

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachet
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulés en sachets

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

Excipient à effet notoire

Chaque sachet contient 188,6 mg de lactose monohydraté.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulés en sachets

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

Excipient à effet notoire

Chaque sachet contient 235,7 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

Granulés édulcorés non aromatisés de couleur blanche à blanc cassé mesurant environ 2 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Kaftrio granulés est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des enfants atteints de mucoviscidose âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

4.2. Posologie et mode d'administration

La prescription de Kaftrio est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose.

Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement pour confirmer la présence d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (voir rubrique 4.1).

Posologie

Âge	Poids corporel	Dose du matin	Dose du soir
2 ans 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

Les doses du matin et du soir doivent être prises régulièrement à environ 12 heures d'intervalle avec un repas ou une collation riche en graisses (voir rubrique Mode d'administration).

Oubli d'une prise

S'il s'est écoulé moins de 6 heures depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient doit prendre la dose dès que possible et prendre ensuite la dose suivante au moment habituel.

Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé depuis :

- l'heure de prise de la dose du matin (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) oubliée, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible et ne doit pas prendre la dose (ivacaftor) du soir. La dose suivante du matin (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) doit être prise à l'heure habituelle ;
ou
- l'heure de prise de la dose du soir (ivacaftor) oubliée, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée. La dose suivante du matin (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) doit être prise à l'heure habituelle.

Les doses de médicament du matin et du soir ne doivent pas être prises en même temps.

Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A (par exemple fluconazole, érythromycine, vérapamil) ou avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télithromycine et clarithromycine), la posologie doit être réduite selon les recommandations conformément au tableau ci-dessous (voir également rubriques 4.4 et 4.5).

Tableau 2. Schéma posologique en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A

Age	Poids corporel	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
2 à moins de 6 ans	< 14 kg	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés le matin le premier jour. - un sachet d'ivacaftor 59.5 mg granulés le lendemain matin. <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>	<p>Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés le matin deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle environ.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>
2 à moins de 6 ans	≥ 14 kg	<p>En alternance un jour sur deux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés le matin le premier jour. • Un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés le lendemain matin. <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>	<p>Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés le matin deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle environ.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh de classe A).

Insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B) : voir tableau ci-dessous

Il n'a pas été mené d'études avec Kaftrio chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, mais une exposition systémique plus élevée que chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée est attendue. Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par Kaftrio.

(Voir rubriques 4.4. 4.8. et 5.2)

Tableau 3 : Schéma posologique chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère

Age	Poids corporel	modérée (Child-Pugh de classe B)	sévère (Child-Pugh de classe C)
2 ans à moins de 6 ans	< 14 kg	<p>Utilisation non recommandée. Le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et seulement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, le traitement doit être administré avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jours 1 à 3 : un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés le matin chaque jour le matin • Jour 4 : pas de prise • Jours 5 et 6 : un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 60 mg/40 mg/80 mg granulés la matin chaque jour le matin • Jour 7 : pas de prise 	Ne doit pas être utilisé.

		<p>Le schéma posologique ci-dessus sera répété chaque semaine.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>	
<p>2 ans à moins de 6 ans,</p>	<p>≥ 14 kg</p>	<p>Utilisation non recommandée.</p> <p>Le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et seulement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, le traitement doit être administré avec précaution à une dose réduite, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jours 1 à 3 : un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés chaque jour le matin • Jour 4 : pas de prise • Jours 5 et 6 : un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg granulés chaque jour le matin • Jour 7 : pas de prise <p>Ce schéma posologique ci-dessus sera répété chaque semaine.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>	<p>Ne doit pas être utilisé.</p>

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. La prudence est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kafrio en association avec l'ivacaftor n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet est à usage unique.

Le contenu de chaque sachet de granulés sera mélangé avec 5 mL d'aliment semi-liquide ou de liquide adapté à l'âge (par exemple les compotes de fruits, les purées de légumes, les yaourts, l'eau, le lait ou les jus de fruits) et ingéré immédiatement. L'aliment ou le liquide servant à la préparation du mélange doit être à température ambiante ou inférieure. Si le mélange n'est pas consommé immédiatement, il reste stable pendant une heure et doit donc être ingéré dans ce délai.

Kafrio doit être administré immédiatement avant ou après un repas ou une collation riche en graisses tels que, 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 par Kafrio (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

Les mises en garde et précautions d'emploi ci-après sont issues des connaissances acquises chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Chez un patient adulte présentant une cirrhose et une hypertension portale, une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation a été rapportée lors du traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) en association avec l'ivacaftor (IVA). L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA 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. S'il est utilisé, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Des augmentations modérées des transaminases hépatiques sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Des cas d'augmentations des transaminases, parfois accompagnées d'élévations de la bilirubine totale, ont été rapportés chez les patients traités par Kaftrio. Par conséquent, un dosage des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine totale est recommandé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Kaftrio, tous les 3 mois durant la première année de traitement, puis au moins une fois par an. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases. 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 traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par l'IVA/TEZ/ELX (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

L'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, l'IVA/TEZ/ELX doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'existe pas de données avec l'association l'IVA/TEZ/ELX et IVA chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. La prudence est recommandée dans cette population (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Dépression:

Des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide) survenant en général dans les 3 mois suivant l'initiation du traitement et chez des patients de plus de 6 ans ayant des antécédents de troubles psychiatriques, ont été rapportés chez des patients traités avec IVA/TEZ/ELX. Une amélioration des symptômes était décrite dans certains cas après réduction de la dose ou arrêt du traitement. Les proches et soignants des enfants doivent être informés de la nécessité d'être attentif à une éventuelle apparition de trouble de l'humeur inexplicquée ou de comportement anormal chez les enfants et de consulter le médecin immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

Patients greffés

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'a pas été étudié chez les patients atteints de mucoviscidose ayant reçu une greffe d'organe. Par conséquent, l'utilisation chez les patients greffés n'est pas recommandée. Voir la rubrique 4.5 pour les interactions avec les immunosuppresseurs couramment utilisés (exemple : ciclosporine, tacrolimus, ..) .

Rashs cutanés

L'incidence des rashs était plus élevée chez les patients de sexe féminin 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 liée avec l'IVA/TEZ/ELX ne peut être exclu mais ils sont également décrits chez les jeunes enfants. Voir rubrique 4.8.

Interactions avec d'autres médicaments

Inducteurs du CYP3A

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition systémique de l'IVA et devrait diminuer les expositions systémiques de l'ELX et du TEZ, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA. Par conséquent, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants 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 de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. La posologie de l'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA doit être adaptée en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A (voir rubriques 4.2. et 4.5.).

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin non congénitales ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant l'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. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3.).

Excipients à effet notoire :

Lactose

Kaftrio granulés contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par sachet, 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 de l'ELX, du TEZ et/ou de l'IVA

Inducteurs du CYP3A

L'ELX, le TEZ et l'IVA sont des substrats du CYP3A (l'IVA est un substrat de forte affinité du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A peut diminuer les expositions systémiques et donc entraîner une diminution de l'efficacité de l'IVA/TEZ/ELX. L'administration concomitante d'IVA et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué significativement de 89 % l'aire sous la courbe (ASC) de l'IVA. Une diminution significative de l'exposition systémique de l'ELX et du TEZ est également attendue en cas d'administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A. Par conséquent, l'association avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Les inducteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

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

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté de 2,8 fois l'ASC de l'ELX et de 4 à 4,5 fois l'ASC du TEZ. L'administration concomitante d'itraconazole ou de kétoconazole a augmenté de respectivement 15,6 fois et 8,5 fois l'ASC de l'IVA. La dose d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA doit être réduite en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir Rubriques 4.2 et 4.4).

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple :

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

Des modèles de simulations ont indiqué que l'administration concomitante avec le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil, des inhibiteurs modérés du CYP3A, peut augmenter d'environ 1,9 à 2,3 fois l'ASC de l'ELX et du TEZ. L'administration concomitante de fluconazole a augmenté de 2,9 fois l'ASC de l'IVA. La posologie d'IVA/TEZ/ELX et de l'IVA 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.

L'administration concomitante avec du jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'ELX, du TEZ et de l'IVA. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par l'IVA/TEZ/ELX et l'IVA (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles avec les transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'ELX est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp (glycoprotéine P) et BCRP (protéine de résistance du cancer du sein), mais pas d'OATP1B1 et d'OATP1B3. L'exposition systémique de l'ELX ne devrait pas être significativement modifiée par l'administration concomitante d'inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP en raison de la perméabilité intrinsèque élevée de l'ELX et de la faible probabilité de son élimination sous forme inchangée.

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

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

Médicaments affectés par l'ELX, le TEZ et/ou l'IVA

Substrats du CYP2C9

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

Interactions potentielles avec les transporteurs

L'administration concomitante d'IVA ou de 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 ; ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'IVA. L'administration d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA 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.

L'ELX et M23-ELX inhibent la captation par OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'association TEZ/IVA a augmenté d'1,2 fois l'ASC de la pitavastatine, un substrat d'OATP1B1. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de ces transporteurs tels que les statines, le glibenclamide, le natéglinide et le répaglinide. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec des substrats d'OATP1B1 et d'OATP1B3. La bilirubine est un substrat d'OATP1B1 et d'OATP1B3. Dans l'étude 445-102, de légères augmentations du taux moyen de bilirubine totale ont été observées (variation allant jusqu'à 4,0 µmol/L par rapport à la valeur initiale). Cette observation concorde avec l'inhibition des transporteurs de la bilirubine OATP1B1 et OATP1B3 par l'ELX et M23-ELX *in vitro*.

L'ELX et l'IVA sont des inhibiteurs de la BCRP. L'administration concomitante d'IVA/TEZ/ELX et d'IVA peut augmenter les expositions systémiques des médicaments qui sont des substrats de la BCRP tels

que la rosuvastatine. Une surveillance est préconisée en cas d'utilisation concomitante avec des substrats de la BCRP.

Contraceptifs hormonaux

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a été étudié avec l'éthinylestradiol/lévonorgestrel et il n'a pas été mis en évidence d'effet cliniquement pertinent sur les expositions systémiques du contraceptif oral. L'IVA/TEZ/ELX et l'IVA ne devraient 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 (à titre d'information sur le médicament)

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de l'ELX, du TEZ ou de l'IVA chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de l'IVA/TEZ/ELX pendant la grossesse.

Allaitement

Des données limitées ont montré que l'IVA et le TEZ sont excrétés dans le lait maternel humain. 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 l'IVA/TEZ/ELX en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sur la fertilité humaine. Le TEZ n'a pas eu d'effets sur la fertilité et les indices des performances de reproduction chez des rats mâles et femelles aux expositions systémiques cliniquement pertinentes. Chez le rat, l'ELX et l'IVA ont eu un effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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

L'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients recevant l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le TEZ/IVA en association avec l'IVA ainsi que l'IVA (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

Données issues de l'expérience acquise chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents présentés chez les patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA étaient : céphalées (17,3 %), diarrhée (12,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (11,9 %) et augmentation des aminotransférases (10,9%).

Des effets indésirables graves à type de rash ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus traités par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables observés avec l'IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA, avec le TEZ/IVA associé à l'IVA et avec l'IVA en monothérapie sur l'ensemble de la population traitée. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA et fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables		
Classe de système d'organes MedDRA	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite	Très fréquent
	Rhinite, grippe	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Fréquent
Troubles psychiatriques	Dépression	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses	Très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire	Fréquent
	Congestion auriculaire	Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée, congestion nasale	Très fréquent
	Rhinorrhée, congestion des sinus, érythème pharyngé, respiration anormale	Fréquent
	Sibilances	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, douleur abdominale	Très fréquent
	Nausées, douleur abdominale haute, flatulences	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentations des transaminases	Très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Fréquent
	Atteinte hépatique [†]	Fréquence indéterminée
	Augmentations de la bilirubine totale [†]	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash	Très fréquent
	Acné, prurit	Fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	Fréquent
	Inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon	Peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	Très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine	Fréquent
	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent

[†] Atteinte hépatique (augmentations de l'ALAT, de l'ASAT et de la bilirubine totale) rapportée dans le cadre des données de pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA. Cela incluait également un cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale préexistantes. La fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

Description de certains effets indésirables dans les études conduites chez les patients de plus de 6 ans porteurs de la mutation F508del

Élévations des transaminases

Dans l'étude 445-102 incluant des enfants de 6 à 11 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était respectivement de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,0 % chez les patients recevant le placebo.

Des cas d'arrêt du traitement en raison d'augmentations des transaminases ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

Rash cutanés

Dans l'étude 445-102 incluant des enfants de 6 à 11 ans, l'incidence des rashes (avec ou sans prurit) était de 10,9 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 6,5 % chez les patients recevant le placebo. Les rashes étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence en fonction du sexe était de 5,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patientes dans le groupe traité par l'IVA/TEZ/ELX et de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et 8,3 % chez les patientes recevant le placebo. Chez les patientes traitées par l'IVA/TEZ/ELX, l'incidence des rashes était de 20,5 % chez celles qui prenaient un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez celles qui n'en prenaient pas (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatine kinase

Dans l'étude 445-102 incluant des enfants de 6 à 11 ans, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase > 5 x LSN était de 10,4 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatine kinase observées étaient généralement transitoires et asymptomatiques et précédées d'une activité physique dans de nombreux cas. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation de la créatine kinase.

Augmentation de la pression artérielle

Dans l'étude 445-102 incluant des enfants de 6 à 11 ans, l'augmentation maximale de la pression artérielle systolique et diastolique moyenne par rapport aux valeurs initiales était de respectivement 3,5 mmHg et 1,9 mmHg chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX (valeurs initiales : PAS 113 mmHg et PAD 69 mmHg) et de respectivement 0,9 mmHg et 0,5 mmHg chez les patients recevant le placebo (valeurs initiales : PAS 114 mmHg et PAD 70 mmHg).

Les pourcentages de patients ayant eu une pression artérielle systolique > 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique > 90 mmHg à deux reprises au moins étaient respectivement de 5,0 % et 3,0 % chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX contre 3,5 % et 3,5 % chez les patients recevant le placebo.

Populations particulières

À l'exception des différences entre les sexes concernant l'incidence des rashes cutanés, le profil d'effets indésirables de l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA était généralement similaire dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans les analyses en fonction de l'âge, de la valeur initiale du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique ou de la région géographique.

Population pédiatrique

Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104 et 106 et 111 ont été évaluées chez 228 patients âgés de 2 à moins de 18 ans. En général, le profil de sécurité chez les enfants est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 x LSN était respectivement de 0,0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN ni n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Données cliniques avec l'association ivacaftor et elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor granulé chez les enfants de 2 ans à moins de 6 mois (étude VX20-445-111) :

Un total de 93 enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans ont été traités en ouvert avec l'IVA/TEZ/ELX associé à IVA en granulé dans l'étude VX20-445-111 (n=18 dans la partie A de l'étude pendant 15 jours, n=75 dans la partie B de l'étude pendant 24 semaines). Les effets indésirables étaient en majorité légers à modérés, les plus fréquemment rapportés dans l'étude étant : toux (61,3%), pyrexie (34,7%), rhinorrhée (33,3%) et vomissements (28,0%). Au cours de l'étude l'incidence des augmentations maximales des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8 x, > 5 x ou >3 x LSN était respectivement de 1,3 % ; 2,7 % et 8,0 %. Aucun des patients traités par l'IVA/TEZ/ELX n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 x LSN associée à une augmentation de la bilirubine

totale > 2 x LSN ni n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases. Un rash cutané est apparu chez un total de 15 patients dans l'étude (12 étaient contemporains d'un épisode viral). Tous les épisodes étaient légers à modérés. Le traitement a été temporairement interrompu chez 2 patients puis repris après résolution sans réapparition ultérieure. Une légère opacité du cristallin a été identifiée chez 1 patient n'ayant pas entraîné la modification du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ELX 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 la protéine F508del-CFTR afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. L'IVA potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné de l'ELX, du TEZ et de l'IVA est une augmentation de la quantité de protéines F508del-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. En ce qui concerne les mutations du gène *CFTR* autres que *F508del* sur le second allèle, on ne sait pas clairement si et dans quelle mesure l'association d'ELX, de TEZ et d'IVA augmente également la quantité de ces variants de la protéine CFTR à la surface cellulaire et potentialise la probabilité d'ouverture (ou de régulation) du canal.

Etudes cliniques d'efficacité et sécurité :

Efficacité et sécurité chez les patients âgés de plus de 6 ans : voir AMM de Kaftrio

Efficacité et sécurité chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude VX20-445-111) :

L'étude 445-111 était une étude en ouvert d'une durée de 15 jours pour la partie A et de 24 semaines pour la partie B menée chez des patients âgés de 2 à moins de 6 ans (âge moyen à l'inclusion : 4,1 ans). Un total de 75 patients homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation à fonction minimale ont été inclus dans la partie B et ont reçu le traitement selon une posologie déterminée en fonction du poids. Les patients pesant de 10 kg à moins de 14 kg lors de l'inclusion recevaient IVA/TEZ/ELX granulés 60 mg/40mg/80 mg une fois par jour le matin et IVA granulés 59,5 mg chaque soir. Les patients pesant au moins 14 kg lors de l'inclusion recevaient IVA/TEZ/ELX granulés 75mg/ 50 mg/100 mg une fois par jour le matin et IVA granulés 75 mg le soir.

Durant l'étude, les patients ont poursuivi leurs traitements habituels de la mucoviscidose. Les patients qui présentaient une infection pulmonaire par des agents pathogènes associés à une dégradation plus rapide de l'état pulmonaire, incluant, mais sans s'y limiter, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus* ou une anomalie d'un paramètre hépatique lors de la sélection (ALAT ou ASAT ≥ 2 x LSN, PA ou GGT ≥ 3 x LSN ou bilirubine totale ≥ 2 x LSN) étaient exclus de l'étude.

La sécurité et la tolérance, qui étaient les critères primaires, ont été évaluées jusqu'à la semaine 24 (Voir rubrique 4.8.). Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de la pharmacocinétique et de l'efficacité, les critères d'efficacité incluant la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur et la variation de l'index de clairance pulmonaire (ICP_{2,5}) jusqu'à la semaine 24 par rapport aux valeurs initiales. Le tableau ci-dessous présente la synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 5 : Analyses des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité, population complète d'analyse (étude 445-111)	
Analyse	Variation intragroupe (IC à 95 %) avec elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en association avec l'ivacaftor
Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/L)	N = 75 -57,9 (-61,3 ; -54,6)
Variation absolue de l'ICP _{2,5} jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale	N = 63* -0,83 (-1,01 ; -0,66)
IC : intervalle de confiance ; ICP : index de clairance pulmonaire. * ICP évalué uniquement chez les patients âgés de 3 ans et plus lors de la sélection.	

Les variations du taux de chlorures dans la sueur étaient du même ordre de grandeur que celles identifiées dans les études cliniques conduites chez des patients plus âgés. L'amélioration était observée dès la 4^{ème} semaine de traitement et maintenue sur les 24 semaines.

Les patients ayant terminé l'étude 445-111 pouvaient être inclus dans une étude d'extension en ouvert (étude en cours)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Données pharmacocinétiques issues des études avec les comprimés de KAFTRIO chez les sujets de plus de 6 ans.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose.

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'ELX administré par voie orale avec un repas est d'environ 80 %. L'ELX est absorbé avec un temps jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) médian (valeurs extrêmes) d'environ 6 heures (4 à 12 heures), tandis que les t_{max} médians (valeurs extrêmes) du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 3 heures (2 à 4 heures) et 4 heures (3 à 6 heures).

L'exposition systémique (ASC) de l'ELX augmente d'environ 1,9 à 2,5 fois après administration avec un repas à teneur modérée en graisses par rapport à l'administration à jeun. L'exposition systémique de l'IVA augmente d'environ 2,5 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 sur l'exposition systémique du TEZ (voir rubrique 4.2).

Les expositions systémiques d'ELX étaient environ 20% plus basses après administration de l'association fixe sous forme de granulés comparativement aux comprimés pelliculés. Les présentations sous forme granulés et comprimés ne sont pas interchangeables.

Distribution

Le taux de fixation de l'ELX aux protéines plasmatiques est de plus de 99 % environ et celui du TEZ est de 99 % environ, essentiellement à l'albumine dans les deux cas. Le taux de fixation de l'IVA aux protéines plasmatiques est d'environ 99%, essentiellement à l'albumine, et également à l'alpha-1-glycoprotéine acide et à la gammaglobuline humaine. Après administration orale d'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était de respectivement 53,7 (17,7) litres, 82 (22,3) litres et 293 (89,8) litres. Ni l'ELX, ni le TEZ ni l'IVA ne se fixent de façon préférentielle dans les hématies humaines.

Biotransformation

L'ELX est fortement métabolisé chez l'homme, principalement par les CYP3A4/5. Après administration orale d'une dose unique de 200 mg de ¹⁴C-ELX chez des hommes volontaires sains, M23-ELX était le seul métabolite majeur en circulation. L'activité de M23-ELX est comparable à celle de l'ELX et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif.

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.

L'IVA est également fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'IVA est métabolisé principalement par les CYP3A4/5. M1-IVA et M6-IVA sont les deux principaux métabolites de l'IVA chez l'homme. L'activité de M1-IVA correspond à un sixième environ de celle de l'IVA et ce métabolite est considéré comme pharmacologiquement actif. M6-IVA n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition du TEZ, de l'IVA et de l'ELX correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4 qui est considéré comme cliniquement non significatif. Aucun ajustement de la dose de TEZ, d'IVA ou d'ELX n'est jugé nécessaire. L'effet chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22 devrait être plus puissant. Cependant, il n'existe pas de données chez ces patients.

Élimination

Après administration répétée avec un repas, la clairance apparente moyenne (\pm ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA à l'état d'équilibre était respectivement de 1,18 (0,29) l/h, 0,79 (1,10) l/h et 10,2 (3,13) l/h. Après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ET) de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont respectivement d'environ 24,7 (4,87) heures, 60,3 (15,7) heures et 13,1 (2,98) heures. La demi-vie effective moyenne (ET) de l'ELX après administration de l'association fixe IVA/TEZ/ELX en comprimés est de 11,9 (3,79) heures.

Après administration orale de ¹⁴C-ELX seul, la majorité de la dose d'ELX (87,3 %) 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.

Après administration orale de ¹⁴C-IVA seul, la majorité de la dose (87,8 %) était éliminée dans les fèces sous forme métabolisée.

L'excrétion urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sous forme inchangée était négligeable.

Insuffisance hépatique

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'IVA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15). Après administration répétée d'ELX, de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC de l'ELX était augmentée d'environ 25 % et la C_{max} de 12 %, l'ASC de M23-ELX était augmentée de 73 % et la C_{max} de 70 %, l'ASC du TEZ était augmentée de 20 % mais la C_{max} était comparable, l'ASC de M1-TEZ était diminuée de 22 % et l'ASC de 20 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois et la C_{max} de 10 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9) par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. L'effet de l'insuffisance hépatique modérée sur l'exposition systémique totale (d'après le total des valeurs de l'ELX et de son métabolite M23-ELX) était une augmentation de 36 % de l'ASC et de 24 % de la C_{max} par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

Tezacaftor et ivacaftor

Après administration répétée de TEZ et d'IVA pendant 10 jours, l'ASC du TEZ était augmentée d'environ 36 % et la C_{max} de 10 % et l'ASC de l'IVA était augmentée de 1,5 fois mais la C_{max} était comparable chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Ivacaftor

Dans une étude menée avec l'IVA seul, la C_{max} de l'IVA était comparable mais l'ASC_{0-∞} était augmentée d'un facteur 2 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Insuffisance rénale

L'ELX seul ou en association avec le TEZ et l'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.

Dans les études pharmacocinétiques chez l'homme menées avec l'ELX, le TEZ et l'IVA, l'élimination urinaire de l'ELX, du TEZ et de l'IVA était minime (seulement 0,23 %, 13,7 % □ 0,79 % sous forme inchangée □ et 6,6 % de la radioactivité totale respectivement).

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'exposition de l'ELX était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 75 ; DFGe de 60 à < 90 ml/min) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 341 ; DFGe ≥ 90 ml/min).

Une analyse pharmacocinétique de population portant sur 817 patients recevant le TEZ seul ou en association avec l'IVA dans les études de phase II ou de phase III a montré que l'insuffisance rénale légère (N = 172, DFGe de 60 à < 90 ml/min) et l'insuffisance rénale modérée (N = 8, DFGe de 30 à < 60 ml/min) ne modifiaient pas significativement la clairance du TEZ (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Influence du sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ELX (244 hommes comparés à 174 femmes) du TEZ et de l'IVA sont similaires chez les hommes et les femmes.

Groupe ethnique

Selon une analyse pharmacocinétique de population portant sur des patients blancs (N = 373) et des patients d'autres groupes ethniques (N = 45), le groupe ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition systémique de l'ELX. Les autres groupes ethniques étaient composés de 30 patients noirs ou afro-américains, d'un patient d'origine multi-ethnique et de 14 patients d'autres origines ethniques (non asiatiques).

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 de l'IVA chez les patients blancs (N = 379) et chez les patients d'autres groupes ethniques (N = 29). Les autres groupes ethniques étaient composés de 27 patients afro-américains et de 2 patients asiatiques.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA n'était pas suffisant pour déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes (voir rubriques 4.4).

Population pédiatrique

Les expositions systémiques de l'IVA/TEZ/ELX ont été déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population. Les expositions systémiques de l'IVA/TEZ/ELX chez les patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans sont comprises dans les valeurs observées chez les patients âgés de 18 ans et plus.

Données pharmacocinétiques issues de l'étude VX20-445-111 conduites avec la forme granulé chez les enfants de 2 ans à moins de 6 ans :

L'analyse des mesures pharmacocinétiques chez les enfants de 2 à moins de 6 ans inclus dans l'étude clinique VX20-445-111 a retrouvé des paramètres similaires à ceux observés chez les patients adultes confirmant le choix initial de la posologie retenue avec les granulés dans cette tranche d'âge (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Elexacaftor

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

La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la fertilité était de 55 mg/kg/jour (2 fois la dose maximale recommandée chez l'homme d'après l'ensemble des aires sous courbes (ASC) de l'ELX et de son métabolite) chez le rat mâle et de 25 mg/kg/jour (4 fois la dose maximale recommandée chez l'homme d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) chez la rate. Chez le rat, aux doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT), la dégénérescence et l'atrophie des tubes séminifères sont corrélées à une oligospermie/aspermie et à la présence de débris cellulaires dans les épидидymes. Dans les testicules de chien, il a été observé chez les animaux ayant reçu l'ELX à la dose de 14 mg/kg/jour (15 fois la dose maximale recommandée chez l'homme d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite) une dégénérescence/atrophie bilatérale minime ou légère des tubes séminifères qui ne s'est pas résolue pendant la période de récupération, sans séquelles ultérieures toutefois. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

L'ELX n'a pas été tératogène à la dose de 40 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin (environ 9 fois et 4 fois respectivement la dose maximale recommandée chez l'homme d'après le total des ASC de l'ELX et de son métabolite □chez le rat□ et d'après l'ASC de l'ELX □chez le lapin□, les anomalies du développement étant limitées à un poids foetal moyen plus faible aux doses ≥ 25 mg/kg/jour.

Un passage transplacentaire de l'ELX 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 2 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.

Ivacaftor

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

Fertilité et gestation

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

et de 100 mg/kg/jour (3 fois la dose maximale recommandée chez l'homme d'après le total des ASC de l'IVA et de ses métabolites) chez la rate.

Dans l'étude du 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 dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la viabilité et la croissance des petits entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 3 fois l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites chez l'humain adulte à la maximale recommandée chez l'homme. Un passage transplacentaire de l'IVA a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Études chez des 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 correspondant à 0,21 fois la dose maximale recommandée chez l'homme selon l'exposition systémique de l'IVA et de ses métabolites. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits plus ou moins exposés à l'IVA 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 signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Des études de toxicologie en administration répétée menées avec l'association chez le rat et le chien impliquant l'administration concomitante d'ELX, de TEZ et d'IVA afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues. Le potentiel de toxicité synergique sur la reproduction chez le mâle n'a pas été évalué.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre (E551)
Croscarmellose sodique (E468)
Hypromellose
Succinate d'acétate d'hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E470b)
Mannitol (E421)
Laurilsulfate de sodium
Sucralose (E955)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

Le médicament mélangé est stable pendant une heure.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en laminé de polyéthylène téréphtalate à orientation biaxiale/polyéthylène/aluminium/polyéthylène (BoPET/PE/aluminium/PE) imprimé.

Boîte de 28 sachets (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 7 sachets).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE) SAS

34-36 rue Guersant

75017 Paris

Tél. : +33 (0)1 78 42 10 00

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg, granulés en sachet

- 34009 589 039 3 9 : 28 sachet(s) (4x7) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg, granulés en sachet

- 34009 589 039 4 6 : 28 sachet(s) (4x7) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle. Renouvellement non restreint.