

## NOTICE : INFORMATION DU PATIENT

**Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet**  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**

Veuillez lire attentivement cette notice avant que votre enfant prenne ce médicament, car elle contient des informations importantes pour lui.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, interrogez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien.
- Vous pouvez également déclarer vous-même cet effet indésirable.

### Que contient cette notice ?

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

### 1. QU'EST-CE QUE KAFTRIO ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE

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

Kaftrio contient trois substances actives : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor qui sont des modulateurs de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*).

Ces substances agissent au niveau de la protéine CFTR qui est une protéine qui forme un canal à la surface cellulaire et qui permet le transport de particules telles que les ions chlorures à l'intérieur de la cellule et en dehors de la cellule.

Des mutations du gène *CFTR* entraînent la fabrication d'une protéine CFTR défectueuse chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Il en résulte une diminution du transport des ions chlorures au niveau des cellules de l'organisme. Les modulateurs de la protéine CFTR (l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor) aide à restaurer la fonction normale de la protéine CFTR.

Dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce, Kaftrio granulés, pris avec un autre médicament en granulés contenant de l'ivacaftor seul (Kalydeco), est indiqué chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*.

Kaftrio est pris habituellement avec un autre médicament contenant de l'ivacaftor seul (Kalydeco) sauf dans certaines situations particulières qui seront déterminées par le médecin.

Par son action, Kaftrio aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner afin d'améliorer la respiration de votre enfant atteint de mucoviscidose. Vous pourrez également remarquer que votre enfant n'est plus malade aussi souvent ou qu'il lui est plus facile de prendre du poids.

## 2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT QUE VOTRE ENFANT PRENNE KAFTRIO

### Ne donnez jamais Kaftrio à votre enfant :

- s'il est allergique à l'ivacaftor, au tezacaftor, à l'elexacaftor ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Si c'est le cas, adressez-vous au médecin de votre enfant, et ne donnez pas ce médicament à votre enfant.

### Avertissements et précautions

#### • **Fonction hépatique :**

En cas de fonction hépatique anormale, le médecin de votre enfant pourra juger nécessaire d'adapter la dose du traitement.

Avant et pendant le traitement par Kaftrio, le médecin de votre enfant fera pratiquer certaines analyses de sang pour vérifier le bon fonctionnement du foie de votre enfant.

Les taux sanguins d'enzymes hépatiques (transaminases) peuvent augmenter et être à l'origine de problèmes hépatiques chez les patients traités par Kaftrio.

Informez immédiatement le médecin si votre enfant présente des symptômes évocateurs de l'apparition d'un problème hépatique pendant le traitement tels que :

- douleur ou gêne dans la partie haute et droite de l'estomac (abdomen),
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux,
- perte de l'appétit,
- nausées ou vomissements,
- urines foncées.

- Des précautions peuvent être nécessaires en cas de fonction rénale anormale. Parlez-en avec votre médecin.
- Des cas de dépression (incluant des idées ou comportements suicidaires) apparaissant en général dans les 3 premiers mois de traitement ont été rapportés chez des patients traités avec Kaftrio associé à ivacaftor. Consultez immédiatement le médecin si votre enfant présente l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression: humeur triste ou modification inexplicable de l'humeur et du comportement, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide .
- Le médecin de votre enfant pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par Kaftrio. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients ayant reçu une greffe d'organe.

### Enfants de moins de 2 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans car on ne sait pas si Kaftrio est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

### Autres médicaments et Kaftrio

Informez le médecin de votre enfant ou votre pharmacien si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kaftrio agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez le médecin si votre enfant prend l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Le médecin pourra dans ce cas décider d'ajuster la dose du traitement et il déterminera si des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

- Médicaments antifongiques (utilisés dans le traitement des infections fongiques ou mycoses), par exemple fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ;
- Antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine et télithromycine ;
- Antiépileptiques (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou des convulsions), par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ;
- Médicaments à base de plantes, par exemple millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- Immunosuppresseurs (utilisés après une greffe d'organe), par exemple ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus ;

- Médicaments cardiotoniques (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques), par exemple digoxine ;
- Anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), par exemple warfarine ;
- Antidiabétiques, par exemple glimépiride, glipizide, glibenclamide, natéglinide et répaglinide ;
- Médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang, par exemple pitavastatine et rosuvastatine ;
- Médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle, par exemple vérapamil.

#### **Kafrio avec des aliments et boissons**

Évitez de donner à votre enfant des aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kafrio en augmentant la quantité du médicament dans l'organisme de votre enfant.

#### **Grossesse et allaitement (à titre d'information sur le médicament)**

- Grossesse : il peut être préférable d'éviter d'utiliser ce médicament pendant la grossesse.
- Allaitement : l'ivacaftor et le tezacaftor sont excrétés dans le lait maternel. La décision d'arrêter d'allaiter ou bien d'arrêter le traitement en cas d'allaitement sera prise en concertation avec le médecin.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Kafrio peut provoquer des sensations vertigineuses. Votre enfant ne doit pas faire de la bicyclette ni effectuer d'autres activités nécessitant son équilibre et toute son attention s'il/si elle ressent des sensations vertigineuses.

#### **Kafrio granulés contient du lactose et du sodium**

Lactose : si le médecin de votre enfant vous a informé(e) que votre enfant présente une intolérance à certains sucres (lactose, galactose), contactez-le avant que votre enfant prenne ce médicament.

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

### **3. COMMENT PRENDRE KAFTRIO**

Veillez à toujours donner ce médicament à votre enfant en suivant exactement les indications de son médecin. Vérifiez auprès de son médecin en cas de doute.

Le médecin de votre enfant déterminera la dose qui convient à votre enfant.

En général, Kafrio est pris avec un médicament contenant de l'ivacaftor seul.

<b>Doses recommandées chez les patients âgés de 2 à moins de 6 ans</b>			
<b>Âge</b>	<b>Poids corporel</b>	<b>Dose du matin</b>	<b>Dose du soir</b>
2 à moins de 6 ans	< 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 59,5 mg granulés
	≥ 14 kg	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés	Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés

Votre enfant doit prendre les doses du matin et du soir régulièrement à 12 heures d'intervalle environ.

Les granulés sont pris par voie orale.  
Chaque sachet est à usage unique.

Préparation des granulés de Kafrio :

- Tenir le sachet de granulés avec le trait de coupe vers le haut.
- Agiter doucement le sachet pour que les granulés de Kafrio se déposent au fond du sachet.
- Ouvrir le sachet en le déchirant ou en le découpant le long du trait de coupe.
- Verser délicatement tout le contenu du sachet dans un petit récipient (par exemple un bol) contenant 5 ml d'aliment semi-liquide ou de liquide.
  - L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure.

- Les aliments semi-liquides ou les liquides sont par exemple : compotes de fruits, yaourt aromatisé ou gâteau de riz et lait ou jus de fruit.
- Mélanger les granulés de Kaftrio avec l'aliment ou le liquide.

Une fois le médicament mélangé, il doit être immédiatement administré à votre enfant. Si cela n'est pas possible, il devra être administré au plus tard dans l'heure suivant la réalisation du mélange. Il convient de bien s'assurer que le mélange est ingéré immédiatement et en totalité. Ne pas conserver les granulés une fois mélangés.

Les doses de Kaftrio et d'ivacaftor doivent être prises avec des aliments contenant des graisses. Un repas ou une collation riche en graisses doivent être pris immédiatement avant ou après le médicament. 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 de donner à votre enfant des aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kaftrio. Voir *Kaftrio avec des aliments et boissons* à la rubrique 2 ci-dessus.

Votre enfant doit continuer à utiliser tous ses autres médicaments, sauf si son médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Si votre enfant a des problèmes hépatiques modérés ou sévères, son médecin pourra réduire la dose de ses médicaments ou décider d'arrêter le traitement par Kaftrio. Voir également *Avertissements et précautions* à la rubrique 2.

#### **Si votre enfant a pris plus de Kaftrio qu'il/elle n'aurait dû**

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

#### **Si vous oubliez de donner Kaftrio à votre enfant**

Si vous avez oublié de donner une dose à votre enfant, calculez le délai écoulé depuis le moment où il/elle aurait dû prendre la dose oubliée.

- Si un délai de moins de 6 heures s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin où du soir, donnez la dose oubliée dès que possible à votre enfant. Donnez ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.
- Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé :
  - si vous avez oublié de donner une dose du matin de Kaftrio, donnez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne donnez pas la dose du soir d'ivacaftor. Donnez la dose de Kaftrio du matin suivante à l'heure habituelle.

ou

- si vous avez oublié de donner une dose du soir de d'ivacaftor, ne donnez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et donnez la dose du matin de Kaftrio à l'heure habituelle.

Ne donnez pas de dose double à votre enfant pour compenser la dose que vous avez oubliée.

Ne donnez pas les doses de Kaftrio et d'ivacaftor en même temps

#### **Si vous arrêtez de donner Kaftrio à votre enfant**

Vous devez donner Kaftrio à votre enfant aussi longtemps que son médecin le recommande. N'arrêtez pas ou ne modifiez pas ce traitement sans l'avis de son médecin.

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

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

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

### **Effets indésirables graves**

. Atteinte hépatique et dégradation de la fonction hépatique chez les patients présentant une maladie hépatique sévère. La dégradation de la fonction hépatique peut être grave et, dans de rares cas, il peut s'avérer nécessaire de réaliser une greffe de foie.

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

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

Informez immédiatement le médecin de votre enfant si votre enfant présente l'un de ces symptômes pendant le traitement.

Dépression : des cas de dépression sévères ont été rapportés chez les patients adultes ou adolescents traités par l'association Kaftrio et ivacaftor. Les signes comprennent : humeur triste ou modification de l'humeur, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel. Voir rubrique 2 ci-dessus.

### **Effets indésirables observés avec Kaftrio :**

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

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

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

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

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

- inflammation et/ou, douleur au niveau des seins ou des mamelons ;
- gonflement des seins chez les garçons,
- augmentations de la pression artérielle ;
- respiration sifflante ;
- sensation d'oreille bouchée (congestion de l'oreille).

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte du foie (atteinte hépatique),

- augmentation du taux de bilirubine (montrée par les analyses de sang effectuées pour un bilan hépatique).

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

Les effets indésirables rapportés chez les enfants et adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes. Cependant, des augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques sont observées plus fréquemment chez les jeunes enfants.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. COMMENT CONSERVER KAFTRIO**

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

## **6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**

### **Ce que contient Kaftrio**

- Les substances actives sont l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor.

#### Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés

Chaque sachet contient 60 mg d'ivacaftor, 40 mg de tezacaftor et 80 mg d'elexacaftor.

#### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés

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

- Les autres composants sont : dioxyde de silice colloïdale, croscarmellose sodique, hypromellose, succinate d'acétate d'hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, mannitol, laurilsulfate de sodium et sacralose.

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

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

Les granulés de Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg sont des granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé conditionnés dans un sachet scellé.

Les granulés de Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg sont des granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé conditionnés dans un sachet scellé.

Kaftrio est disponible en boîte de 28 sachets (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 7 sachets).

### **Titulaire de l'Autorisation d'accès précoce**

Vertex Pharmaceuticals (France) SAS  
34-36 rue Guersant  
75017 Paris  
France  
Tél. : +33 (0)1 78 42 10 00

### **Exploitant de l'Autorisation d'accès précoce**

Vertex Pharmaceuticals (France) SAS  
34-36 rue Guersant  
75017 Paris  
France

### **Fabricant**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**