,0)	156/156 8,7 (6,8 ; 10,7)	161/161 10,1 (8,2 ; 12,1)
	Variation absolue entre la valeur à l'inclusion dans l'étude et la valeur moyenne des semaines 4 et 8 (points)**	Moyenne des MC de la différence entre les traitements <i>versus</i> placebo (IC à 95 %) Valeur de P	S/O P < 0,0001*	11,1 (8,7 ; 13,6) P < 0,0001*
	Moyenne des MC de la différence entre les traitements <i>versus</i> IVA (IC à 95 %)	S/O	S/O	1,4 (-1,0 ; 3,9)
<p>VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; ET : écart-type ; moyenne des MC : moyenne des moindres carrés ; IC : intervalle de confiance ; S/O : sans objet ; IVA : ivacaftor ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>. ** Modèle linéaire à effets mixtes avec le traitement, la période et le VEMS à l'inclusion dans l'étude comme effets fixes et le patient comme effet aléatoire. * Indique la significativité statistique confirmée dans la procédure de tests hiérarchisés.</p>				

Analyse en sous-groupe de patients présentant un dysfonctionnement pulmonaire sévère (VEMS < 40 % de la valeur théorique)

Dans les études 1 et 2, 39 patients au total ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique ont été traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor. Vingt-trois patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique à l'inclusion ont reçu Symkevi et 24 patients ont reçu le placebo dans l'étude 1. Dans ce sous-groupe, la différence moyenne entre Symkevi et le placebo de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 3,5 % (IC à 95 % : 1,0 ; 6,1). Seize patients ayant un VEMS < 40 % de la valeur théorique à l'inclusion ont reçu Symkevi, 13 patients ont reçu l'ivacaftor et 15 patients ont reçu le placebo dans l'étude 2. La différence moyenne entre Symkevi et le placebo de la variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la valeur initiale et la valeur moyenne des semaines 4 et 8 était de 4,4 % (IC à 95 % : 1,1 ; 7,8). La différence moyenne entre l'ivacaftor et le placebo était de 4,4 % (IC à 95 % : 0,9 ; 7,9).

Étude d'extension de l'efficacité et de la sécurité à long terme (étude 3)

Une étude d'extension de phase III multicentrique en ouvert de 96 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement à long terme par Symkevi en association avec l'ivacaftor est en cours chez les patients des études 1 (n = 459) et 2 (n = 226). Une analyse intermédiaire a été effectuée sur les données allant jusqu'à la semaine 24 pour les patients de l'étude 1 et jusqu'à la semaine 16 pour les patients de l'étude 2. L'efficacité étant un critère d'évaluation secondaire dans l'étude 3, il n'a pas été effectué d'ajustement pour multiplicité.

Les patients qui avaient reçu le placebo dans l'étude 1 ou dans l'étude 2 et qui étaient traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 3 ont présenté des améliorations du VEMS [patients de l'étude 1 : variation intragroupe = 4,2 (0,5) % ; patients de l'étude 2 : variation intragroupe = 4,9 (0,6) %]. Les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 1 ou dans l'étude 2 et qui poursuivaient le traitement ont présenté des améliorations maintenues du VEMS jusqu'à la semaine 48 (semaine 24 de l'étude 3) et jusqu'à la semaine 24 (semaine 16 de l'étude 3) respectivement.

Des tendances similaires ont été observées pour le score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R, le taux d'exacerbations pulmonaires et l'IMC.

Population pédiatrique

Adolescents âgés de 12 ans et plus

Les adolescents étaient inclus avec les adultes dans les études.

Adolescents atteints de mucoviscidose homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR

La variation absolue moyenne (ET) du VEMS par rapport à la valeur initiale était de 3,5 (0,6) % dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor et de -0,4 (0,6) % dans le groupe qui avait reçu le placebo dans l'étude 1. Les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 1 et qui poursuivaient le traitement ont présenté des améliorations maintenues du VEMS jusqu'à la semaine 48 [variation intragroupe = -0,8 (0,8) % par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude 3]. Les patients qui avaient reçu antérieurement le placebo et qui étaient traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 3 ont présenté une augmentation de 5,3 (0,7) %.

La variation absolue moyenne (ET) du Z-score d'IMC par rapport à la valeur initiale était de -0,01 (0,05) kg/m² dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor et de 0,00 (0,05) kg/m² dans le groupe qui avait reçu le placebo dans l'étude 1. Dans l'étude 3, la variation du Z-score d'IMC a été maintenue dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor et les patients qui avaient reçu antérieurement le placebo ont présenté une augmentation de 0,10 (0,05) kg/m².

Adolescents atteints de mucoviscidose hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR

La variation absolue moyenne (ET) du VEMS par rapport à la valeur initiale était de 11,7 (1,2) % dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor, de 7,6 (1,2) % dans le groupe dans le groupe traité par l'ivacaftor et de -0,4 (1,2) % dans le groupe qui avait reçu le placebo dans l'étude 2. Les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 2 et qui poursuivaient le traitement ont présenté des améliorations maintenues du VEMS jusqu'à la semaine 24 [variation intragroupe = 0,7 (1,5) % par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude 3]. Les patients qui avaient reçu antérieurement l'ivacaftor ou le placebo et qui étaient traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 3 ont présenté une augmentation de 1,6 (1,6) % et 7,2 (1,2) % respectivement.

La variation absolue moyenne (ET) du Z-score d'IMC par rapport à la valeur initiale était de 0,24 (0,07) kg/m² dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m² dans le groupe traité par l'ivacaftor et de 0,04 (0,07) kg/m² dans le groupe qui avait reçu le placebo dans l'étude 2. Dans l'étude 3, la variation du Z-score d'IMC a été maintenue dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor.

Enfants âgés de moins de 12 ans

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Symkevi en association avec l'ivacaftor chez les enfants atteints de mucoviscidose âgés de moins de 12 ans, conformément à la décision du Plan d'investigation pédiatrique, dans l'indication autorisée. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Après administration de tezacaftor une fois par jour et d'ivacaftor deux fois par jour chez des patients atteints de mucoviscidose, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du tezacaftor et de l'ivacaftor sont atteintes en 8 jours et en 3 à 5 jours respectivement après le début du traitement. À l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation est d'environ 2,3 pour le tezacaftor et 3,0 pour l'ivacaftor. L'exposition systémique du tezacaftor (administré seul ou en association avec l'ivacaftor) augmente de façon à peu près proportionnelle à la dose aux doses allant de 10 mg à 300 mg une fois par jour. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre sont présentés dans le tableau 7.

	Médicament	C_{max} (mcg/ml)	t_{1/2} (h)	ASC_{0-24h} ou ASC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
Tezacaftor 100 mg une fois par jour/ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*ASC_{0-24h} pour le tezacaftor et ASC_{0-12h} pour l'ivacaftor.

Absorption

Après administration d'une dose unique avec un repas chez des volontaires sains, le tezacaftor a été absorbé avec un temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médian (valeurs extrêmes) d'environ 4 heures (2 à 6 heures). Le t_{max} médian (valeurs extrêmes) de l'ivacaftor était d'environ 6 heures (3 à 10 heures) après administration avec un repas. L'ASC du tezacaftor n'était pas modifiée après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'ASC de l'ivacaftor administré en association avec le tezacaftor était augmentée d'environ 3 fois après administration avec un repas riche en graisses ; par conséquent, Symkevi et l'ivacaftor doivent être pris avec un repas riche en graisses.

Distribution

Le tezacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'albumine. L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine. Après administration orale avec un repas de tezacaftor 100 mg une fois par jour en association avec l'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures chez des patients atteints de mucoviscidose, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) du tezacaftor et de l'ivacaftor était de respectivement 271 (157) litres et 206 (82,9) litres. Ni le tezacaftor ni l'ivacaftor ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

Le tezacaftor est fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* semblent indiquer que le tezacaftor est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. Après administration orale d'une dose unique de 100 mg de ¹⁴C-tezacaftor chez des hommes volontaires sains, M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient les trois principaux métabolites du tezacaftor en circulation, contribuant à respectivement 15 %, 31 % et 33 % de la radioactivité totale. À l'état d'équilibre, l'exposition systémique de chacun des métabolites M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ est environ 1,5 fois plus élevée que l'exposition du tezacaftor. L'activité de M1-TEZ est comparable à celle du tezacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité pharmacologique de M2-TEZ est beaucoup plus faible que celle du tezacaftor ou de M1-TEZ et M5-TEZ n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif. Un autre métabolite mineur en circulation, M3-TEZ, est formé par glucuronidation directe du tezacaftor.

L'ivacaftor est également fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'ivacaftor est métabolisé principalement par le CYP3A4 et le CYP3A5. M1-IVA et M6-IVA sont les deux principaux métabolites de l'ivacaftor chez l'homme. L'activité de M1-IVA correspond à un sixième environ de celle de l'ivacaftor et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet de la diminution éventuelle de l'activité du CYP3A4 chez les patients porteurs du variant CYP3A4*22 sur les expositions systémiques du tezacaftor et de l'ivacaftor n'est pas connu.

Élimination

Après administration orale avec un repas de tezacaftor 100 mg une fois par jour en association avec l'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures chez des patients atteints de mucoviscidose, la clairance apparente moyenne (\pm ET) du tezacaftor et de l'ivacaftor était de respectivement 1,31 (0,41) l/h et 15,7 (6,38) l/h. Après administration à l'état d'équilibre de tezacaftor en association avec l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose, les demi-vies terminales moyennes (ET) du tezacaftor et de l'ivacaftor étaient d'environ 156 (52,7) heures et 9,3 (1,7) heures respectivement. Les demi-vies d'élimination moyennes (ET) de M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient similaires à celle de la molécule mère. Les demi-vies d'élimination moyennes (ET) de M1-IVA et M6-IVA étaient de respectivement 11,3 (2,12) heures et 14,4 (6,14) heures.

Après administration orale de ¹⁴C-tezacaftor, la majorité de la dose (72 %) était éliminée dans les fèces (sous forme inchangée ou sous forme du métabolite M2-TEZ) et environ 14% étaient retrouvés dans les urines (essentiellement sous forme du métabolite M2-TEZ), avec une récupération totale moyenne de 86 % jusqu'à 21 jours post-dose. Moins de 1 % de la dose administrée était éliminé dans les urines sous forme de tezacaftor inchangé, ce qui montre que l'excrétion rénale n'est pas la voie d'élimination majeure du tezacaftor chez l'homme.

Après administration orale d'ivacaftor seul, la majorité de la dose (87,8 %) est éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable.

Insuffisance hépatique

Après administration répétée de tezacaftor et d'ivacaftor pendant 10 jours, l'ASC du tezacaftor était augmentée d'environ 36 % et la C_{max} de 10 % et l'ASC de l'ivacaftor était augmentée de 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9) par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. Sur la base de ces résultats,

une adaptation de la posologie de Symkevi est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2).

L'impact de l'insuffisance hépatique sévère (Child- Pugh de classe C, score de 10 à 15) sur la pharmacocinétique du tezacaftor et de l'ivacaftor n'a pas été étudié. L'amplitude de l'augmentation de l'exposition chez ces patients n'est pas connue, mais elle devrait être plus importante que celle observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. L'utilisation de Symkevi chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est donc pas recommandée sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques (voir le tableau 2 à la rubrique 4.2).

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

Insuffisance rénale

Symkevi en association avec l'ivacaftor n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) ou une insuffisance rénale en phase terminale. Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec le tezacaftor administré seul, l'élimination urinaire du tezacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 13,7 % de la radioactivité totale étaient retrouvés dans les urines, avec 0,79 % sous forme de tezacaftor inchangé).

Dans une étude pharmacocinétique chez l'homme menée avec l'ivacaftor administré seul, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale étaient retrouvés dans les urines).

Dans une analyse pharmacocinétique de population, les données de 147 patients recevant le tezacaftor ou le tezacaftor en association avec l'ivacaftor dans les études cliniques de phases II/III ont montré que l'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé calculé selon la méthode MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*] de 60 à ≤ 89 ml/min/1,73 m²) ne modifiait pas significativement la clairance du tezacaftor. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée lors de l'administration de Symkevi en association avec l'ivacaftor à des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale.

Sexe

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

Groupe ethnique

Des données pharmacocinétiques très limitées indiquent que l'exposition systémique du tezacaftor est comparable chez les patients blancs (n = 652) et chez les patients d'autres groupes ethniques (n = 8). Selon une analyse PK de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor chez les patients blancs (n = 379) et chez les patients d'autres groupes ethniques (n = 29).

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

Comme le montre le tableau 8, les paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor administrés en association sont comparables chez les adolescents (12 à 17 ans) et chez les adultes. La pharmacocinétique de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'a pas été étudiée.

Tranche d'âge	Dose	ASCτ,ss (mcg·h/ml) moyenne (ET) du tezacaftor	ASCτ,ss (mcg·h/ml) moyenne (ET) de l'ivacaftor
Adolescents	Tezacaftor 100 mg 1 fois par jour/Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Adultes	Tezacaftor 100 mg 1 fois par jour/Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Données de sécurité préclinique

Tezacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse et de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Un passage transplacentaire du tezacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Ivacaftor

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

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 (DSENO) pour la fertilité entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 5 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsqu'il est administré sous forme de l'association tezacaftor/ivacaftor chez l'humain adulte à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Dans l'étude du développement pré- et postnatal, l'ivacaftor a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation et une réduction du poids des petits. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 4 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsqu'il est administré sous forme de l'association tezacaftor/ivacaftor chez l'humain adulte à la DMRH. Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu du jour 7 au jour 35 de la période postnatale des doses d'ivacaftor correspondant à 0,25 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsqu'il est administré sous forme de l'association tezacaftor/ivacaftor. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés à l'ivacaftor par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines, ni chez des chiens âgés de 3,5 à 5 mois recevant l'ivacaftor. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

Tezacaftor/ivacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat et le chien impliquant l'administration concomitante de tezacaftor et d'ivacaftor afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Succinate d'acétate d'hypromellose

Laurilsulfate de sodium (E487)

Hypromellose (E464)

Cellulose microcristalline (E460(i))

Croscarmellose sodique (E468)

Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Hypromellose (E464)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Dioxyde de titane (E171)

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 28 comprimés (4 plaquettes contenant chacune 7 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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/1/18/1306/001

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

Date de première autorisation : 31 octobre 2018

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

A. FABRICANT RESPONSIBLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
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 (PSUR)

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

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés
tezacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Ouvrir
Insérer la languette ci-dessous pour refermer.

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

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. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, 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/1/18/1306/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés
tezacaftor/ivacaftor

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Lu Ma Me Je Ve Sa Di

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

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. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, 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/1/18/1306/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés
tezacaftor/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

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés tezacaftor/ivacaftor

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

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

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, 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 Symkevi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Symkevi
3. Comment prendre Symkevi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Symkevi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

Symkevi agit sur une protéine appelée CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), qui est défectueuse chez certaines personnes atteintes de mucoviscidose (porteuses d'une mutation dans le gène *CFTR*). L'ivacaftor permet à la protéine de mieux fonctionner tandis que le tezacaftor augmente la quantité de protéines présentes à la surface cellulaire. Symkevi est habituellement pris avec l'ivacaftor, un autre médicament.

Symkevi pris avec l'ivacaftor est utilisé pour le traitement au long cours de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus porteurs de certaines mutations génétiques qui entraînent une diminution de la quantité de protéines CFTR et/ou de leur fonction.

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

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

Ne prenez jamais Symkevi :

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

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

Avertissements et précautions

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

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

- **Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques** avant et pendant le traitement par Symkevi. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.
- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie des reins** ou si vous en avez eu une dans le passé.
- **Adressez-vous à votre médecin** avant le début du traitement si vous avez reçu **une greffe d'organe**.

Enfants de moins de 12 ans

Symkevi ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. On ne sait pas si Symkevi est sûr et efficace chez les enfants de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Symkevi

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

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

Symkevi avec des aliments et boissons

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse ou des oranges amères (marmelade d'oranges) pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Symkevi en augmentant la quantité du médicament dans votre organisme.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Information importante à propos des composants de Symkevi

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

3. Comment prendre Symkevi

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

Dose recommandée :

En général, Symkevi est pris avec l'ivacaftor.

- **Le matin, prenez un comprimé de Symkevi jaune.** Il porte la mention « V100 ».
- **Le soir, prenez un comprimé d'ivacaftor 150 mg.**

Prenez les comprimés à 12 heures d'intervalle environ.

Prenez les comprimés de Symkevi et d'ivacaftor avec des aliments contenant des graisses. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

- fromage, lait entier, laitages entiers, yaourt, chocolat ;
- viandes, poissons gras ;
- avocat, houmous, produits à base de soja (tofu) ;
- fruits à coque, barres ou boissons nutritives contenant des graisses.

Les comprimés sont pris par voie orale.

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

Vous devez continuer à utiliser tous vos autres médicaments, sauf si votre médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères, il pourra être nécessaire que votre médecin réduise la dose de vos médicaments, car votre foie ne les éliminera pas aussi rapidement que chez les personnes ayant une fonction hépatique normale.

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

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

Si vous oubliez de prendre Symkevi

- Si vous avez oublié de prendre votre comprimé de Symkevi du matin ou votre comprimé d'ivacaftor du soir et que vous vous en rendez compte **dans les 6 heures** suivant votre heure de prise habituelle, prenez le comprimé oublié immédiatement.

- Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, ne prenez pas le comprimé oublié. Attendez et prenez votre prochain comprimé à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas deux comprimés pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Symkevi

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre Symkevi. Il est important de prendre ce médicament régulièrement. Ne modifiez pas votre traitement sans l'avis de votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Signes possibles de problèmes hépatiques

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

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

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

Effets indésirables observés avec Symkevi en association avec l'ivacaftor :

Effets indésirables très fréquents

(pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- rhume.

Effets indésirables fréquents

(pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- envie de vomir (nausées) ;
- obstruction nasale (congestion au niveau des sinus) ;
- sensations vertigineuses.

Effets indésirables observés avec l'ivacaftor :

Effets indésirables très fréquents

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume), y compris mal de gorge et congestion nasale ;
- maux de tête ;
- sensations vertigineuses ;
- douleurs abdominales ;
- diarrhée ;
- augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques ;
- rash (éruption cutanée) ;
- modifications de la flore bactérienne présente dans les expectorations.

Effets indésirables fréquents

- nez qui coule ;
- douleur dans l'oreille, sensation anormale au niveau de l'oreille ;
- tintements d'oreilles ;

- rougeur dans l'oreille ;
- troubles au niveau de l'oreille interne (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 patients de sexe masculin ;
- modifications des mamelons ou mamelons douloureux.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via 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 Symkevi

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 Symkevi

- Les substances actives sont le tezacaftor et l'ivacaftor. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de tezacaftor et 150 mg d'ivacaftor.
- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487), hypromellose (E464), cellulose microcristalline (E460(i)), croscarmellose sodique (E468) et stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172).

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

Comment se présente Symkevi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Symkevi 100 mg de tezacaftor/150 mg d'ivacaftor sont des comprimés ovales de couleur jaune portant la mention « V100 » sur une face et unis sur l'autre face.

Symkevi est disponible dans la présentation suivante :
Boîte de 28 comprimés (4 plaquettes contenant chacune 7 comprimés).

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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