

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

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor et du vanzacaftor calcique dihydraté équivalant à 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg de deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor et du vanzacaftor calcique dihydraté équivalant à 10 mg de vanzacaftor.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés

Comprimés ronds de couleur mauve portant la mention « V4 » gravée en creux sur une face et unis sur l'autre face (diamètre 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs de couleur mauve portant la mention « V10 » gravée en creux sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 15 mm × 7 mm).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Alyftrek comprimés est indiqué dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription d'Alyftrek 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'au moins une mutation du gène *CFTR* répondant au deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor selon les données cliniques et/ou *in vitro* (voir rubrique 5.1). Alyftrek ne doit être utilisé que chez les patients ayant un diagnostic confirmé de

mucoviscidose. Le diagnostic de mucoviscidose doit être établi en accord avec les recommandations diagnostiques et suivant l'appréciation clinique.

Le nombre de patients porteurs de mutations non répertoriées dans le tableau 4 susceptibles de répondre au traitement est limité. Chez ces patients, le traitement peut être envisagé sous surveillance médicale étroite si le médecin considère que les bénéfices attendus prédominent sur les risques potentiels. Cela exclut les patients porteurs de deux mutations de classe I (non-sens ; mutations connues pour ne pas produire de protéine CFTR), qui, de ce fait, ne devraient pas répondre au traitement modulateur (voir rubriques 4.1, 4.4 et 5.1).

Posologie

Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases (voir rubrique 4.4).

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

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour les patients âgés de 6 ans et plus		
Âge	Poids	Dose quotidienne (en une prise par jour)
≥ 6 ans	< 40 kg	Trois comprimés de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Deux comprimés de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Chaque dose doit être prise en totalité avec un repas ou une collation riche en graisses, une fois par jour à peu près à la même heure chaque jour (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 oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain.

Administration concomitante avec des inhibiteurs 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, télithromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite selon les recommandations conformément au tableau 2 ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 2 : Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A			
Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
≥ 6 ans	< 40 kg	Deux comprimés de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg un jour sur deux.	Deux comprimés de deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg une fois par semaine.

Tableau 2 : Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A			
Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
	≥ 40 kg	Un comprimé de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg un jour sur deux.	Un comprimé de deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg une fois par semaine.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A)

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir. Le bilan hépatique doit être étroitement surveillé (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B)

Utilisation non recommandée. L'utilisation du D-IVA/TEZ/VNZ ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir. Le bilan hépatique doit être étroitement surveillé (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C)

Ne doit pas être utilisé (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du D-IVA/TEZ/VNZ n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 6 ans. Aucune étude clinique n'a été menée. Le D-IVA/TEZ/VNZ ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins d'un an en raison des effets toxiques observés dans les études effectuées avec le tezacaftor chez des rats juvéniles (voir rubrique 5.3).

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

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement (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

Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ont été rapportés au cours des six premiers mois de traitement chez des patients présentant ou non une atteinte hépatique avancée préexistante, traités par l'association elexacaftor, tezacaftor et ivacaftor, qui contient la même substance active (tezacaftor) et une substance active similaire (ivacaftor) que le médicament Alyftrek. Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose et ont été observées chez certains patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ (voir rubrique 4.8). Chez les patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, ces augmentations ont parfois été accompagnées d'élévations de la bilirubine totale. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALAT et ASAT) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement, tous les trois mois durant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases.

Le traitement doit être interrompu et un dosage des transaminases sériques et de la bilirubine totale doit être réalisé rapidement si le patient présente des signes cliniques ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (par exemple ictère et/ou urines foncées, nausées ou vomissements inexpliqués, douleur dans le quadrant supérieur droit ou anorexie). Le traitement doit être interrompu en cas de taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 × LSN avec bilirubine > 2 × LSN. Le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). En cas de reprise du traitement après une interruption, les patients doivent être étroitement surveillés.

Le D-IVA/TEZ/VNZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée préexistante (par exemple cirrhose, hypertension portale), et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Patients ayant arrêté ou interrompu le traitement par un médicament contenant le tezacaftor ou l'ivacaftor en raison d'effets indésirables

Il n'existe pas de données concernant la sécurité du D-IVA/TEZ/VNZ chez les patients ayant arrêté ou interrompu un traitement antérieur par un médicament contenant le tezacaftor ou l'ivacaftor en raison d'effets indésirables. La décision d'utiliser le D-IVA/TEZ/VNZ chez ces patients doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu. En cas d'utilisation chez ces patients, une surveillance étroite en fonction du tableau clinique est requise.

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, l'utilisation du D-IVA/TEZ/VNZ ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le D-IVA/TEZ/VNZ (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dépression et autres troubles psychiatriques

Des cas de dépression et d'anxiété ont été rapportés chez des patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ. Des cas de modifications du comportement et d'insomnie ont été rapportés chez des patients traités par

l'association elexacaftor, tezacaftor et ivacaftor, qui contient la même substance active (tezacaftor) et une substance active similaire (ivacaftor) que le médicament Alyftrek.

Dans certains cas, une amélioration des symptômes a été observée après l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité de surveiller l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires, de troubles du sommeil ou de modifications inhabituelles du comportement et d'informer immédiatement le médecin du patient en cas de survenue de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation du D-IVA/TEZ/VNZ chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Par conséquent, la prudence est recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Mutations peu susceptibles de répondre au traitement modulateur

Les patients dont le génotype comprend deux mutations du gène *CFTR* connues pour ne pas produire de protéine CFTR (c'est-à-dire deux mutations de classe I) ne devraient pas répondre au traitement.

Études cliniques comparant le D-IVA/TEZ/VNZ au TEZ/IVA ou à l'IVA

Il n'a pas été mené d'étude clinique comparant directement le D-IVA/TEZ/VNZ au TEZ/IVA ou à l'IVA chez les patients qui ne sont pas porteurs de mutations *F508del*.

Patients greffés

Le D-IVA/TEZ/VNZ 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. En cas d'utilisation, voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs couramment utilisés.

Rashs cutanés

L'incidence des rashs était plus élevée chez les patientes que chez les patients de sexe masculin, en particulier chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux. Le rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'un rash cutané ne peut être exclu. L'interruption du traitement par le D-IVA/TEZ/VNZ et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par le D-IVA/TEZ/VNZ sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Sujets âgés

Les études cliniques conduites avec l'association D-IVA/TEZ/VNZ n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes. Les recommandations posologiques sont fondées sur le profil pharmacocinétique et les connaissances issues des études menées avec le tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) en association avec l'ivacaftor (IVA) et avec l'ivacaftor (IVA) en monothérapie (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A devrait diminuer les expositions systémiques du vancacaftor (VNZ), du tezacaftor (TEZ) et du deutivacaftor (D-IVA), ce

qui peut entraîner une diminution de l'efficacité du D-IVA/TEZ/VNZ. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente les expositions systémiques du VNZ, du TEZ et du D-IVA. Par conséquent, la dose doit être réduite en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales sans répercussion sur la vision ont été rapportés chez des patients âgés de moins de 18 ans recevant des traitements comportant l'ivacaftor (IVA). Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie, exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'IVA ne peut être exclu. Le D-IVA étant un isotopologue deutéré de l'IVA, des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par le D-IVA/TEZ/VNZ chez des patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.3).

Excipient(s) à effet notoire

Sodium

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

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

Médicaments modifiant la pharmacocinétique du D-IVA/TEZ/VNZ

Inducteurs du CYP3A

Le VNZ, le TEZ et le D-IVA sont des substrats du CYP3A. Le VNZ et le D-IVA sont des substrats 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 du D-IVA/TEZ/VNZ. L'association avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A sont par exemple :

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

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 10,5 fois l'ASC du VNZ, de 4 à 4,5 fois l'ASC du TEZ et de 11,1 fois l'ASC du D-IVA. La dose de D-IVA/TEZ/VNZ doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

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

Des modèles de simulation ont indiqué que l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A peut augmenter d'environ 2,4 à 3,9 fois, 2,1 fois et 2,9 à 4,8 fois respectivement les ASC du VNZ, du TEZ et du D-IVA. La posologie du D-IVA/TEZ/VNZ doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple :

- fluconazole ;
- érythromycine ;
- vérapamil.

L'administration concomitante du D-IVA/TEZ/VNZ avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition du VNZ, du TEZ et du D-IVA. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement (voir rubrique 4.2).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ et de ciprofloxacine n'a pas été étudiée. Cependant, la ciprofloxacine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du TEZ ou de l'IVA et ne devrait pas avoir d'effet cliniquement significatif sur l'exposition du VNZ ou du D-IVA. Aucune adaptation de la posologie n'est donc nécessaire pendant l'administration concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ et de ciprofloxacine.

Médicaments affectés par le VNZ, le TEZ et le D-IVA

Substrats du CYP2C9

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

Interactions potentielles avec les transporteurs

L'administration concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ et de substrats de la glycoprotéine P (P-gp) n'a pas été étudiée. Cependant, l'administration concomitante de tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) et de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'ASC de la digoxine d'un facteur 1,3. L'administration de D-IVA/TEZ/VNZ 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.

Selon les données *in vitro*, le VNZ, le TEZ et le D-IVA présentent un faible potentiel d'inhibition d'OATP1B1 aux concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le D-IVA présente un potentiel d'inhibition d'OATP1B1 comparable à celui de l'IVA. L'administration concomitante de TEZ/IVA et de pitavastatine, un substrat d'OATP1B1, n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition de la pitavastatine.

Substrats de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein)

Le VNZ et le D-IVA sont des inhibiteurs de la BCRP *in vitro*. L'administration concomitante de D-IVA/TEZ/VBZ et de substrats de la BCRP peut augmenter l'exposition systémique de ces substrats. Cependant, ces interactions n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec des substrats de la BCRP.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de D-IVA/TEZ/VNZ et de contraceptifs oraux n'a pas été étudiée. Le TEZ en association avec l'IVA et l'IVA seul ont été étudiés avec l'éthinylestradiol/noréthistérone et il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement significatif sur les expositions systémiques du contraceptif oral. Le VNZ, le TEZ et le D-IVA présentent un faible potentiel d'inhibition ou d'induction du CYP3A *in vitro*. Le D-IVA/TEZ/VNZ ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de D-IVA/TEZ/VNZ 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 d'Alyftrek pendant la grossesse.

Allaitement

Des données limitées montrent que le TEZ est excrété dans le lait maternel et il a été détecté dans le plasma de nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes traitées. Le VNZ est excrété dans le lait de rates allaitantes. L'effet du D-IVA n'a pas été étudié. Cependant, des données limitées montrent que l'IVA est excrété dans le lait maternel et il a été détecté dans le plasma de nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes traitées.

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Alyftrek en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du VNZ, du TEZ et du D-IVA sur la fertilité humaine. Les effets du D-IVA sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez le rat. Cependant, l'IVA a eu un effet sur la fertilité chez des rats mâles et femelles. Le VNZ et le TEZ n'ont pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

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

Le D-IVA/TEZ/VNZ 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 le TEZ/IVA en association avec l'IVA ainsi que l'IVA 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 chez les patients âgés de 12 ans et plus traités par Alyftrek sont : céphalées (15,8 %) et diarrhée (12,1 %). Le taux d'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables dans les études cliniques est de 3,8 %. Les effets indésirables les plus fréquents ayant

entraîné l'arrêt du traitement étaient : augmentation de l'alanine aminotransférase (1,5 %) et augmentation de l'aspartate aminotransférase (1,3 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents survenus chez les patients traités par Alyftrek sont : augmentation de l'ALAT (0,4 %) et augmentation de l'ASAT (0,4 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 3 présente les effets indésirables observés avec le D-IVA/TEZ/VNZ, avec le TEZ/IVA associé à l'IVA et avec l'IVA en monothérapie. Les effets indésirables sont présentés par fréquence, selon la convention MedDRA suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables présentés par terme préférentiel, incidence et fréquence		
Classe de systèmes d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	Très fréquent
	Rhinopharyngite	Très fréquent
	Grippe*	Très fréquent
	Rhinite	Fréquent
Affections psychiatriques	Dépression*	Fréquent
	Anxiété*	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées*	Très fréquent
	Sensations vertigineuses	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	Fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	Fréquent
	Acouphènes	Fréquent
	Hyperhémie du tympan	Fréquent
	Trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion de l'oreille	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	Très fréquent
	Congestion nasale	Très fréquent
	Congestion des sinus	Fréquent
	Érythème pharyngé	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	Très fréquent
	Diarrhée*	Très fréquent
	Nausées	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	Très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase*	Fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase*	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané*	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein	Peu fréquent
	Gynécomastie	Peu fréquent
	Affection du mamelon	Peu fréquent

Tableau 3 : Effets indésirables présentés par terme préférentiel, incidence et fréquence		
Classe de systèmes d'organe	Effets indésirables	Fréquence
	Douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine*	Fréquent

* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec le deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Description de certains effets indésirables

Augmentations des transaminases

Dans les études 121-102 et 121-103, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT or ASAT) > 8, > 5 ou > 3 × LSN était respectivement de 1,3 %, 2,5 % et 6,0 % chez les patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ. L'incidence des augmentations des transaminases était de 9,0 % chez les patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ. Le traitement a été arrêté en raison d'augmentations des transaminases chez 1,5 % des patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ.

Dans l'étude 121-105, cohorte B, menée chez des patients âgés de 6 à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT or ASAT) > 8, > 5 ou > 3 × LSN était respectivement de 0 %, 1,3 % et 3,8 %.

Rashes cutanés

Dans les études 121-102 et 121-103, l'incidence des rashes (par exemple rash, rash prurigineux) était de 11,0 % chez les patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ. Les rashes étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence des rashes était de 9,4 % chez les patients de sexe masculin et de 13,0 % chez les patientes (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Augmentation de la créatine kinase

Dans les études 121-102 et 121-103, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase > 5 × LSN était de 7,9 % chez les patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ. Le traitement a été arrêté en raison d'une augmentation de la créatine kinase chez 0,2 % des patients traités par le D-IVA/TEZ/VNZ.

Population pédiatrique

Les données de sécurité du D-IVA/TEZ/VNZ ont été évaluées chez 78 patients âgés de 6 à moins de 12 ans dans l'étude 121-105 cohorte B1. Les données de sécurité du D-IVA/TEZ/VNZ ont été évaluées chez 67 patients âgés de 12 à moins de 18 ans dans les études 121-102 et 121-103. En général, le profil de sécurité chez les enfants et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Augmentations des transaminases

Au cours de l'étude 121-105, cohorte B1, menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT or ASAT) > 8, > 5 ou > 3 × LSN était respectivement de 0,0 %, 1,3 % et 3,8 %. Aucun des patients traités par Alyftrek n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Rashes cutanés

Au cours de l'étude 121-105 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, 4 patients (5,1 %) ont présenté au moins un événement à type de rash. Les rashes étaient généralement d'intensité légère. Ces rashes n'ont pas entraîné l'arrêt ou l'interruption du traitement.

Opacité du cristallin

Au cours de l'étude 121-105 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, un patient (1,3 %) a présenté une opacité du cristallin.

Autres populations particulières

Le profil d'effets indésirables du D-IVA/TEZ/VNZ était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, du sexe, de la valeur initiale du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique ou de la région géographique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire, Code ATC : R07AX33

Mécanisme d'action

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

L'effet combiné du VNZ, du TEZ et du D-IVA est une augmentation de la quantité de protéines CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité du canal CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal *in vitro* et par le taux de chlorures dans la sueur chez les patients atteints de mucoviscidose.

Mesure du transport des ions chlorures par le canal CFTR sur cellules thyroïdiennes de rat Fisher (FRT) exprimant la protéine CFTR mutée

La réponse de la protéine CFTR mutée au D-IVA/TEZ/VNZ en termes de transport des ions chlorures a été déterminée dans des études d'électrophysiologie en chambre d'Ussing menées sur un panel de lignées cellulaires FRT transfectées avec des gènes *CFTR* porteurs de mutations uniques/distinctes. Le

D-IVA/TEZ/VNZ a augmenté le transport des ions chlorures dans les cellules FRT exprimant des mutations sélectionnées de *CFTR*.

Le seuil de réponse de la protéine CFTR pour le transport des ions chlorures *in vitro* était défini par l'augmentation nette d'au moins 10 % de l'activité normale de la protéine par rapport à la valeur initiale, en considérant que cette valeur est prédictive ou qu'il peut être raisonnablement attendu qu'elle soit prédictive d'une réponse clinique. Pour chaque mutation, l'amplitude de la variation nette du transport des ions chlorures par la protéine CFTR par rapport à la valeur initiale telle qu'observée *in vitro* n'est pas corrélée à l'amplitude de la réponse clinique.

Dans la mucoviscidose, la présence d'une mutation du gène *CFTR* répondant au D-IVA/TEZ/VNZ *in vitro* sur cellules FRT correspondra probablement à l'obtention d'une réponse clinique.

Le tableau 4 présente la liste des mutations du gène *CFTR* évoquées dans l'indication d'Alyftrek. La détection chez un sujet des mutations du gène *CFTR* répertoriées dans ce tableau ne doit pas remplacer le diagnostic de mucoviscidose ni être utilisée comme seul déterminant à des fins de prescription.

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P#
2055del9	E1409K	H199R	N1303K¶	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N*
2789+5G→A†	E193K#	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R#	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949	P1013L	S18I
3141del9	E403D#	L‡	P1021L	S18N
3143del9	E474K	H954P	P1021T	S308P
314del9	E527G	I1023R	P111L	S341P
3195del6	E56K#	I105N	P1372T	S364P
3199del6	E588V#	I1139V#	P140S	S434P
3272-26A→G†	E60K#	I1203V	P205S#	S492F
3331del6	E822K#	I1234L	P439S	S50P
3410T→C	E831X†	I1234Vdel6aa	P499A	S519G
3523A→G	E92K#	I125T	P574H	S531P
3601A→C	F1016S#	I1269N#	P5L#	S549I
3761T→G	F1052V#	I1366N#	P67L#	S549N*
3791C/T	F1074L#	I1366T	P750L	S549R*
3849+10kbC→T†	F1078S	I1398S	P798S	S557F
3850G→A	F1099L#	I148L	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148N	P99L	S589N#
4193T→G	F191V#	I148T;H609R	Q1012P	S624R
546insCTA#	F200I	‡	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del#	I175V#	Q1209P	S737F#
711+3A→G†	F311L#	I331N	Q1291H	S821G
A1006E#	F312del	I336K*	Q1291R#	S898R
A1025D	F433L	I336L	Q1313K	S912L#
A1067P	F508C;S1251N‡#	I444S	Q1352H	S912L;G1244
A1067T#	F508del*	I497S	Q151K	V‡
A1067V	F508del;R1438W‡	I502T*	Q179K	S912T
A107G	F575Y#	I506L	Q237E#	S945L*
A1081V	F587I	I506T	Q237H#	S955P
A1087P	F587L	I506V	Q237P	S977F#

Tableau 4 : Mutations du gène *CFTR* ayant été identifiées comme répondant au D-IVA/TEZ/VNZ d'après les données cliniques et/ou les données *in vitro*

A120T [#]	F693L(TTG)	I506V;D1168	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	G [‡]	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	I521S	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I530N	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I556V	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I586V	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I601F [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I601T	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I618N	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	I618T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E*	I86M	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	I980K [#]	R1066C	T351I
A455E*	G1247R	K1060T [#]	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K162E	R1066H*	T351S;R851L
A457T	G1249R [#]	K464E	R1066L	‡
A462P	G1265V	K464N	R1066M	T388M
A46D	G126D [#]	K522E	R1070P	T465I
A534E	G1298V	K522Q	R1070Q [#]	T465N
A554E [#]	G1349D [#]	K951E	R1070W [#]	T501A
A559T	G149R	L1011S	R1162Q	T582S
A559V	G149R;G576A;R66	L102R	R117C	T604I
A561E	8C [‡]	L102R;F1016	R117C;G576A;R668	T908N
A566D	G178E [#]	S [‡]	C [‡]	T990I
A613T	G178R [#]	L1065P	R117G [#]	V1008D
A62P	G194R [#]	L1065R	R117H	V1010D
A72D	G194V [#]	L1077P*	R117L [#]	V1153E [#]
A872E	G213E	L1227S	R117L;L997F [‡]	V11I
c.1367_1369dupTT	G213E;R668C [‡]	L1324P [#]	R117P [#]	V1240G [#]
G	G213V	L1335P [#]	R1239S	V1293G [#]
C225R	G226R	L137P	R1283G	V1293I
C491R	G239R	L137R	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G253R	L1388P	R1283S [#]	V201M [#]
C866Y	G27E	L1480P [#]	R1438W	V232A
D110E [#]	G27R	L159S	R248K	V232D [#]
D110H [#]	G314E [#]	L15P [#]	R258G [#]	V317A
D110N	G314R	L15P;L1253F	R297Q	V322M
D1152A	G424S	‡	R31L [#]	V392G
D1152H*	G437D	L165S	R334L [#]	V456A
D1270N [#]	G451V	L167R	R334Q [#]	V456F
D1270Y	G461R	L206W*	R347H [#]	V520F
D1312G	G461V	L210P	R347L [#]	V520I
D1377H	G463V	L293P	R347P*	V562I;A1006
D1445N	G480C	L327P	R352Q*	E [‡]
D192G [#]	G480D	L32P	R352W [#]	V562L
D192N	G480S	L333F	R516G	V591A
D373N	G500D	L333H	R516S	V603F
D426N	G545R	L346P [#]	R553Q [#]	V920L
D443Y [#]	G551A	L441P	R555G	V920M
D443Y;G576A;R66	G551D*	L453S	R560S	V93D
8C [‡] #	G551R	L467F	R560T	W1098C*
D513G	G551S [#]	L558F	R600S	W1282G
D529G	G576A;R668C [‡] #	L594P	R709Q	W1282R*
D565G	G576A;S1359Y [‡]	L610S	R74Q [#]	W202C
D567N	G622D [#]	L619S	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D572N	G622V	L633P	R74Q;V201M;D1270	W496R

Tableau 4 : Mutations du gène *CFTR* ayant été identifiées comme répondant au D-IVA/TEZ/VNZ d'après les données cliniques et/ou les données *in vitro*

D579G [#]	G628A	L636P	N [‡]	Y1014C [#]
D58H	G628R	L88S	R74W [#]	Y1032C [#]
D58V	G85E*	L927P	R74W;D1270N ^{‡#}	Y1032N
D614G [#]	G85V	L967F;L1096	R74W;R1070W;D12	Y1073C
D651H	G91R	R [‡]	70N [‡]	Y1092H
D651N	G930E	L973F	R74W;S945L [‡]	Y109C
D806G	G970D [#]	M1101K*	R74W;V201M ^{‡#}	Y109H
D924N [#]	G970S	M1101R	R74W;V201M;D127	Y109N [#]
D979A	G970V	M1137R	0N ^{‡#}	Y122C
D979V [#]	H1054D*	M1137V	R74W;V201M;L997	Y1381H
D985H	H1079P	M1210K	F [‡]	Y161C
D985Y	H1085P	M150K	R751L [#]	Y161D
D993A	H1085R	M150R	R75L	Y161S [#]
D993G	H1375N	M152L	R75Q;L1065P [‡]	Y301C
D993Y	H1375P [#]	M152V [#]	R75Q;N1088D [‡]	Y517C
E1104K	H139L	M265R [#]	R75Q;S549N [‡]	Y563N*
E1104V	H139R	M348K	R792G [#]	Y569C
E1126K	H146R	M394L	R792Q	Y89C
E116K [#]		M469V	R810G	Y913C
		M498I	R851L	Y913S
		M952I [#]	R933G [#]	Y919C
		M952T [#]	S1045Y	
		M961L	S108F	

Certains patients non porteurs de la mutation *F508del* peuvent être porteurs de deux mutations rares du gène *CFTR* non répertoriées dans le tableau 4. Sous réserve qu'ils ne soient pas porteurs de deux mutations de classe I (non-sens ; mutations connues pour ne pas produire de protéine CFTR ; voir rubrique 4.1), il est possible qu'ils répondent au traitement. Chez ces patients, le traitement par Alyftrek peut être envisagé sous surveillance médicale étroite si le médecin considère que les bénéfices attendus prédominent sur les risques potentiels.

Chez chaque patient, le diagnostic de mucoviscidose doit être établi en accord avec les recommandations diagnostiques et suivant l'appréciation clinique car il existe une très grande variabilité du phénotype chez les patients de même génotype.

* Mutations pour lesquelles la réponse est étayée par les données cliniques.

† Mutations d'un site d'épissage non canonique pour lesquelles l'efficacité est extrapolée à partir des données cliniques obtenues avec d'autres modulateurs de la protéine CFTR parce que les mesures sur cellules FRT ne sont pas possibles pour ces mutations.

‡ Mutations complexes ou composites où un seul allèle du gène *CFTR* porte plusieurs mutations ; celles-ci sont observées indépendamment de la présence de mutations sur l'autre allèle.

¶ *N1303K* : extrapolation à partir des données cliniques obtenues avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, la réponse étant étayée par les données issues des tests sur cellules d'épithélium bronchique humain (HBE).

Extrapolations à partir des données issues des mesures sur cellules FRT effectuées avec l'association TEZ/IVA ou avec l'IVA seul, montrant une réponse positive évocatrice d'une possible réponse clinique.

Les mutations non annotées sont mentionnées compte tenu des résultats observés *in vitro* sur cellules FRT, montrant une réponse positive évocatrice d'une possible réponse clinique.

Effets pharmacodynamiques

Effets sur le taux de chlorures dans la sueur

Dans l'étude 121-102 (ayant inclus des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation du gène *CFTR* prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou de la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des ions chlorures et

ne répondant pas aux autres modulateurs de la protéine CFTR (IVA et TEZ/IVA) *in vitro*, la différence de la variation absolue moyenne jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, entre le groupe D-IVA/TEZ/VNZ et le groupe IVA/TEZ/ELX, était de -8,4 mmol/l (IC à 95 % : -10,5 ; -6,3 ; $p < 0,0001$).

Dans l'étude 121-103 (ayant inclus des patients homozygotes pour la mutation *F508del*, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure [gating] ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR ou d'au moins une mutation répondant à l'IVA/TEZ/ELX sans mutation *F508del*), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale, entre le groupe D-IVA/TEZ/VNZ et le groupe IVA/TEZ/ELX, était de -2,8 mmol/l (IC à 95 % : -4,7 ; -0,9 ; $p = 0,0034$).

Dans l'étude 121-105, cohorte B1 (ayant inclus des patients âgés de 6 à moins de 12 ans porteurs d'au moins une mutation répondant à l'IVA/TEZ/ELX), la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -8,6 mmol/l (IC à 95 % : -11,0 ; -6,3).

Effets cardiovasculaires

Effet sur l'intervalle QT

À des expositions représentant jusqu'à 6 fois celles observées avec la dose maximale recommandée de VNZ et à des doses allant jusqu'à 3 fois les doses maximales recommandées de TEZ et de D-IVA, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT/QTc cliniquement significatif chez des volontaires sains.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du D-IVA/TEZ/VNZ chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus a été évaluée dans deux études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées contre IVA/TEZ/ELX (études 121-102 et 121-103). Le profil pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité du D-IVA/TEZ/VNZ chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans sont étayés par les données des études du D-IVA/TEZ/VNZ menées chez des patients âgés de 12 ans et plus (études 121-102 et 121-103) et par des données supplémentaires issues d'une étude de phase III en ouvert (étude 121-105, cohorte B1)

Études 121-102 et 121-103

L'étude 121-102 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre IVA/TEZ/ELX d'une durée de 52 semaines menée chez des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs sur le second allèle d'une mutation du gène *CFTR* prédictive de l'absence de synthèse de la protéine CFTR ou de la synthèse d'une protéine CFTR non fonctionnelle pour le transport des ions chlorures et ne répondant pas aux autres modulateurs de la protéine CFTR (IVA et TEZ/IVA) *in vitro*. Au total, 398 patients âgés de 12 ans et plus ont reçu un traitement par l'IVA/TEZ/ELX pendant une période de pré-inclusion de quatre semaines, puis ont été randomisés pour recevoir le D-IVA/TEZ/VNZ ou l'IVA/TEZ/ELX pendant la période de traitement de 52 semaines. L'âge moyen était de 30,8 ans (valeurs extrêmes : 12,2 ans à 71,6 ans ; 14,3 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans), 41 % des patients étaient de sexe féminin et 59 % de sexe masculin. Après la période de pré-inclusion de quatre semaines, la valeur initiale moyenne du VEMS était de 67,1 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 28,0 % à 108,6 %), le score initial moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 84,4 (valeurs extrêmes : 22,2 à 100) et la valeur initiale moyenne du taux de chlorures dans la sueur était de 53,9 mmol/l (valeurs extrêmes : 10,0 mmol/l à 113,5 mmol/l).

L'étude 121-103 était une étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre IVA/TEZ/ELX, d'une durée de 52 semaines menée chez des patients porteurs de l'un des génotypes suivants : homozygote pour la mutation *F508del*, hétérozygote pour la mutation *F508del* et avec une mutation d'anomalie de régulation du canal chlorure ou une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR, ou au moins une mutation répondant à l'IVA/TEZ/ELX sans mutation *F508del*. Au total, 573 patients

âgés de 12 ans et plus ont reçu un traitement par l'IVA/TEZ/ELX pendant une période de pré-inclusion de quatre semaines, puis ont été randomisés pour recevoir le D-IVA/TEZ/VNZ ou l'IVA/TEZ/ELX pendant la période de traitement de 52 semaines. L'âge moyen était de 33,7 ans (valeurs extrêmes : 12,2 ans à 71,2 ans ; 13,8 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans), 48,9 % des patients étaient de sexe féminin et 51,1 % de sexe masculin. Après la période de pré-inclusion de quatre semaines, la valeur initiale moyenne du VEMS était de 66,8 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 36,4 % à 112,5 %), le score initial moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 85,7 (valeurs extrêmes : 27,8 à 100) et la valeur initiale moyenne du taux de chlorures dans la sueur était de 42,8 mmol/l (valeurs extrêmes : 10,0 mmol/l à 113,3 mmol/l).

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal visait à établir la non-infériorité en termes de variation absolue moyenne du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Le principal critère d'évaluation secondaire visait à établir la supériorité en termes de variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale.

Voir le tableau 5 pour une synthèse des résultats sur les principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans les études 121-102 et 121-103.

Tableau 5 : Analyses des critères d'efficacité des études 121-102 et 121-103					
Analyse*	Statistique	Étude 121-102		Étude 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ ELX N = 289
Critère principal					
VEMS initial (en % de la valeur théorique)	Moyenne (ET)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (en % de la valeur théorique)	n	187	193	268	276
	Moyenne des MC (ES)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Différence de la moyenne des MC, IC à 95 %	0,2 (-0,7 ; 1,1)		0,2 (-0,5 ; 0,9)	
	Valeur <i>p</i> pour la non-infériorité (test unilatéral) [†]	< 0,0001		< 0,0001	
Principal critère secondaire					
Taux de chlorures dans la sueur initial (mmol/l)	Moyenne (ET)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Moyenne des MC (ES)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Différence de la moyenne des MC, IC à 95 %	-8,4 (-10,5 ; -6,3)		-2,8 (-4,7 ; -0,9)	
	Valeur <i>p</i> (test bilatéral)	< 0,0001		0,0034	

Tableau 5 : Analyses des critères d'efficacité des études 121-102 et 121-103					
Analyse*	Statistique	Étude 121-102		Étude 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ ELX N = 289
Autres critères secondaires[§]					
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 52	Nombre d'événements	67	90	86	79
	Taux annuel d'événements	0,32	0,42	0,29	0,26
	Différence entre les taux, IC à 95 %	-0,10 (-0,24 ; 0,04)		0,03 (-0,07 ; 0,13)	
Variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial (points)	n	186	192	268	270
	Moyenne des MC (ES)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	Différence de la moyenne des MC, IC à 95 %	2,3 (-0,6 ; 5,2)		-0,1 (-2,3 ; 2,1)	
VEMS = volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; IC : intervalle de confiance ; ET : écart-type ; ES : erreur standard ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> . Remarque : les analyses ont été effectuées sur la population complète d'analyse (FAS – <i>Full analysis set</i>). La population FAS était définie comme l'ensemble des patients randomisés porteurs d'une mutation éligible sur un allèle du gène <i>CFTR</i> et ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. * La période de pré-inclusion sous IVA/TEZ/ELX de quatre semaines était destinée à permettre d'établir les valeurs initiales sous traitement. † La marge de non-infériorité prédéfinie était de 3,0 %. § Sans ajustement pour multiplicité.					

Dans les études 121-102 et 121-103, les variations absolues moyennes du VEMS et du taux de chlorures dans la sueur observées à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Étude 121-105

L'étude 121-105 était une étude en ouvert menée chez des patients porteurs d'au moins une mutation répondant à l'IVA/TEZ/ELX. La cohorte B1 visait à évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du D-IVA/TEZ/VNZ chez 78 patients âgés de 6 à moins de 12 ans (l'âge moyen était de 9,1 ans [valeurs extrêmes : 6,2 ans à 12,0 ans], 43,6 % des patients étaient de sexe féminin, 56,4 % de sexe masculin) pendant une période de traitement de 24 semaines. Dans la cohorte B1, tous les patients recevaient l'IVA/TEZ/ELX lors de l'inclusion. La valeur initiale moyenne du VEMS sous IVA/TEZ/ELX était de 99,7 % de la valeur théorique (valeurs extrêmes : 29,3 % à 146,0 %), le score initial moyen du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 84,8 (valeurs extrêmes : 16,7 à 100) et la valeur initiale moyenne du taux de chlorures dans la sueur était de 40,4 mmol/l (valeurs extrêmes : 11,5 mmol/l à 109,5 mmol/l).

Dans l'étude 121-105 cohorte B1, l'objectif principal était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance. Les critères d'évaluation de l'efficacité étaient la variation absolue du VEMS, la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur, la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et le nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24.

Voir le tableau 6 pour une synthèse des résultats sur les critères d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 6 : Analyses des critères d'efficacité, étude 121-105 (cohorte B1)		
Analyse	Statistique	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Critères d'efficacité secondaires		
VEMS initial (en % de la valeur théorique)	Moyenne (ET)	99,7 (15,1)
Taux de chlorures dans la sueur initial	Moyenne (ET)	40,4 (20,9)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (%)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	0,0 (-2,0 ; 1,9)
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	-8,6 (-11,0 ; -6,3)
Variation absolue du score du domaine respiratoire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial (points)	Moyenne des MC (IC à 95 %)	3,9 (1,5 ; 6,3)
Nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24	Taux annuel d'événements	0,15
IC : intervalle de confiance ; VEMS : volume expiratoire maximum par seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique ; ET : écart-type ; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> .		

Population pédiatrique

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

5.1 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques du VNZ, du TEZ et du D-IVA sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Après le début de l'administration de D-IVA/TEZ/VNZ une fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes en 20 jours pour le VNZ, en 8 jours pour le TEZ et en 8 jours pour le D-IVA.

Après administration de D-IVA/TEZ/VNZ jusqu'à l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation d'après les ASC est d'environ 6,09 pour le VNZ, 1,92 pour le TEZ et 1,74 pour le D-IVA. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du D-IVA, du TEZ et du VNZ à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) du VNZ, du TEZ et du D-IVA à l'état d'équilibre chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus			
Dose	Substance active	C_{max} (mcg/ml)	ASC_{0-24h} (mcg·h/ml)
D-IVA 250 mg/TEZ 100 mg/VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
ET : écart-type ; C _{max} : concentration maximale observée ; ASC _{0-24h} : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre.			

Absorption

Le VNZ, le TEZ et le D-IVA sont absorbés avec des temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médians (valeurs extrêmes) d'environ 7,80 heures (3,70 à 11,9 heures), 1,60 heure (1,40 à 1,70 heure) et 3,7 heures (2,7 à 11,4 heures) respectivement.

L'exposition systémique (ASC) du VNZ augmente d'environ 4 à 6 fois après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'exposition systémique du D-IVA augmente d'environ 3 à 4 fois après administration avec un repas riche en graisses par rapport à l'administration à jeun, tandis que les aliments n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique du TEZ (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le taux de fixation du VNZ et du D-IVA aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine et à l'alpha-1 glycoprotéine acide, est supérieur à 99 %. Le taux de fixation du TEZ aux protéines plasmatiques, essentiellement à l'albumine, est d'environ 99 %.

Après administration orale de D-IVA/TEZ/VNZ, le volume apparent de distribution moyen (ET) du VNZ, du TEZ et du D-IVA était de respectivement 90,4 (31,3) litres, 123 (43,2) litres et 157 (47,3) litres. Ni le VNZ, ni le TEZ ni le D-IVA ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

Le VNZ est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Il n'y a pas de métabolites majeurs du VNZ en circulation.

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

Le D-IVA est métabolisé principalement par les CYP3A4/5 avec formation des deux métabolites majeurs circulants, M1-D-IVA et M6-D-IVA. L'activité de M1-D-IVA correspond à un cinquième environ de celle du D-IVA et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-D-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

Élimination

Après administration orale de D-IVA/TEZ/VNZ, la clairance apparente moyenne (ET) du VNZ, du TEZ et du D-IVA était respectivement de 1,18 (0,455) l/h, 0,937 (0,338) l/h et 6,52 (2,77) l/h. Après administration de l'association fixe D-IVA/TEZ/VNZ en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ET) du VNZ, du TEZ et du D-IVA sont respectivement d'environ 54,0 (10,1) heures, 92,4 (23,1) heures et 17,3 (2,67) heures. Selon une analyse pharmacocinétique de population, les demi-vies effectives moyennes (ET) du VNZ, du TEZ et du D-IVA après administration de l'association fixe D-IVA/TEZ/VNZ en comprimés chez des patients atteints de mucoviscidose sont respectivement d'environ 92,8 (30,2) heures, 22,5 (5,85) heures et 19,2 (8,71) heures.

Excrétion

Après administration orale de ¹⁴C-VNZ seul, la majorité de la dose radioactive (91,6 %) était éliminée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

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

Les données précliniques indiquent que la majorité du ^{14}C -D-IVA est excrétée dans les fèces. Les métabolites majeurs du D-IVA excrétés étaient M1-D-IVA et M6-D-IVA. Chez l'homme, l'excrétion du D-IVA devrait être comparable à celle de l'IVA, du fait de la structure similaire (isotopologue deutéré) et selon les données précliniques.

Après administration orale de ^{14}C -IVA seul, la majorité de la dose (87,8 %) était éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. L'excrétion urinaire de l'IVA et de ses métabolites était minimale (seuls 6,6 % de la dose d'IVA étaient retrouvés dans les urines).

Insuffisance hépatique

Le D-IVA/TEZ/VNZ n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C). Après administration d'une dose unique de D-IVA/TEZ/VNZ, l'exposition systémique totale du VNZ était inférieure d'environ 30 %, celle du TEZ était comparable et celle du D-IVA était inférieure de 20 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Insuffisance rénale

L'excrétion urinaire du VNZ, du TEZ et du D-IVA est négligeable (voir Élimination).

Le VNZ seul ou en association avec le TEZ et le D-IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale en phase terminale. Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition du VNZ semble comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 126, DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 2, DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 580, DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition du TEZ était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 172, DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 8, DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 637, DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition du D-IVA était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 132, DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 2, DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 577, DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²) (voir rubrique 4.2).

Groupe ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients blancs (N = 664) et des patients d'autres groupes ethniques (N = 44), le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique du VNZ. Les autres groupes ethniques étaient composés de 9 patients noirs ou afro-américains, de 7 patients asiatiques, de 7 patients d'origine multi-ethnique, de 2 patients amérindiens ou autochtones de l'Alaska, de 2 patients d'autres origines ethniques et de 17 patients pour lesquels les données relatives au groupe ethnique étaient manquantes.

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

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du D-IVA chez les patients blancs (N = 670) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 41). Les autres groupes ethniques étaient composés de 18 patients noirs ou afro-américains, de 2 patients asiatiques, de 3 patients d'origine multi-ethnique,

d'1 patient d'une autre origine ethnique et de 17 patients pour lesquels les données relatives au groupe ethnique étaient manquantes.

Sexe

Selon une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes des expositions systémiques du VNZ (433 patients de sexe masculin et 275 patientes), du TEZ et du D-IVA entre les patients de sexe masculin et féminin.

Sujets âgés

Deux patients âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans les études cliniques conduites avec le D-IVA/TEZ/VNZ. Ce nombre n'est pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Enfants et adolescents âgés de 6 à moins de 18 ans

Les expositions systémiques du VNZ, du TEZ et du D-IVA observées dans les études de phase III, déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées par tranche d'âge dans le tableau 8. Les expositions systémiques du VNZ, du TEZ et du D-IVA chez les patients âgés de 6 à moins de 18 ans sont comprises dans les valeurs observées chez les patients adultes.

Tranche d'âge	Poids	Dose	VNZ ASC _{0-24h} (mcg·h/ml)	TEZ ASC _{0-24h} (mcg·h/ml)	M1-TEZ ASC _{0-24h, ss} (mcg·h/ml)	D-IVA ASC _{0-24h} (mcg·h/ml)
6 à < 12 ans	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg une fois par jour/ TEZ 60 mg une fois par jour/ D-IVA 150 mg une fois par jour	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg une fois par jour/ TEZ 100 mg une fois par jour/ D-IVA 250 mg une fois par jour	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 à < 18 ans	– (N = 66)	VNZ 20 mg une fois par jour/ TEZ 100 mg une fois par jour/ D-IVA 250 mg une fois par jour	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 ans	– (N = 414)	VNZ 20 mg une fois par jour/ TEZ 100 mg une fois par jour/ D-IVA 250 mg une fois par jour	19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)

ET : écart type ; ASC_{0-24h} : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre.

5.3 Données de sécurité préclinique

Vanzacaftor

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

Fertilité et gestation

Le VNZ n'a pas été tératogène à la dose de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 40 mg/kg/jour chez le lapin (environ 30 fois et 22 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH] d'après l'ASC du VNZ).

Chez le rat, le VNZ n'a pas eu d'effets sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce à des doses orales allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour chez les mâles et 10 mg/kg/jour chez les femelles (environ 19 fois [chez les mâles] et 30 fois [chez les femelles] la DMRH d'après l'ASC du VNZ). Un passage transplacentaire du VNZ a été observé chez des rates gestantes.

Tezacaftor

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

Les études de toxicologie effectuées chez des rats juvéniles ayant reçu le tezacaftor pendant les jours 7 à 35 de la période postnatale ont montré une morbi-mortalité, même à doses faibles. Les effets étaient liés à la dose et généralement plus sévères lorsque l'administration de tezacaftor commençait en début de période postnatale. L'exposition chez le rat du jour 21 au jour 49 de la période postnatale n'a pas entraîné d'effet toxique à la dose la plus élevée, qui représentait environ deux fois l'exposition attendue chez l'homme. Le tezacaftor et son métabolite M1-TEZ sont des substrats de la glycoprotéine P. Chez les jeunes rats, l'activité plus faible de la glycoprotéine P dans le cerveau a résulté en des concentrations cérébrales plus élevées du tezacaftor et du M1-TEZ. Ces observations ne sont probablement pas pertinentes pour la population pédiatrique âgée de 6 ans et plus relevant de l'indication, dans la mesure où les niveaux d'expression de la glycoprotéine P sont équivalents à ceux observés chez les adultes.

Fertilité et gestation

Chez le rat, le TEZ n'a pas eu d'effets sur la fertilité ni sur le développement embryonnaire précoce à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour chez les mâles et 100 mg/kg/jour chez les femelles (environ 3 fois [chez les mâles] et 3 fois [chez les femelles] la DMRH d'après l'ASC du tezacaftor).

Deutivacaftor

Le D-IVA est un isotopologue deutéré de l'IVA, dont le profil de toxicité est extrapolé à partir de celui de l'IVA établi dans une étude de toxicologie de 13 semaines chez le rat. Il n'a pas été réalisé d'études de toxicologie supplémentaires avec le D-IVA, car les données de toxicité issues des études effectuées avec l'IVA sont considérées comme suffisantes pour établir le profil de toxicité du D-IVA.

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

Fertilité et gestation (IVA)

La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la fertilité était de 100 mg/kg/jour (8 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez le rat mâle et de 100 mg/kg/jour (5 fois la DMRH d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez la rate.

Dans l'étude sur le développement pré- et postnatal, l'IVA 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 correspond à un niveau d'exposition d'environ 5 fois l'exposition systémique de

l'IVA et de ses métabolites chez l'humain adulte à la DMRH. Un passage transplacentaire de l'IVA a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats ayant reçu du jour 7 au jour 35 de la période postnatale des doses d'IVA ≥ 10 mg/kg/jour (correspondant à 0,3 fois la DMRH selon l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites). Ces effets n'ont pas été constatés chez les fœtus nés de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits exposés à l'IVA dans une certaine mesure 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'IVA. La pertinence éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat impliquant l'administration concomitante de VNZ, de TEZ et de D-IVA 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

Croscarmellose sodique (E 468)
Hypromellose (E 464)
Succinate d'acétate d'hypromellose
Stéarate de magnésium (E 470b)
Cellulose microcristalline (E 460(i))
Laurilsulfate de sodium (E 487)

Pelliculage

Acide carminique (E 120)
Laque aluminique bleu brillant FCF (E 133)
Hydroxypropylcellulose (E 463)
Hypromellose (E 464)
Oxyde de fer rouge (E 172)
Talc (E 553b)
Dioxyde de titane (E 171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette composée d'un film en PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène) laminé sur un film en PVC (polychlorure de vinyle) et fermée par une pellicule en aluminium.

Présentations

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg comprimés pelliculés

Boîte de 56 comprimés d'Alyftrek (4 plaquettes contenant chacune 14 comprimés).

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg comprimés pelliculés

Boîte de 84 comprimés d'Alyftrek (4 plaquettes contenant chacune 21 comprimés).

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irlande
Tél. : +353 (0)1 761 7299

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

EU/1/25/1943/001
EU/1/25/1943/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation :

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 <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

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

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

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.

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

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

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) (VX24-121-107) : Afin de caractériser de façon plus approfondie l'efficacité et la sécurité de l'association deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation autre que de classe I du gène <i>CFTR</i> (<i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>), y compris les patients porteurs de deux mutations autres que <i>F508del</i> (par exemple <i>N1303K</i> , mutations d'un site d'épissage non canonique et mutations pour lesquelles la réponse est étayée par les données <i>in vitro</i> sur cellules FRT), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener conformément à un protocole approuvé une étude non interventionnelle fondée sur les données d'un registre de patients et en soumettre les résultats.	Rapport final : décembre 2030

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg of deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor et du vanzacaftor calcique dihydraté équivalent à 10 mg de vanzacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

56 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers.

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Prendre deux comprimés une fois par jour.

Ouvrir

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irlande

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

EU/1/25/1943/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor et du vanzacaftor calcique dihydraté équivalant à 4 mg de vanzacaftor.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers.

Prendre les comprimés avec un repas riche en graisses.

Prendre trois comprimés une fois par jour.

Ouvrir

Insérer la languette ci-dessous pour refermer

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

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

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
Dublin 9, D09 T665
Irlande

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

EU/1/25/1943/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg
comprimés
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Lu
Ma
Me
Je
Ve
Sa
Di

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

1. Qu'est-ce qu'Alyftrek et dans quels cas est-il utilisé

Alyftrek est un comprimé qui contient trois substances actives : le deutivacaftor, le tezacaftor et le vanzacaftor.

Alyftrek est utilisé **chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation** du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) répondant au traitement par Alyftrek. La mucoviscidose est une maladie héréditaire dans laquelle les poumons et l'appareil digestif sont obstrués par un mucus épais et collant. Alyftrek est destiné à être un traitement au long cours.

Alyftrek agit sur une protéine appelée CFTR. Cette protéine est défectueuse chez les personnes atteintes de mucoviscidose lorsqu'elles sont porteuses d'une mutation du gène *CFTR*. Le vanzacaftor et le tezacaftor augmentent la quantité de protéines CFTR présentes à la surface cellulaire, tandis que le deutivacaftor permet à la protéine de mieux fonctionner.

Alyftrek vous aide à respirer en améliorant votre fonction pulmonaire. Vous pourrez également remarquer que vous n'êtes plus malade aussi souvent ou qu'il vous est plus facile de prendre du poids

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

Ne prenez jamais Alyftrek

- **Si vous êtes allergique** au deutivacaftor, au tezacaftor, au vanzacaftor 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

- **Une atteinte hépatique et une dégradation de la fonction hépatique ont été observées chez certains patients ayant ou non une maladie du foie** et étant traités par l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor un médicament contenant des substances actives identiques ou similaires à celles d'Alyftrek. La dégradation de la fonction hépatique peut être grave et il peut s'avérer nécessaire de réaliser une greffe de foie.

- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie du foie** ou si vous en avez eu une dans le passé.

Avant et pendant le traitement par Alyftrek, votre médecin fera pratiquer certaines **analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement de votre foie**, en particulier si vos analyses de sang avaient montré des taux élevés des enzymes hépatiques dans le passé. Les augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose et chez les patients traités par Alyftrek.

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

- Des cas de dépression et d'anxiété ont été rapportés chez des patients traités par Alyftrek. Des cas de modifications du comportement et d'anxiété ont été rapportés chez certains patients traités par l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor un médicament contenant des substances actives identiques ou similaires à celles d'Alyftrek. **Consultez immédiatement votre médecin si vous (ou la personne qui prend ce médicament) présentez l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression ou d'autres troubles psychiatriques** : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide, troubles du sommeil et/ou comportement anormal (voir rubrique 4).
- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez une maladie des reins** ou si vous en avez eu une dans le passé.
- **Si vous êtes porteur/porteuse de deux mutations de classe I** (mutations connues pour ne pas produire de protéine CFTR), vous ne devez pas prendre Alyftrek car vous ne devriez pas répondre efficacement à ce médicament.
- **Adressez-vous à votre médecin** avant le début du traitement par Alyftrek si vous avez reçu **une greffe d'organe**.
- **Adressez-vous à votre médecin si vous avez pris auparavant un autre médicament contenant le tezacaftor ou l'ivacaftor et que vous avez arrêté le traitement temporairement ou définitivement en raison d'effets indésirables**. Votre médecin pourra souhaiter vous voir plus souvent.
- **Adressez-vous à votre médecin** si vous utilisez une contraception hormonale, par exemple la pilule contraceptive. Cela peut impliquer que vous soyez plus susceptible de présenter une éruption cutanée pendant le traitement par Alyftrek. En cas d'apparition d'une éruption cutanée pendant le traitement par Alyftrek, adressez-vous à votre médecin.
- **Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques** avant et pendant le traitement par Alyftrek. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant l'ivacaftor, qui est similaire au deutivacaftor, l'une des substances actives contenues dans Alyftrek.

Enfants de moins de 6 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans car on ne sait pas si Alyftrek est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Alyftrek

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

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

Alyftrek avec des aliments et boissons

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables d'Alyftrek 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** : votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.
- **Allaitement** : le tezacaftor a été détecté chez des nourrissons allaités. Il n'existe pas suffisamment de données pour permettre de déterminer si le vanzacaftor ou le deutivacaftor sont excrétés dans le lait maternel. Cependant, l'ivacaftor a été détecté chez des nourrissons allaités. Votre médecin prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous afin de vous aider à décider d'arrêter d'allaiter ou d'arrêter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Alyftrek 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).

Alyftrek contient du sodium

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

3. Comment prendre Alyftrek

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

Alyftrek est présenté en deux dosages. Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

Dose recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus :

Poids corporel	Dose quotidienne	Dosage du comprimé
Moins de 40 kg	Trois comprimés ronds une fois par jour	deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
40 kg et plus	Deux comprimés oblongs une fois par jour	deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

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

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

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

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

Prenez les comprimés à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés sont pris par voie orale.

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, ce médicament n'est pas recommandé, mais votre médecin déterminera si son utilisation est appropriée pour vous.

Si vous avez des problèmes hépatiques sévères, vous ne devez pas prendre ce médicament. Voir également *Avertissements et précautions* à la rubrique 2.

Si vous avez pris plus d'Alyftrek 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 Alyftrek

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

- **Si un délai de moins de 6 heures** s'est écoulé depuis le moment où vous auriez dû prendre la dose oubliée, prenez les comprimés oubliés dès que possible. Prenez ensuite la dose suivante à l'heure habituelle.
- **Si un délai de plus de 6 heures** s'est écoulé, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.

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

Si vous arrêtez de prendre Alyftrek

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

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves

Signes possibles de problèmes hépatiques

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

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

Dépression. Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.

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

Autres effets indésirables

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

- augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signes d'atteinte du foie) ;
- maux de tête ;
- diarrhée ;
- douleurs abdominales ;
- sensation de nez bouché (congestion nasale) ;
- infection des voies respiratoires supérieures (nez et gorge) ;
- grippe ;
- rougeur ou douleur dans la gorge (douleur oropharyngée) ;
- sensations vertigineuses ;
- présence de bactéries dans les expectorations.

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

- dépression ;
- rash (éruption cutanée) ;
- augmentation du taux de créatine kinase (signe d'atteinte du tissu musculaire) montrée par les analyses de sang ;
- anxiété ;
- nez qui coule (rhinite) ;
- douleur dans l'oreille ;
- gêne dans l'oreille ;
- rougeur dans la gorge (érythème pharyngé) ;

- tintements ou sifflements dans les oreilles (acouphènes) ;
- augmentation du flux sanguin vers le tympan pouvant provoquer une rougeur et une inflammation (hyperémie du tympan) ;
- problèmes de nerfs dans l'oreille interne pouvant provoquer des troubles de l'audition et de l'équilibre (trouble vestibulaire) ;
- problèmes de sinus (congestion des sinus) ;
- nausées (envie de vomir) ;
- grosseur dans le sein (masse dans le sein).

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

- inflammation du sein ;
- oreille bouchée (congestion de l'oreille) ;
- hypertrophie des seins chez les hommes (gynécomastie) ;
- affection des mamelons ;
- douleur au niveau des mamelons.

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 Alyftrek

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte 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 Alyftrek

- Les substances actives sont le deutivacaftor, le tezacaftor et le vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de deutivacaftor, 20 mg de tezacaftor et du vanzacaftor calcique dihydraté équivalant à 4 mg de vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 125 mg of deutivacaftor, 50 mg de tezacaftor et] du vanzacaftor calcique dihydraté équivalant à 10 mg de vanzacaftor.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : croscarmellose sodique (E 468), hypromellose (E 464), succinate d'acétate d'hypromellose, stéarate de magnésium (E 470b), cellulose microcristalline (E 460(i)) et laurilsulfate de sodium (E 487).
- Pelliculage : acide carminique (E 120), laque aluminique bleu brillant FCF (E 133), hydroxypropylcellulose (E 463), hypromellose (E 464), oxyde de fer rouge (E 172), talc (E 553b) et dioxyde de titane (E 171).

Voir la fin de la rubrique 2 pour des informations importantes à propos des composants d'Alyftrek.

Comment se présente Alyftrek et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés d'Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg sont des comprimés ronds de couleur mauve portant la mention « V4 » gravée en creux sur une face et unis sur l'autre face.

Les comprimés pelliculés d'Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg sont des comprimés oblongs de couleur mauve portant la mention « V10 » gravée en creux sur une face et unis sur l'autre face.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent
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

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

België/Belgique/Belgien България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Tηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

Italia

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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