

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament : elle contient des informations importantes pour votre traitement.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Vous pouvez également déclarer vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE KAFTRIO ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

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

Kaftrio contient trois substances actives : l'ivacaftor, le tezacaftor et l'elexacaftor qui sont des modulateurs de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), une protéine qui forme un canal à la surface cellulaire et qui permet le transport de particules telles que les ions chlorures à l'intérieur de la cellule et en dehors de la cellule.

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

Dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce, Kaftrio comprimés pris avec un autre médicament contenant de l'ivacaftor seul (Kalydeco), est indiqué chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'au moins une mutation dite «répondeuse» à l'association des 3 substances actives ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor contenues dans Kaftrio.

Votre médecin vous a prescrit ce médicament car vous êtes porteur d'au moins une des 177 mutations dites «répondeuses» à l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

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

Par son action, ce traitement aide les cellules pulmonaires à mieux fonctionner afin d'améliorer votre respiration. Vous pourrez également remarquer que vous n'êtes plus malade aussi souvent ou qu'il vous est plus facile de prendre du poids.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE KAFTRIO ?

Ne prenez jamais Kaftrio :

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

Avertissements et précautions

- **Fonction hépatique :**

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

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

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

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

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

- Des précautions peuvent être nécessaires en cas de fonction rénale anormale. Parlez-en avec votre médecin.
- Des cas de dépression (incluant des idées et comportements suicidaires), apparaissant généralement au cours des trois premiers mois de traitement, ont été rapportés chez des patients traités par Kaftrio. Consultez immédiatement un médecin si vous (ou la personne qui prend ce médicament) présentez l'un des symptômes suivants qui peuvent être des signes de dépression: humeur triste ou modification inexplicable de l'humeur ou du comportement, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel ou pensées d'automutilation ou de suicide,.
- Votre médecin pourra effectuer des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par Kaftrio. Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sont survenus chez certains enfants et adolescents recevant ce traitement.
- Si vous utilisez une contraception hormonale, par exemple la pilule contraceptive. Vous pouvez être plus susceptible de présenter une éruption cutanée (rash) pendant la prise de Kaftrio. Parlez-en à votre médecin.
- L'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients ayant reçu une greffe d'organe.

Enfants de moins de 6 ans

Ce médicament en comprimés n'est pas destiné aux enfants âgés de moins de 6 ans. .

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

Autres médicaments et Kaftrio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kaftrio agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables.

En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments énumérés ci-dessous. Le médecin pourra dans ce cas décider d'ajuster la dose de votre traitement et il déterminera si des contrôles supplémentaires sont nécessaires.

- Médicaments antifongiques (utilisés dans le traitement des infections fongiques ou mycoses), tels que par exemple fluconazole, itraconazole, kétoconazole, posaconazole et voriconazole ;
- Antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes), par exemple clarithromycine, érythromycine, rifampicine, rifabutine et télithromycine ;
- Antiépileptiques (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou des convulsions), par exemple carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne ;
- Médicaments à base de plantes, par exemple millepertuis (*Hypericum perforatum*) ;
- Immunosuppresseurs (utilisés après une greffe d'organe), par exemple ciclosporine, évérolimus, sirolimus et tacrolimus ;
- Médicaments cardiotoniques (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques), par exemple digoxine ;
- Anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang), par exemple warfarine ;
- Antidiabétiques, par exemple glimépiride, glipizide, glibenclamide, natéglinide et répaglinide ;

- Médicaments utilisés pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang, par exemple pitavastatine et rosuvastatine ;
- Médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle, par exemple vérapamil.

Kafrio avec des aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

- Grossesse : il peut être préférable d'éviter d'utiliser ce médicament pendant la grossesse. Votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.
- Allaitement : l'ivacaftor et le tezacaftor sont excrétés dans le lait maternel. Votre médecin prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et le bénéfice du traitement pour vous afin de vous aider à décider d'arrêter d'allaiter ou d'arrêter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kafrio peut provoquer des sensations vertigineuses. Vous ne devez pas conduire de véhicules, ni faire de la bicyclette, ni utiliser de machines si vous ressentez des sensations vertigineuses

Kafrio contient du sodium

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

3. COMMENT PRENDRE KAFTRIO ?

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

Votre médecin déterminera la dose qui vous convient.

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

| Doses recommandées chez les patients âgés de 6 ans et plus | | |
|---|---|----------------------------------|
| Âge et poids corporel | Dose du matin | Dose du soir |
| 6 ans à moins de 12 ans, < 30 kg | 2 comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg | 1 comprimé d'ivacaftor 75 mg |
| 6 ans à moins de 12 ans, ≥ 30 kg | 2 comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg | 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg |
| 12 ans et plus | 2 comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg | 1 comprimé d'ivacaftor 150 mg |

Prenez les comprimés du matin et du soir régulièrement à 12 heures d'intervalle environ.

Ce médicament est pris par voie orale.

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

Prenez les comprimés de Kafrio et d'ivacaftor avec des aliments contenant des graisses. Un repas ou une collation riche en graisses doivent être pris immédiatement avant ou après le médicament. Les repas ou collations riches en graisses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou des huiles ou ceux contenant des œufs. Les autres aliments contenant des graisses sont :

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

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kafrio. Voir « Kafrio avec des aliments et boissons » à la rubrique 2 ci-dessus.

Vous devez continuer à utiliser tous vos autres médicaments, sauf si votre médecin vous dit d'arrêter l'un d'entre eux.

Si vous avez des problèmes hépatiques modérés ou sévères, votre médecin pourra réduire la dose de vos médicaments ou décider d'arrêter le traitement par Kafrio. Voir également « Avertissements et précautions » à la rubrique 2.

Si vous avez pris plus de Kafrio que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Kafrio

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

- Si un délai de moins de 6 heures s'est écoulé depuis le moment de la dose oubliée, du matin ou du soir, prenez le ou les comprimé(s) oublié(s) dès que possible. Prenez ensuite les doses suivantes à l'heure habituelle.
- Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé :
 - si vous avez oublié une dose du matin de Kafrio, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas la dose du soir d'ivacaftor. Prenez la dose de Kafrio du matin suivante à l'heure habituelle.ou
 - si vous avez oublié une dose du soir d'ivacaftor, ne prenez pas la dose oubliée. Attendez le lendemain et prenez la dose du matin de Kafrio à l'heure habituelle.

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

Ne prenez pas les doses de Kafrio et d'ivacaftor en même temps.

Si vous arrêtez de prendre Kafrio

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

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

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

Effets indésirables graves

Fonction hépatiques

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

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

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

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

Dépression : des cas de dépression sévères ont été rapportés chez des patients traités par l'association Kalydeco et ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Les signes évocateurs incluent : humeur triste ou modification inexplicable de l'humeur ou du comportement, anxiété, sentiment de mal-être émotionnel.. Dans ce cas, informez votre médecin.

Autres effets indésirables observés avec Kaftrio :

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

- rash (éruption cutanée) (plus fréquent chez les femmes que chez les hommes).
- Informez immédiatement votre médecin si vous remarquez un rash.

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

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

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

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

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

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

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

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

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et adolescents

Les effets indésirables rapportés chez les enfants et adolescents sont comparables à ceux observés chez les adultes.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

5. COMMENT CONSERVER KAFTRIO ?

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

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

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Kaftrio

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 37,5 mg d'ivacaftor, 25 mg de tezacaftor et 50 mg d'elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

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

- Les autres composants sont :
 - Noyau du comprimé : hypromellose (E464), succinate d'acétate d'hypromellose, laurilsulfate de sodium (E487), croscarmellose sodique (E468), cellulose microcristalline (E460(i)) et stéarate de magnésium (E470b).
 - Pelliculage : hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), dioxyde de titane (E171), talc (E553b), oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).

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

Comment se présente Kaftrio et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange clair portant la mention « T50 » sur une face et unis sur l'autre face

Les comprimés pelliculés de Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg sont des comprimés oblongs de couleur orange portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face.

Kaftrio est disponible en boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE) SAS

34-36 RUE GUERSANT
75017 PARIS
FRANCE
Tél. : +33 (0)1 78 42 10 00

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

VERTEX PHARMACEUTICALS (FRANCE) SAS

34-36 RUE GUERSANT
75017 PARIS
FRANCE

Fabricant

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED

FINNABAIR INDUSTRIAL ESTATE
DUNDALK
CO. LOUTH
A91 P9KD
IRLANDE

ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED
SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE
CRAIGAVON
COUNTY ARMAGH
BT63 5UA
ROYAUME-UNI (IRLANDE DU NORD)

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :