

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kalydeco 59,5 mg granulés en sachet
Kalydeco 75 mg granulés en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Kalydeco 59,5 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 59,5 mg d'ivacaftor.

Excipient à effet notoire

Chaque sachet contient 87,3 mg de lactose monohydraté.

Kalydeco 75 mg granulés en sachet

Chaque sachet contient 75 mg d'ivacaftor.

Excipient à effet notoire

Chaque sachet contient 109,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés en sachet.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Kalydeco granulés est indiqué en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor granulés 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 Kalydeco 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, afin de confirmer la présence d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (voir rubrique 4.1).

Posologie

Tableau 1 : Schéma posologique d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les enfants de 2 ans à moins de 6 ans			
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/ 50mg/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 du matin (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) suivante 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 les inhibiteurs du CYP3A

En cas d'utilisation concomitante de Kalydeco associé avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, avec des inhibiteurs modérés du CYP3A, (par exemple fluconazole, érythromycine, vérapamil) ou avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (par exemple kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, télichromycine 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 d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 ans à < 6 ans, < 14 kg	En alternance un jour sur deux : - 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. Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.	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. Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.
2 ans à < 6 ans ≥ 14 kg	En alternance un jour sur deux: - un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/ 50mg/100 mg granulés le matin le premier jour. - un sachet d'ivacaftor 75 mg granulés le lendemain matin. Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.	Un sachet d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50mg/100 mg granulés le matin deux fois par semaine, à 3 ou 4 jours d'intervalle. Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire 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 Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 avec Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.
(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 utilisé 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 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 chaque jour le matin • Jour 7 : pas de prise <p>Le schéma posologique ci-dessus sera répété chaque semaine.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor granulés le soir.</p>	Ne doit pas être utilisé.
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, Kaftrio doit être utilisé 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>	Ne doit pas être utilisé.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à 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 l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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.

Le médicament 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 durant le traitement (voir rubrique 4.5).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Données issues de l'expérience acquise depuis l'autorisation de mise sur le marché de Kalydeco indiqué en monothérapie, en association avec tezacaftor/ivacaftor, et chez les plus de 6 ans en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

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 l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Ce traitement 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 augmentations des transaminases, parfois accompagnées d'élévations de la bilirubine totale, ont été rapportées chez les patients traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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 l'ivacaftor, 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 d'augmentations significatives des transaminases (par exemple ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale □LSN□ ou ALAT ou 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'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

L'utilisation de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, il 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 ivacaftor et ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 l'association elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor et ivacaftor. 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 anormaux chez les enfants et de consulter le médecin immédiatement si de tels symptômes apparaissent.

Patients greffés

L'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, 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 avec l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 au traitement 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'ivacaftor et devrait diminuer les expositions systémiques de l'elexacaftor et du tezacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor. La posologie d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor doit être ajustée 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/cataractes non congénitales ont été rapportés chez des enfants et adolescents recevant des traitements comportant de l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie et exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

Excipients à effets notoire :

Lactose

Kalydeco granulés contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit complet en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

L'ivacaftor est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. C'est un inhibiteur faible du CYP3A et de la P-gp et un inhibiteur potentiel du CYP2C9. Les études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat de la P-gp.

Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ivacaftor

Inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'ivacaftor et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué l'exposition systémique de l'ivacaftor (ASC) de 89 % et a diminué l'exposition systémique de l'hydroxyméthyl-ivacaftor (métabolite M1) dans une moindre mesure comparativement à l'ivacaftor. L'administration concomitante d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor et d'inducteurs puissants du CYP3A, tels que par exemple : la rifampicine, la rifabutine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Aucune adaptation de la posologie n'est préconisée en cas d'utilisation de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor avec des inducteurs faibles ou modérés du CYP3A.

Inhibiteurs du CYP3A

L'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques □ASC) de 8,5 fois. De plus, elle a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, est recommandée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la télithromycine et la clarithromycine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie du traitement est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante d'ivacaftor et de jus de pamplemousse, qui contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition de l'ivacaftor. La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, (voir rubrique 4.2).

Interactions potentielles entre l'ivacaftor et les transporteurs

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

Ciprofloxacine

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

Médicaments dont la pharmacocinétique est modifiée par l'ivacaftor

L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments qui sont des substrats ayant une forte affinité pour le CYP2C9 et/ou la P-gp et/ou le CYP3A, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables.

Substrats du CYP2C9

L'ivacaftor peut inhiber le CYP2C9. Par conséquent, la surveillance de l'INR (International Normalized Ratio - rapport normalisé international) est recommandée en cas d'administration concomitante de warfarine avec l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Les autres médicaments dont l'exposition systémique peut être augmentée sont notamment le glimépiride et le glipizide. Ces médicaments doivent être utilisés avec précaution.

Digoxine et autres substrats de la P-gp

L'administration concomitante de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'exposition systémique de la digoxine d'un facteur 1,3, ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 ayant une marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

Substrats du CYP3A

L'administration concomitante de midazolam (par voie orale), un substrat de forte affinité du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique du midazolam d'un facteur 1,5, ce qui correspond à une inhibition faible du CYP3A par l'ivacaftor. Il n'y a pas lieu de prévoir une adaptation de la posologie des substrats du CYP3A tels que le midazolam, l'alprazolam, le diazépam ou le triazolam en cas d'administration concomitante avec l'ivacaftor (en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor).

Contraceptifs hormonaux

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur les expositions systémiques d'un contraceptif œstro-progestatif administré par voie orale. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.

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

Allaitement

Des données limitées ont montré que l'ivacaftor est excrété dans le lait maternel humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec l'ivacaftor 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'ivacaftor sur la fertilité humaine. L'ivacaftor a eu un effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

Kalydeco a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'ivacaftor peut provoquer des sensations vertigineuses (voir rubrique 4.8). Il doit donc être recommandé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils ressentent des sensations vertigineuses et ceci jusqu'à la disparition des symptômes.

4.8. Effets indésirables

Données issues de l'expérience acquise depuis l'autorisation de mise sur le marché de Kalydeco indiqué en monothérapie, en association avec tezacaftor/ivacaftor, et chez les plus de 6 ans en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus sont : céphalées (23,9 %), douleur oropharyngée (22,0 %), infections des voies respiratoires supérieures

(22,0 %), congestion nasale (20,2 %), douleur abdominale (15,6 %), rhinopharyngite (14,7 %), diarrhée (12,8 %), sensations vertigineuses (9,2 %), rash cutané (12,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (12,8 %). Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

Chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : congestion nasale (26,5 %), infections des voies respiratoires supérieures (23,5 %), augmentations des transaminases (14,7 %), rash cutané (11,8 %), contamination bactérienne de l'expectoration (11,8 %) et augmentation des aminotranferases (10,9%)

Les effets indésirables graves étaient notamment des douleurs abdominales (0.9%) et des augmentations des transaminases (1,8%) alors que les rashes cutanés graves ont été rapportés chez 1,5% des patients âgés de 12 ans et plus traités avec ivacaftor associé à elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4).

Tableau des effets indésirables

Le tableau 4 ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'ivacaftor dans les études cliniques (études contrôlées contre placebo et non contrôlées) au cours desquelles la durée d'exposition de l'ivacaftor allait de 16 semaines à 144 semaines et depuis la commercialisation. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie comme suit : 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 systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	très fréquent
	Rhinopharyngite	très fréquent
	Syndrome grippal	fréquent
	Rhinite	fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	fréquent
Troubles psychiatriques	Dépression	Fréquence indéterminée
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 auriculaire	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	très fréquent
	Congestion nasale	très fréquent
	Respiration anormale	fréquent
	Rhinorrhée	fréquent
	Congestion des sinus	fréquent
	Érythème pharyngé	fréquent
	Sibilances	peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale	très fréquent
	Diarrhée	très fréquent
	Douleur abdominale haute	fréquent
	Flatulences	fréquent

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
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 cutané	très fréquent
	Acné	fréquent
	Prurit	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
	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'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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

Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 1 et 2 contrôlées contre placebo d'une durée de 48 semaines menées chez des patients âgés de 6 ans et plus, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × LSN était respectivement de 3,7 %, 3,7 % et 8,3 % chez les patients traités par l'ivacaftor et de 1,0 %, 1,9 % et 8,7 % chez les patients recevant le placebo. Deux patients, l'un recevant le placebo et l'autre recevant l'ivacaftor, ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées, > 8 × LSN. Aucun des patients traités par l'ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 1,5 × LSN. Chez les patients traités par l'ivacaftor, les augmentations des transaminases allant jusqu'à 5 × LSN ont régressé sans interruption du traitement dans la majorité des cas. L'administration d'ivacaftor a été interrompue chez la plupart des patients présentant des élévations des transaminases > 5 × LSN. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Au cours des études de phase III contrôlées contre placebo (d'une durée allant jusqu'à 24 semaines) du tezacaftor/ivacaftor, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × LSN était respectivement de 0,2 %, 1,0 % et 3,4 % chez les patients traités par tezacaftor/ivacaftor et de 3,4 % chez les patients recevant le placebo. Un patient (0,2 %) recevant le traitement actif et deux patients (0,4 %) recevant le placebo ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées. Aucun patient traité par tezacaftor/ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN accompagnée d'une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN.

Au cours de l'étude de phase III contrôlée contre placebo de 24 semaines de l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, ces chiffres étaient de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence des effets indésirables d'augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor et de 4,0 % chez les patients recevant le placebo.

Des cas d'arrêt de traitement en lien avec une augmentation des transaminases ont été rapportées avec l'association ivacaftor et elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (voir rubrique 4.4)

Rash cutanés

Des rashes, généralement d'intensité légère à modérée, ont été observés lors de l'utilisation de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ; ils étaient plus fréquents chez les patientes (16,3 %) et sont survenus plus fréquemment chez les patientes qui prenaient des contraceptifs hormonaux (20,5 %) (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la créatine kinase

Des augmentations généralement transitoires et asymptomatiques de la créatine kinase n'ayant pas entraîné l'arrêt du traitement ont été observées chez des patients traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Augmentation de la pression artérielle

Des augmentations de la pression artérielle systolique et diastolique de respectivement 3,5 mmHg et 1,9 mmHg par rapport aux valeurs initiales ont été observées chez des patients traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Population pédiatrique

La sécurité de l'ivacaftor en monothérapie a été évaluée chez 6 patients âgés de 4 mois à moins de 6 mois, 11 patients âgés de 6 mois à moins de 12 mois, 19 patients âgés de 12 mois à moins de 24 mois, 34 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 61 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 94 patients âgés de 12 à moins de 18 ans. La sécurité de l'ivacaftor en association avec tezacaftor/ivacaftor a été évaluée chez 98 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité de l'ivacaftor en monothérapie est uniforme chez les enfants âgés de 4 mois et plus est également similaire à celui observé chez les patients adultes.

L'incidence des augmentations des transaminases (ALAT ou ASAT) observées dans les études 2, 5 et 6 (patients âgés de 6 à moins de 12 ans), dans l'étude 7 (patients âgés de 2 à moins de 6 ans) et dans l'étude 8 (patients âgés de 4 à moins de 24 mois) est présentée dans le tableau ci-dessous. Dans les études contrôlées contre placebo, l'incidence des augmentations des transaminases était similaire chez les patients traités par l'ivacaftor (15,0 %) et chez les patients recevant le placebo (14,6 %). Les augmentations des transaminases étaient généralement plus importantes chez les enfants que chez les patients plus âgés. Dans toutes les populations, les taux de transaminases sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement, et le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés. Dans l'étude 7, le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Dans l'étude 8, aucun patient n'a présenté d'augmentation de la bilirubine totale et le traitement n'a été arrêté dans aucune cohorte d'âge en raison de transaminases élevées (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

Tableau 5 : Augmentations des transaminases chez les patients âgés de 4 mois à moins de 12 ans traités par l'ivacaftor en monothérapie

	n	% de patients avec taux > 3 × LSN	% de patients avec taux > 5 × LSN	% de patients avec taux > 8 × LSN
6 à < 12 ans	40	15,0 % (6)	2,5 % (1)	2,5 % (1)
2 à < 6 ans	34	14,7 % (5)	14,7 % (5)	14,7 % (5)
12 à < 24 mois	18	27,8 % (5)	11,1 % (2)	11,1 % (2)
6 à < 12 mois	11	9,1 % (1)	0,0 % (0)	0,0 % (0)
4 à < 6 mois	6	0,0 % (0)	0,0 % (0)	0,0 % (0)

Données cliniques avec l'association ivacaftor et elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor granulés 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 ivacaftor associé à elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en granulés 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 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 aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec l'ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en des mesures générales 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 : R07AX02

Mécanisme d'action

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR. *In vitro*, il augmente l'ouverture du canal CFTR pour améliorer le transport des ions chlorures dans les mutations de défaut de régulation spécifiques (dont la liste figure à la rubrique 4.1) impliquées dans la diminution de la probabilité d'ouverture du canal par rapport au canal CFTR normal. L'ivacaftor a également potentialisé la probabilité d'ouverture du canal R117H-CFTR, qui présente à la fois une faible probabilité d'ouverture (régulation) et une amplitude du courant ionique (conductance) réduite. La mutation *G970R* provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire, ce qui peut expliquer les résultats observés dans l'étude conduite chez les patients porteurs de cette mutation (voir AMM Kalydeco).

Les réponses observées *in vitro* dans les expériences de patch-clamp en canal unitaire sur des fragments de membranes cellulaires de rongeurs exprimant des formes mutées du canal CFTR ne correspondent pas systématiquement à la réponse pharmacodynamique *in vivo* (par exemple taux de chlorures dans la sueur) ou au bénéfice clinique. Le mécanisme exact par lequel l'ivacaftor potentialise l'activité de régulation du canal CFTR normal ou de certaines formes mutées de ce système n'est pas totalement élucidé.

Etudes cliniques d'efficacité et de sécurité

Etudes cliniques d'efficacité et sécurité de Kalydeco chez les patients en monothérapie ou en association avec ivacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez les plus de 6 ans: voir l'AMM de Kalydeco

Etudes cliniques d'efficacité et sécurité de Kalydeco en association avec ivacaftor/tezacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans (étude VX20-445-111) :

L'étude VX20-445-111 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 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 ivacaftor/tezacaftor/ivacaftor granulés 60 mg/40mg/80 mg une fois par jour le matin et ivacaftor granulés 59,5 mg chaque soir. Les patients pesant au moins

14 kg lors de l'inclusion recevaient elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor granulés 75mg/ 50 mg/100 mg une fois par jour le matin et ivacaftor granulés 75 mg le soir.

Durant l'étude, les patients ont poursuivi leurs traitements de la mucoviscidose mais ont arrêté tous les traitements modulateurs de la protéine CFTR antérieurs, à l'exception des médicaments expérimentaux. 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 $\geq 2 \times$ LSN, PA ou GGT $\geq 3 \times$ LSN ou bilirubine totale $\geq 2 \times$ LSN) étaient exclus de l'étude.

La sécurité et la tolérance, qui étaient des 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 présente la synthèse des résultats sur les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité.

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 VX20-445-111 pouvaient être inclus dans une étude d'extension en ouvert (étude en cours)

Effet sur la fréquence cardiaque

Dans une étude clinique menée chez des enfants de 6 à 11 ans porteurs d'une mutation F508del (étude 445-102), des diminutions moyennes de la fréquence cardiaque de 3,7 à 5,8 battements par minute (bpm) par rapport à la valeur initiale (76 bpm) ont été observées chez les patients traités par l'IVA/TEZ/ELX.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Données générales décrivant la pharmacocinétique de l'ivacaftor

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires entre les volontaires sains adultes et les patients atteints de mucoviscidose.

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg à des volontaires sains avec un repas, les ASC et C_{max} moyennes (\pm écart-type [ET]) étaient de 10 600 (5 260) ng*h/mL et de 768 (233) ng/mL, respectivement. Après administration toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'ivacaftor étaient atteintes aux jours 3 à 5, avec un taux d'accumulation compris entre 2,2 et 2,9.

Absorption

Après administrations orales répétées d'ivacaftor, l'exposition de l'ivacaftor augmentait généralement avec la posologie, comprise entre 25 mg toutes les 12 heures et 450 mg toutes les 12 heures. Après administration avec un repas riche en graisses, l'exposition systémique de l'ivacaftor était de 2,5 à 4 fois supérieure environ. Après administration concomitante avec le tezacaftor et l'elexacaftor, l'augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) était similaire (augmentation d'environ 3 fois et 2,5 à

4 fois respectivement). Par conséquent, l'ivacaftor, en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, doit être administré avec un repas riche en graisses. Le t_{\max} médian (valeurs extrêmes) est de 4,0 (3,0 ; 6,0) heures environ après administration avec un repas.

La biodisponibilité des granulés d'ivacaftor (2 sachets de 75 mg) est comparable à celle du comprimé de 150 mg lorsqu'ils sont administrés avec un repas riche en graisses chez des volontaires sains adultes. Le rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés pour les granulés par rapport aux comprimés était de 0,951 [IC à 90 % : 0,839 ; 1,08] pour l' $ASC_{0-\infty}$ et de 0,918 [IC 90% : 0,750 ; 1,12] pour la C_{\max} . L'effet des aliments sur l'absorption de l'ivacaftor est comparable pour les deux formulations comprimés et granulés.

Distribution

L'ivacaftor est lié aux protéines plasmatiques à 99 % environ, essentiellement à l'alpha-1 glycoprotéine acide et à l'albumine. L'ivacaftor ne se fixe pas sur les hématies humaines. Après administration orale d'ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures pendant 7 jours à des volontaires sains avec un repas, le volume apparent de distribution moyen (\pm ET) était de 353 (122) litres.

Biotransformation

L'ivacaftor est fortement métabolisé chez l'homme. Les données *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'ivacaftor est essentiellement métabolisé par le CYP3A. M1 et M6 sont les deux principaux métabolites de l'ivacaftor chez l'homme. L'activité de M1 correspond à un sixième environ de celle de l'ivacaftor et M1 est considéré comme pharmacologiquement actif. L'activité de M6 correspond à moins d'un cinquantième de celle de l'ivacaftor et M6 n'est pas considéré comme pharmacologiquement actif.

L'effet du génotype hétérozygote CYP3A4*22 sur l'exposition de l'ivacaftor, du tezacaftor et de l'elexacaftor correspond à l'effet observé lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible du CYP3A4, celui-ci n'étant pas cliniquement significatif. Aucun ajustement de la dose d'ivacaftor, de tezacaftor ou d'elexacaftor n'est jugé nécessaire. Chez les patients homozygotes pour le génotype CYP3A4*22, un effet plus important est attendu. Cependant, il n'existe pas de données chez ce type de patients.

Élimination

Après administration orale chez des volontaires sains, la majorité de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. Les principaux métabolites M1 et M6 représentaient 65 % environ de la dose totale éliminée, 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6. L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente était de 12 heures environ après une dose unique prise avec un repas. La clairance apparente (Cl/F) de l'ivacaftor était comparable entre les volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Le Cl/F moyen (\pm ET) était de 17,3 (8,4) L/h pour une dose unique de 150 mg administrée à des volontaires sains.

Linéarité/non linéarité

La pharmacocinétique de l'ivacaftor est généralement linéaire en fonction du temps ou de la dose pour des doses comprises entre 25 et 250 mg.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Après une dose unique de 150 mg d'ivacaftor, la C_{\max} de l'ivacaftor (moyenne : 735 ng/mL [écart-type : 331]) était comparable chez les patients adultes dont la fonction hépatique était modérément altérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9), mais l' $ASC_{0-\infty}$ de l'ivacaftor (moyenne de 16 800 ng*h/mL [écart-type : \pm 6 140]) était augmentée de deux fois environ par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. Des simulations permettant de prédire l'exposition de l'ivacaftor à l'état d'équilibre ont montré qu'en réduisant la posologie de 150 mg toutes les 12 heures à 150 mg une fois par jour, les patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée auraient des valeurs de C_{\min} à l'équilibre comparables à celles obtenues avec une posologie de 150 mg toutes les 12 heures chez les adultes ayant une fonction hépatique normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9), l'ASC de l'ivacaftor était

augmentée d'environ 50 % après administrations répétées pendant 10 jours d'ivacaftor, de tezacaftor et d'elexacaftor. (Voir rubrique 4.2 pour l'adaptation de la posologie)

Le retentissement de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor n'a pas été étudié. Le niveau d'augmentation de l'exposition systémique chez ces patients n'est pas connu mais une exposition systémique plus importante que celle observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée est attendue. L'utilisation de Kalydeco associé à l'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, chez des patients insuffisants rénaux. Dans une étude pharmacocinétique menée chez l'homme avec l'ivacaftor en monothérapie, l'élimination urinaire de l'ivacaftor et de ses métabolites était minime (seulement 6,6 % de la radioactivité totale ont été retrouvés dans l'urine). L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable (moins de 0,01 % après une dose orale unique de 500 mg).

Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée en cas d'insuffisance rénale légère ou modérée. Cependant, la prudence est recommandée lors de l'administration d'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, à des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Origine ethnique

Selon une analyse de pharmacocinétique de population, l'origine ethnique n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor observés chez les patients caucasiens (n = 379) et chez les patients d'autres origines ethniques (n = 29).

Influence du sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, sont similaires chez les hommes et les femmes.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor n'était pas suffisant pour déterminer si les paramètres pharmacocinétiques sont comparables ou non à ceux observés chez les adultes plus jeunes. Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor en association avec le tezacaftor sont comparables chez les patients âgés (65 à 72 ans) et chez les adultes plus jeunes.

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 inclus dans l'étude 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 granules dans la tranche d'âge 2 ans à moins de 6 ans (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Gestation et fertilité

L'ivacaftor a été associé à de légères diminutions du poids des vésicules séminales, à une diminution de l'indice global de fertilité et du nombre de gestations chez les femelles accouplées avec des mâles traités et à des réductions significatives du nombre de corps jaunes et des sites d'implantation avec les diminutions en résultant de la taille moyenne des portées et du nombre moyen d'embryons viables par portée chez les femelles traitées. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) pour la fertilité entraîne un niveau d'exposition correspondant à environ 4 fois l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose

maximale préconisée chez l'homme. Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gravides.

Développement péri- et postnatal

L'ivacaftor a entraîné une diminution de la survie et des indices de lactation et une réduction du poids des petits. La NOAEL pour la viabilité et la croissance des petits correspond à un niveau d'exposition environ 3 fois supérieur à l'exposition systémique de l'ivacaftor et de ses métabolites lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie chez l'humain adulte à la dose maximale préconisée.

Études chez les animaux juvéniles

Des cataractes ont été observées chez les jeunes rats traités, du jour 7 au jour 35 de la période postnatale, à des niveaux d'exposition de l'ivacaftor correspondant à 0,22 fois ceux observés avec la dose maximale préconisée chez l'homme lorsque l'ivacaftor est administré en monothérapie. Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor du 7^e au 17^e jour de la gestation, ni chez les petits exposés à l'ivacaftor par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines et des chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor. La signification éventuelle de ces observations pour l'homme n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Succinate d'acétate d'hypromellose
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Mannitol
Sucralose
Laurilsulfate de sodium (E487)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 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 polyéthylène téréphtalate à orientation biaxiale/polyéthylène/aluminium/polyéthylène (BoPET/PE/aluminium/PE).

Boîtes de 28 sachets (contenant 4 pochettes individuelles contenant chacune 7 sachets).

- Kalydeco 59,5 mg granulés en sachet
- Kalydeco 75 mg granulés en sachet

6.6. Précautions particulières d'élimination et 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

Kalydeco 59,5 mg, granulés en sachet

- 34009 589 039 1 5 : 28 sachet(s) (4x7) BoPET : polyéthylène téréphtalate biaxialement orienté polyéthylène aluminium.

Kalydeco 75 mg, granulés en sachet

- 34009 589 039 2 2 : 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.