

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimés pelliculés**  
**Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

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

Comprimés oblongs de couleur orange clair, portant la mention « T50 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

Comprimés oblongs de couleur orange, portant la mention « T100 » sur une face et unis sur l'autre face (dimensions 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Kaftrio comprimé pelliculé, est indiqué en association avec l'ivacaftor comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) et porteurs d'une mutation répondeuse à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sur la base de données *in vitro* disponibles (voir rubrique 5.1).

### 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 pour confirmer la présence d'une mutation du gène CFTR entrant dans l'indication sur au moins un allèle (voir rubrique 5.1).

#### Posologie

Age/Poids corporel	Dose du matin	Dose du soir
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg	Un comprimé d'ivacaftor 75 mg
6 ans < 12 ans, ≥ 30 kg	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
≥ 12 ans	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg

Les doses du matin et du soir doivent être prises régulièrement à environ 12 heures d'intervalle avec un repas 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 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).

Age Poids corporel	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	En alternance un jour sur deux : - deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 75 mg le lendemain matin. Poursuivre en alternant les comprimés un jour sur deux.  Pas de prise d'ivacaftor comprimés le soir.	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle.  Pas de prise d'ivacaftor comprimés le soir.
6 ans à < 12 ans, ≥ 30 kg	En alternance un jour sur deux : - deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 150 mg le lendemain matin. Poursuivre en alternant les comprimés un jour sur deux.  Pas de prise d'ivacaftor comprimés le soir.	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle.  Pas de prise d'ivacaftor comprimés le soir.
12 ans et plus	En alternance un jour sur deux : - deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin le premier jour, - un comprimé d'ivacaftor 150 mg le lendemain matin. Poursuivre en alternant les comprimés un jour sur deux.  Pas de prise d'ivacaftor comprimé le soir.	Deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/ elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle.  Pas de prise d'ivacaftor comprimé le soir.

## Populations particulières

### *Population âgée*

Les données concernant les personnes âgées traitées sont très limitées. Aucune adaptation de la posologie n'est à prévoir chez les patients âgés. (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *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 Kafrio 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 Kafrio (voir rubriques 4.4 et 4.8).

**Tableau 3 : Schéma posologique chez les patients de plus de 6 ans présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère**

<b>Age/poids corporel</b>	<b>Modérée (Child-Pugh de classe B)</b>	<b>Sévère (Child-Pugh de classe C)</b>
6 ans à < 12 ans, < 30 kg	Utilisation non recommandée. L'utilisation ne doit être envisagée 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 : <ul style="list-style-type: none"><li>- deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin en alternance avec un comprimé d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg le matin un jour sur deux.</li></ul>	Ne doit pas être utilisé.
6 ans à < 12 ans, ≥ 30 kg	Utilisation non recommandée. L'utilisation ne doit être envisagée 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 : <ul style="list-style-type: none"><li>- deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin en alternance avec</li><li>- un comprimé d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin un jour sur deux.</li></ul>	Ne doit pas être utilisé.
	Pas de prise d'ivacaftor comprimé le soir.	

<b>Tableau 3 : Schéma posologique chez les patients de plus de 6 ans présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère</b>		
<b>Age/poids corporel</b>	<b>Modérée (Child-Pugh de classe B)</b>	<b>Sévère (Child-Pugh de classe C)</b>
12 ans et plus	<p>Utilisation non recommandée. L'utilisation ne doit être envisagée 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> <p>deux comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin en alternance avec un comprimé d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg le matin un jour sur deux.</p> <p>Pas de prise d'ivacaftor comprimé le soir.</p>	Ne doit pas être utilisé.

#### *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 Kaftrio 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.

Les comprimés doivent être avalés en entier sans être croqués, cassés ou fractionnés.

Kaftrio doit être administré avec 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 Kaftrio (voir rubrique 4.5).

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

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/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 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 des taux d'ALAT ou d'ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou d'ALAT ou d'ASAT > 3 x LSN avec bilirubine > 2 x 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 patients et leurs soignants doivent être informés de la nécessité d'être attentifs à l'éventuelle apparition d'humeur dépressive, d'idées suicidaires ou de troubles du comportement 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 patientes 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 avec l'IVA/TEZ/ELX ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée chez les patientes sous contraceptifs hormonaux qui développent un rash. Après disparition du rash, il convient d'évaluer si la reprise du traitement par l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

#### Population âgée

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

#### 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 les 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 effets notoire :

#### Sodium :

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

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Médicaments modifiant la pharmacocinétique 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 ;
- téli-thromycine 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**

### **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 le tezacaftor et l'ivacaftor 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**

Kaftrio 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**

#### **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 augmentations 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.

<b>Tableau 4 : Effets indésirables</b>		
<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
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	Fréquence 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	Très fréquent



<b>Tableau 4 : Effets indésirables</b>		
<b>Classe de système d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables</b>	<b>Fréquence</b>
	aminotransférase*	
	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
* Effets indésirables observés au cours des études cliniques conduites avec l'IVA/TEZ/ELX en association avec l'IVA.		
† 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).

#### *Rashes 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 (études conduites chez les porteurs de mutations F508del)

Les données de sécurité de l'IVA/TEZ/ELX administré en association avec l'IVA dans les études 102, 103, 104, 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 et adolescents est similaire à celui observé chez les patients adultes.

Pendant 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 × 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 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN ni n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 ou >3 × 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 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN et aucun n'a arrêté le traitement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

#### *Rash cutané*

Au cours de l'étude 445-111 menée chez des patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, 15 patients (20,0 %) ont présenté au moins un événement à type de rash (4 patientes [9,8 %] et 11 patients de sexe masculin [32,4 %]).

#### *Opacité du cristallin*

Un patient a présenté une opacité du cristallin.

### **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 mesures de soutien, telles que la surveillance des fonctions vitales 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.

**Données *in vitro* étayant l'indication chez les patients atteints de mucoviscidoses non porteurs de la mutation f508del** : test du transport des ions chlorures par le canal CFTR dans des cellules thyroïdiennes de rat de Fischer (Fischer Rat Thyroid, FRT) exprimant des mutations du gène CFTR.

La réponse au traitement par l'IVA/TEZ/ELX sur le transport des ions chlorures par le canal CFTR muté, a été déterminée par des études d'électrophysiologie en chambre de Ussing en utilisant un panel de lignées cellulaires FRT transfectées avec des mutations CFTR individuelles. Dans ces cellules FRT exprimant des mutations du gène CFTR, l'IVA/TEZ/ELX a augmenté le transport des ions chlorures en conséquence de l'adressage de protéines CFTR vers la surface cellulaire.

Le seuil de réponse du test *in vitro* au transport des ions chlorures par le canal CFTR a été défini comme une augmentation nette d'au moins 10% de la normale par rapport à la valeur initiale, cette valeur étant considérée comme prédictive ou pouvant raisonnablement prédire un bénéfice clinique.

Pour les mutations individuelles, l'ampleur du changement net du transport d'ions chlorures *in vitro* par le canal CFTR, par rapport à la valeur initiale, n'est pas corrélée à l'ampleur de la réponse clinique.

Le tableau 5 ci-dessous liste les mutations CFTR répondeuses sur la base des données *in vitro* dans les cellules FRT indiquant que l'IVA/TEZ/ELX augmente le transport des ions chlorure d'au moins 10%.

3141del9	E822K	G1069R	L967S	R117L	S912L
546insCTA	F191V	G1244E	L997F	R117P	S945L
A46D	F311del	G1249R	L1077P	R170H	S977F
A120T	F311L	G1349D	L1324P	R258G	S1159F
A234D	F508C	H139R	L1335P	R334L	S1159P
A349V	F508C;S1251N†	H199Y	L1480P	R334Q	S1251N
A455E	F508del*	H939R	M152V	R347H	S1255P
A554E	F575Y	H1054D	M265R	R347L	T338I
A1006E	F1016S	H1085P	M952I	R347P	T1036N
A1067T	F1052V	H1085R	M952T	R352Q	T1053I
D110E	F1074L	H1375P	M1101K	R352W	V201M
D110H	F1099L	I148T	P5L	R553Q	V232D
D192G	G27R	I175V	P67L	R668C	V456A
D443Y	G85E	I336K	P205S	R751L	V456F
D443Y;G576A;R668C†	G126D	I502T	P574H	R792G	V562I
D579G	G178E	I601F	Q98R	R933G	V754M
D614G	G178R	I618T	Q237E	R1066H	V1153E
D836Y	G194R	I807M	Q237H	R1070Q	V1240G
D924N	G194V	I980K	Q359R	R1070W	V1293G
D979V	G314E	I1027T	Q1291R	R1162L	W361R
D1152H	G463V	I1139V	R31L	R1283M	W1098C
D1270N	G480C	I1269N	R74Q	R1283S	W1282R
E56K	G551D	I1366N	R74W	S13F	Y109N
E60K	G551S	K1060T	R74W;D1270N†	S341P	Y161D
E92K	G576A	L15P	R74W;V201M†	S364P	Y161S
E116K	G576A;R668C†	L165S	R74W;V201M;D1270N†	S492F	Y563N
E193K	G622D	L206W	R75Q	S549N	Y1014C
E403D	G628R	L320V	R117C	S549R	Y1032C
E474K	G970D	L346P	R117G	S589N	
E588V	G1061R	L453S	R117H	S737F	

\* F508del est une mutation CFTR répondeuse sur la base de données cliniques et *in vitro* (voir rubrique 5.1).

† Mutations complexes/combinées pour lesquelles un seul allèle du gène CFTR présente plusieurs mutations ; celles-ci existent indépendamment de la présence de mutations sur l'autre allèle.

**Données cliniques:**

Les études cliniques randomisées ont été menées chez les patients tous porteurs de la mutation F508del sur au moins un allèle. Voir AMM de KAFTRIO pour le descriptif de ces études.

Il n'y a pas de résultats d'études cliniques randomisées disponibles avec l'IVA/TEZ/ELX associé à l'IVA chez les patients non porteurs d'une mutation F508del.

L'effet *in vivo* de la trithérapie chez des patients non porteurs de la mutation F508del est documenté pour certaines mutations par les cas rapportés dans la littérature et notamment chez ceux ayant bénéficié du traitement dans le cadre de prescription compassionnelle (CPC) établi en France pour les patients non porteurs de mutations F508del (Burgel 2023).

#### *Effet sur l'intervalle QT*

À des doses allant jusqu'à 2 fois la dose maximale recommandée d'ELX et jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de TEZ et d'IVA, il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT/QTc cliniquement significatif chez des volontaires sains.

#### *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**

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. Après le début de l'administration d'ELX et de TEZ une fois par jour et d'IVA deux fois par jour, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre de l'ELX, du TEZ et de l'IVA sont atteintes en 7 jours environ pour l'ELX, en 8 jours pour le TEZ et en 3 à 5 jours pour l'IVA. Après administration de l'association IVA/TEZ/ELX jusqu'à l'état d'équilibre, le rapport d'accumulation est d'environ 3,6 pour l'ELX, 2,8 pour le TEZ et 4,7 pour l'IVA.

### 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).

### 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  $^{14}C$ -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  $^{14}C$ -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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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.

### Populations particulières

#### 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<sub>0-∞</sub> était augmentée d'un facteur 2 environ chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée comparativement aux volontaires sains appariés pour les données démographiques.

Pour les recommandations sur l'utilisation appropriée et les modifications posologiques, voir rubrique 4.2.

#### 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.

#### Origine 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 pharmacocinétique chez ces patients est différente de la réponse chez les adultes plus jeunes (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Population pédiatrique

Les expositions systémiques de l'ELX, du TEZ et de l'IVA chez les patients âgés de 6 à moins de 18 ans sont comprises dans les valeurs observées chez les patients âgés de 18 ans et plus.

### **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 (NOAL) 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 épидidymes. 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  $\geq 25$  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 (NOAEL) 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 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 dose 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 foetus de rates traitées du 7<sup>e</sup> au 17<sup>e</sup> 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

### Noyau du comprimé

Hypromellose (E464)  
Succinate d'acétate d'hypromellose  
Laurilsulfate de sodium (E487)  
Croscarmellose sodique (E468)  
Cellulose microcristalline (E460(i))  
Stéarate de magnésium (E470b)

### Pelliculage

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc (E553b)  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

## 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

## 6.3. Durée de conservation

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

2 ans

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimés pelliculés

3 ans

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Boîte de 56 comprimés (4 plaquettes dans une pochette en carton contenant chacune 14 comprimés).

## 6.6. Précautions particulières d'élimination

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

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION 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 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimé pelliculé

- 34009 302 427 9 7 : plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC papier aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 56 comprimés.

### Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimé pelliculé

- 34009 302 113 8 0 : 4 plaquette(s) polychlorotrifluoroéthylène PVC papier aluminium suremballée(s)/surpochée(s) de 14 comprimés.

## 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.