

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 50 mg/75 mg comprimés pelliculés
Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés

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

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé 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).

Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs blancs, portant la mention « V50 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 12,7 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

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 comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* ou 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

La posologie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus doit être déterminée conformément au tableau 1.

Âge	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)
6 à < 12 ans, poids < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, poids ≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg

Les doses du matin et du soir doivent être prises en respectant un 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 posologique 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, vérapamil) ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite conformément au tableau 2 (voir rubriques 4.4 et 4.5).

	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	En alternance chaque matin : - un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg une fois par jour le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 75 mg le lendemain. Poursuivre en alternant les comprimés chaque jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle. Pas de prise le soir.

Tableau 2 : Recommandations posologiques en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A		
	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
6 ans à < 12 ans, ≥ 30 kg	En alternance chaque matin : - un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg une fois par jour le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 150 mg le lendemain. Poursuivre en alternant les comprimés chaque jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle. Pas de prise le soir.
12 ans et plus	En alternance chaque matin : - un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 150 mg le lendemain. Poursuivre en alternant les comprimés chaque jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle. Pas de prise le soir.

Populations particulières

Sujets âgés

La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de Symkevi 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 3. 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). Aucune adaptation de la posologie de Symkevi n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A).

Tableau 3 : Recommandations posologiques en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance hépatique		
	Modérée (Child-Pugh de classe B)	Sévère (Child-Pugh de classe C)
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin une fois par jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg le matin une fois par jour ou moins fréquemment. L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Pas de prise le soir.
6 ans à < 12 ans, ≥ 30 kg	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin une fois par jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin une fois par jour ou moins fréquemment. L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Pas de prise le soir.
12 ans et plus	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin une fois par jour. Pas de prise le soir.	Un comprimé de tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg le matin une fois par jour ou moins fréquemment. L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance. Pas de prise le soir.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Symkevi n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Aucune donnée n'est disponible (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Mode d'administration

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

Les comprimés de 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 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 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.

Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Des cas de décompensation hépatique, y compris d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ou d'issue fatale, ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une cirrhose préexistante et une hypertension portale recevant d'autres traitements modulateurs de la protéine CFTR. Le tezacaftor/ivacaftor en association avec l'ivacaftor doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée, et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Si le tezacaftor/ivacaftor est utilisé chez ces patients, ceux-ci doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

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. Par conséquent, un bilan hépatique est recommandé 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 de la fonction hépatiques 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 chez les 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 les tableaux 2 et 3 à la rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie 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).

Teneur en 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. Une diminution significative de l'exposition systémique du tezacaftor est également attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée.

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le 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 le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la télithromycine et la 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 3 à la rubrique 4.2).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil.

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 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, et les éventuelles modifications de l'exposition de M6-IVA ne devraient pas être cliniquement significatives.

Ciprofloxacin

L'administration concomitante de ciprofloxacin 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 ciprofloxacin.

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 adaptée 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.

Substrats d'OATP1B1

Symkevi en association avec l'ivacaftor a été étudié avec la pitavastatine, un substrat d'OATP1B1, et il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de la pitavastatine (augmentation de 1,24 fois de l'exposition systémique mesurée par l'ASC). Aucun ajustement de la dose des substrats d'OATP1B1 n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec Symkevi.

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 associé à l'ivacaftor au cours des études cliniques de phase III étaient : céphalées (14 % contre 11 % avec le placebo) et rhinopharyngite (12 % contre 10 % avec le placebo).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés avec Symkevi associé à l'ivacaftor et avec l'ivacaftor en monothérapie au cours des études cliniques. Les effets indésirables sont présentés par classe de système 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 4 : Effets indésirables		
Classe de système 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
	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, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	très fréquent

* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec IVA/TEZ associé à l'ivacaftor.

Les données de sécurité chez 1 042 adultes et 130 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor pendant une durée allant jusqu'à 96 semaines supplémentaires dans deux études d'extension de la sécurité et de l'efficacité à long terme (études 661-110 et 661-116 partie A respectivement) concordaient avec les données de sécurité des études de phase III contrôlées contre placebo.

Description de certains effets indésirables

Élévations des transaminases

Au cours des études de phase III contrôlées contre placebo menées chez les adultes (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 et chez les patients recevant le placebo : 0,2 %, 1,0 % et 3,4 % chez les patients traités par Symkevi 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 n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN.

Population pédiatrique

La sécurité de Symkevi en association avec l'ivacaftor a été évaluée chez 124 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les doses de 100 mg de tezacaftor/150 mg d'ivacaftor et de 150 mg d'ivacaftor n'ont pas été évaluées dans les études cliniques conduites chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans pesant de 30 kg à moins de 40 kg.

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

Au cours de l'étude de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (étude 661-113 partie B, n = 70), l'incidence de l'augmentation maximale des transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était respectivement de 1,4 %, 4,3 % et 10,0 %. Aucun des patients traités par Symkevi n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation des transaminases. Le traitement par Symkevi a été interrompu chez un patient en raison de transaminases élevées et a ensuite été repris avec succès (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

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) afin d'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 au niveau de 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 661-106 (ayant inclus des patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence entre le groupe Symkevi associé à l'ivacaftor et le groupe 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 661-108 (ayant inclus des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine 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 le groupe Symkevi associé à l'ivacaftor et le groupe placebo et de -4,5 mmol/l (IC à 95 % : -6,7 ; -2,3 ; valeur *P* nominale < 0,0001*) entre le groupe ivacaftor et le groupe placebo.

Dans l'étude 661-115 (ayant inclus des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR), la variation absolue moyenne intragroupe du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale était de -12,3 mmol/l (IC à 95 % : -15,3 ; -9,3 ; valeur *P* nominale < 0,0001). Dans les analyses en sous-groupes, la variation absolue moyenne était de -12,9 mmol/l (IC à 95 % : -16,0 ; -9,9) chez les patients porteurs du génotype F/F et de -10,9 mmol/l (IC à 95 % : -20,8 ; -0,9) chez les patients porteurs du génotype F/RF. * Valeur de *P* nominale, basée sur la procédure de tests hiérarchisés.

Dans l'étude 661-116 partie A (ayant inclus des patients âgés de 6 ans et plus qui avaient participé à l'étude 661-113 partie B ou à l'étude 661-115), les variations du taux de chlorures dans la sueur observées dans l'étude 661-113 partie B et dans l'étude 661-115 se sont maintenues pendant 96 semaines de traitement par Symkevi en association avec l'ivacaftor. À la semaine 96, la variation absolue de la moyenne des moindres carrés du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur à

l'inclusion dans l'étude précédente était de -16,2 mmol/l (IC à 95 % : -21,9 ; -10,5) chez les patients de l'étude 661-113 partie B et de -13,8 mmol/l (IC à 95 % : -17,7 ; -9,9) chez les patients de l'étude 661-115.

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 et sécurité cliniques

L'efficacité de Symkevi en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés chez les adultes et adolescents atteints de mucoviscidose a été démontrée dans deux études de phase III contrôlées en double aveugle (étude 661-106 et étude 661-108) et une étude d'extension de phase III en ouvert (étude 661-110).

L'étude 661-106 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 661-108 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 661-106 et 661-108, 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 661-110). 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 661-106

Dans l'étude 661-106, 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 sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires.

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 661-106)			
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) P < 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) P < 0,0001*	
Exacerbations pulmonaires	Nombre de patients ayant présenté des événements (n)/N	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Nombre d'exacerbations pulmonaires de l'inclusion jusqu'à la semaine 24	Nombre d'événements (taux d'événements annuel estimé [†]) Rapport des taux (RR) (IC à 95 %) Valeur de P	0,65 (0,48 ; 0,88) P=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) P=0,4127 [#]	
	n/N Moyenne (ET)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)

Tableau 5 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 661-106)			
Analyse	Statistique	Placebo N = 256	Symkevi en association avec l'ivacaftor N = 248
Score du domaine respiratoire CFQ-R Valeur initiale	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)
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>.</p> <p>** 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.</p> <p>* Indique la significativité statistique confirmée dans la procédure de tests hiérarchisés.</p> <p>† Taux annuel d'événements estimé calculé sur la base de 48 semaines par an.</p> <p># Valeur de P non statistiquement significative.</p> <p>± 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 661-108

Chez les 244 patients inclus dans l'étude 661-108, 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 661-108, 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 sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires.

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 S/O	4,7 (3,7 ; 5,8) $P < 0,0001^*$	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 S/O	9,7 (7,2 ; 12,2) $P < 0,0001^*$	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)

Tableau 6 : Analyses du critère d'efficacité principal et des principaux critères secondaires, population complète d'analyse (étude 661-108)				
Analyse	Statistique	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi en association avec l'ivacaftor N = 161
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.				

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

Dans les études 661-106 et 661-108, 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 661-106. 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 661-108. 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 661-110

L'étude 661-110 était 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 chez les patients des études 661-106 (n = 462) et 661-108 (n = 227). L'efficacité était un critère d'évaluation secondaire dans l'étude 661-110 et il n'a pas été effectué d'ajustement pour multiplicité des critères d'efficacité.

Les patients qui avaient reçu le placebo dans l'étude 661-106 ou dans l'étude 661-108 et qui étaient traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 661-110 ont présenté des améliorations du VEMS [patients de l'étude 661-106 : variation intragroupe = 2,1 % (IC à 95 % : 0,8 % ; 3,3 %) ; patients de l'étude 661-108 : variation intragroupe = 4,1 % (IC à 95 % : 2,2 % ; 6,0 %)]. Chez les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans les études précédentes et qui poursuivaient le traitement, il a été observé une légère atténuation de l'effet sur le VEMS dans l'étude d'extension ; cependant, l'effet du traitement global était toujours positif jusqu'à la semaine 120 et jusqu'à la semaine 104 dans l'étude 661-106 et l'étude 661-108 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 (étude 661-106)

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 661-106. Les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 661-106 et qui poursuivaient le traitement ont présenté des améliorations maintenues du VEMS jusqu'à la semaine 96 dans l'étude 661-110 [variation intragroupe = -1,5 (1,6) %]. Les patients qui avaient reçu antérieurement le placebo et qui étaient traités par Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 661-110 ont présenté une augmentation de 0,9 (1,7) %.

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 661-106. Dans l'étude 661-110, 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 0,120 (0,07) 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 (étude 661-108)

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 661-108.

Les patients qui avaient reçu Symkevi en association avec l'ivacaftor dans l'étude 661-108 et qui poursuivaient le traitement ont présenté des améliorations maintenues du VEMS jusqu'à la semaine 96 dans l'étude 661-110 [variation intragroupe = 16,9 (4,0) %]. 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 661-110 ont présenté une augmentation de 4,1 (4,5) % et 6,0 (3,5) % 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 661-108. Dans l'étude 661-110, les variations du Z-score d'IMC ont été maintenues dans le groupe traité par Symkevi en association avec l'ivacaftor [0,29 (0,22) kg/m²], dans le groupe traité par l'ivacaftor [0,23 (0,27) kg/m²] et dans le groupe recevant le placebo [0,23 (0,19) kg/m²].

Enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans

Étude 661-115

L'étude 661-115 était une étude de phase III en double aveugle d'une durée de 8 semaines conduite chez 67 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (âge moyen, 8,6 ans) ayant été randomisés selon un rapport 4:1 dans le groupe recevant Symkevi ou dans un groupe recevant un traitement comparateur en aveugle. Le groupe Symkevi incluait des patients homozygotes pour la mutation *F508del* (F/F) (n = 42) ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR (F/RF) (n = 12). Les traitements comparateurs en aveugle étaient le placebo chez les patients homozygotes F/F (n = 10) ou l'ivacaftor chez les patients hétérozygotes F/RF (n = 3). Cinquante-quatre patients ont reçu le tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg et l'ivacaftor 75 mg (patients pesant moins de 40 kg à l'inclusion) ou le tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg et l'ivacaftor 150 mg (patients pesant 40 kg et plus à l'inclusion), administrés à 12 heures d'intervalle. Les patients recevant le tezacaftor/ivacaftor avaient un VEMS ≥ 70 % lors de la sélection [VEMS moyen initial de 86,5 % (valeurs extrêmes : 57,9 % à 124,1 %)], un index de

clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) de 9,56 à l'inclusion (valeurs extrêmes : 6,95 à 15,52) et pesaient ≥ 15 kg. Les patients présentant une fonction hépatique ou rénale anormale étaient exclus de l'étude. La fonction hépatique anormale était définie par la présence d'au moins deux des critères suivants : ASAT, ALAT, GGT, PA ≥ 3 x LSN, ou bilirubine totale ≥ 2 x LSN ou ALAT ou ASAT ≥ 5 x LSN. La fonction rénale anormale était définie par un DFG ≤ 45 ml/min/1,73 m², calculé selon l'équation de Counahan-Barratt.

Dans l'étude 661-115, le traitement par Symkevi en association avec l'ivacaftor a entraîné une réduction intragroupe statistiquement significative de l'ICP_{2,5} de l'inclusion jusqu'à la semaine 8. La réduction de l'ICP_{2,5} a été observée à la semaine 2 et s'est maintenue jusqu'à la semaine 8. Voir le tableau 7 pour une synthèse des résultats sur le critère d'évaluation principal et les principaux critères secondaires. Les paramètres de croissance, qui étaient des critères d'évaluation exploratoires, sont restés stables pendant les 8 semaines de traitement par Symkevi.

Tableau 7 : Effet de Symkevi sur les paramètres d'efficacité (étude 661-115)		
Paramètre	Moyenne à l'inclusion (ET) N = 54	Variation absolue jusqu'à la semaine 8* Moyenne (IC à 95 %) N = 54
Critère principal		
ICP _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74 ; -0,29) P < 0,0001
Principaux critères secondaires et autres critères d'intérêt		
Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1 ; 4,6)
VEMS	86,5 (12,9)	2,8 (1,0 ; 4,6)
ET : écart-type ; IC : intervalle de confiance ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique. * Variation intragroupe.		

Dans les analyses en sous-groupes, la variation absolue moyenne intragroupe de l'ICP_{2,5} chez les patients F/F et F/RF était respectivement de -0,39 (IC à 95 % : -0,67 ; -10,10) et -0,92 (IC à 95 % : -1,65 ; -0,20). La variation moyenne intragroupe du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R chez les patients F/F et F/RF était respectivement de 1,4 point (IC à 95 % : -1,9 ; 4,7) et 5,6 points (IC à 95 % : -2,8 ; 13,9).

Les doses de 100 mg de tezacaftor/150 mg d'ivacaftor et de 150 mg d'ivacaftor n'ont pas été évaluées dans les études cliniques conduites chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant de 30 kg à moins de 40 kg.

Étude 661-116 partie A

L'étude 661-116 partie A était une étude d'extension de phase III multicentrique en ouvert de 96 semaines visant à évaluer la sécurité et l'efficacité d'un traitement au long cours par Symkevi en association avec l'ivacaftor chez des patients âgés de 6 ans et plus. Les patients inclus dans l'étude 661-116 partie A avaient participé à l'étude 661-113 partie B (n = 64) ou à l'étude 661-115 (n = 66). L'étude 661-113 était une étude de phase III en ouvert visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de Symkevi en association avec l'ivacaftor chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les estimations de la moyenne des MC pour les patients entrés dans l'étude 661-115 ont été calculées sur

la population de patients qui avaient été randomisés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor de l'étude précédente (n = 53). L'efficacité était un critère d'évaluation secondaire pour la partie A de l'étude.

Les variations observées pendant les études précédentes se sont maintenues pendant 96 semaines de traitement par Symkevi en association avec l'ivacaftor :

À la semaine 96, la variation absolue de la moyenne des MC de l'ICP_{2,5} par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude précédente était de -0,95 (IC à 95 % : -1,38 ; -0,52) chez les patients de l'étude 661-115.

La variation absolue de la moyenne des MC du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude précédente était de 6,0 points (IC à 95 % : 1,1 ; 10,8) chez les patients de l'étude 661-113 partie B et de 6,4 points (IC à 95 % : 3,5 ; 9,3) chez les patients de l'étude 661-115.

La variation absolue de la moyenne des MC du Z-score d'IMC par rapport à la valeur à l'inclusion dans l'étude précédente était de -0,07 (ET : 0,61) chez les patients de l'étude 661-113 partie B et de 0,05 (ET : 0,52) chez les patients de l'étude 661-115.

Enfants âgés de moins de 6 ans

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques 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 8.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type [ET]) du tezacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose				
	Médicament	C_{max} (mcg/ml)	t_½ (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 taux de fixation du tezacaftor aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est de 99 % environ et le taux de fixation de l'ivacaftor aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine, est de 99 % environ. 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 circulants, 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 du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition du tezacaftor et de l'ivacaftor correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4 qui est considéré comme cliniquement non significatif. Aucun ajustement de la dose de tezacaftor et d'ivacaftor n'est jugé nécessaire. Il n'existe pas de données chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22.

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 respectivement de 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 respectivement de 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) comparativement 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

Le tezacaftor en monothérapie ou 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 665 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 [N = 147 ; débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) calculé selon la méthode MDRD [*Modification of Diet in Renal Disease*] de 60 à ≤ 89 ml/min/1,73 m²] et modérée (N = 7 ; DFGe de 30 à < 60 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 pharmacocinétique de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor chez les patients blancs (n = 379) et chez les patients d'autres groupes ethniques (n = 29).

Sujets âgés

Aucun patient âgé de plus de 75 ans n'était inclus dans les études cliniques conduites avec 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

Les paramètres pharmacocinétiques du tezacaftor et de l'ivacaftor sont présentés dans le tableau 9. La pharmacocinétique de l'association tezacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'a pas été étudiée.

Tranche d'âge	Dose	ASC_{0-24 h} (mcg·h/ml) moyenne (ET) du tezacaftor	ASC_{0-24 h} (mcg·h/ml) moyenne (ET) de l'ivacaftor	ASC_{0-24 h} (mcg·h/ml) moyenne (ET) de M1-TEZ
6 à < 12 ans, < 30 kg	Tezacaftor 50 mg 1 fois par jour/ Ivacaftor 75 mg toutes les 12 heures	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 à < 12 ans, ≥ 30 kg*	Tezacaftor 100 mg 1 fois par jour/ Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Adolescents	Tezacaftor 100 mg 1 fois par jour/ Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Adultes	Tezacaftor 100 mg 1 fois par jour/ Ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

* Les expositions dans la tranche de poids ≥ 30 kg à < 40 kg sont des prédictions issues du modèle pharmacocinétique de population.

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 ainsi qu'une réduction du poids des petits. La DSENO pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 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 gestantes.

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 2910 (E464)
Cellulose microcristalline (E460(i))
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage (Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)

Pelliculage (Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

4 ans

Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 28 comprimés (4 plaquettes contenant chacune 7 comprimés dans une pochette en carton).

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
Unit 49, Bloc F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irlande

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

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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 MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSIBLE(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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Royaume-Uni

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

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

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

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

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

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

• Plan de gestion des risques (PGR)

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

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés
tezacaftor/ivacaftor

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

Chaque comprimé 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(S) 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
Unit 49, Bloc F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
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 100/150

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 SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé 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(S) 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
Unit 49, Bloc F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
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
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés
tezacaftor/ivacaftor

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

Vertex

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés
tezacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) 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
Unit 49, Bloc F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irlande

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

EU/1/18/1306/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Symkevi 50/75

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 50 mg/75 mg comprimés pelliculés
tezacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

7 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) 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
Unit 49, Bloc F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irlande

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

EU/1/18/1306/002

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Symkevi 50 mg/75 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 50 mg/75 mg comprimés pelliculés
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 du 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 6 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 la dose de votre traitement.
- 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.
- Des cas d'atteinte hépatique et de détérioration de la fonction hépatique ont été observés chez des patients présentant une maladie hépatique sévère recevant d'autres traitements modulateurs de la protéine CTFR. La détérioration de la fonction hépatique peut être grave et nécessiter une transplantation.

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 6 ans

Symkevi ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans. On ne sait pas si Symkevi est sûr et efficace chez les enfants de moins de 6 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 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 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(e).

Symkevi contient du sodium

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

3. Comment prendre 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.

Il existe deux dosages différents de Symkevi pour les différentes tranches d'âge. Vérifiez que vous avez reçu les comprimés correspondant à la dose correcte (voir ci-dessous).

En général, Symkevi est pris avec l'ivacaftor.

Âge	Matin (1 comprimé)	Soir (1 comprimé)
6 à < 12 ans, poids < 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 50 mg/75 mg	ivacaftor 75 mg
6 à < 12 ans, poids ≥ 30 kg	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	ivacaftor 150 mg
12 ans et plus	tezacaftor/ivacaftor 100 mg/150 mg	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 :

Très fréquents

(pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- maux de tête ;
- rhume.

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 :

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.

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.

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.

Symkevi 50 mg/75 mg comprimés pelliculés

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

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487), hypromellose 2910 (E464), cellulose microcristalline (E460(i)), croscarmellose sodique (E468) et stéarate de magnésium (E470b).
- Pelliculage : hypromellose 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b).

Symkevi 100 mg/150 mg comprimés pelliculés

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 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente Symkevi et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Symkevi 50 mg/75 mg sont des comprimés ovales de couleur blanche portant la mention « V50 » sur une face et unis sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés de Symkevi 100 mg/150 mg 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 dans une pochette en carton).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
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
Northern Ireland
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.

Annexe IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le tezacaftor/ivacaftor, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Des cas très graves d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ou d'issue fatale ont été rapportés chez des patients atteints de mucoviscidose présentant une maladie hépatique avancée recevant les traitements modulateurs de la protéine CFTR ELX/TEZ/IVA (en association avec l'IVA) et LUM/IVA. Du fait de la nature très sérieuse des événements en question, et malgré l'absence de données spécifiques pour le tezacaftor/ivacaftor, il est considéré que ces informations doivent être reflétées dans les informations sur le produit de Symkevi pour sensibiliser à la possibilité de détérioration de la fonction hépatique, afin que les patients puissent être surveillés et que des mesures puissent être prises en temps opportun pour réduire le risque d'évolution grave.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au tezacaftor/ivacaftor, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le tezacaftor/ivacaftor demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) sur le marché soient modifiés.