

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Kalydeco 75 mg comprimés pelliculés
Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés
ivacaftor

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 votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

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

1. QU'EST-CE QUE KALYDECO ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : autres produits pour le système respiratoire – Code ATC : R07AX02

Kalydeco contient comme substance active l'ivacaftor qui est un modulateur de la protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), L'ivacaftor agit au niveau de la protéine CFTR 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. L'ivacaftor aide les protéines CFTR anormales à s'ouvrir plus souvent afin que les ions chlorures puissent entrer et sortir plus facilement.

Dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce, Kalydeco comprimés est indiqué en association avec les comprimés associant les 3 substances actives ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio) 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» au traitement par ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio).

Votre médecin vous a prescrit ce médicament avec un autre médicament contenant les 3 substances actives ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (Kaftrio) car vous êtes porteurs d'au moins une des 177 mutations dites «répondeuses» à l'association ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor qui est associée à votre traitement par Kalydeco.

Lisez également la notice du médicament ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Elle contient des informations importantes sur la façon de prendre ces deux médicaments.

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 KALYDECO ?

Ne prenez jamais Kalydeco

- si vous êtes allergique à l'ivacaftor 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, 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 Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants car ils peuvent être le signe d'un problème au niveau du foie :

- 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 Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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 de l'humeur, 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 Kalydeco. 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 ivacaftor associé à ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. 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 et adolescents

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

L'association de Kalydeco et ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 2 ans car on ne sait pas si ce traitement est sûr et efficace dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Kalydeco

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Certains médicaments peuvent modifier la façon dont Kalydeco agit ou peuvent augmenter la probabilité de survenue d'effets indésirables. En particulier, informez votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous. Il pourra 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 le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole.
- Antibiotiques (utilisés dans le traitement des infections bactériennes) tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la rifabutine, la rifampicine et la télichromycine.
- Anticonvulsivants (utilisés dans le traitement des crises d'épilepsie ou crises convulsives) tels que la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.

- Médicaments à base de plantes : le millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Immunosuppresseurs (utilisés après une greffe d'organe) tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.
- Médicaments cardiotoniques (utilisés dans le traitement de certaines affections cardiaques) tels que la digoxine.
- Anticoagulants (utilisés pour prévenir la formation de caillots de sang) tels que la warfarine.
- Antidiabétiques tels que glimépiride, glipizide, natéglinide et répaglinide ;;
- Médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle tels que le vérapamil.

Kalydeco avec des aliments et boissons

Évitez les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par Kalydeco, car ils peuvent augmenter les effets indésirables de Kalydeco en augmentant la quantité d'ivacaftor 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 Kalydeco pendant la grossesse et votre médecin vous aidera à prendre la meilleure décision pour vous et votre enfant.
- Allaitement : l'ivacaftor est excrété dans le lait maternel. Si vous envisagez d'allaiter, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Kalydeco. Votre médecin déterminera s'il convient de ne pas allaiter ou si vous devez arrêter le traitement par l'ivacaftor. Sa décision prendra en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Kalydeco contient du lactose et du sodium

Lactose : si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

3. COMMENT PRENDRE KALYDECO ?

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

Votre médecin déterminera le médicament et la dose qui vous conviennent.

Les recommandations relatives à la posologie de Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor/elaxacaftor sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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/elaxacaftor 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/elaxacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	1 comprimé d'ivacaftor 150 mg
12 ans et plus	2 comprimés d'ivacaftor/tezacaftor/elaxacaftor 75 mg/50 mg/100 mg	1 comprimé d'ivacaftor 150 mg

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

Ce médicament est pris par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer, casser ou dissoudre les comprimés.

Kalydeco comprimés doit être pris avec un repas riche en 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 notamment 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 Kalydeco. Voir « Kalydeco avec des aliments et boissons » à la rubrique 2 pour plus d'informations.

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. Voir également « Avertissements et précautions » à la rubrique 2.

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

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

Si vous oubliez de prendre Kalydeco

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 d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Ne prenez pas la dose du soir de Kalydeco. Prenez la dose du matin d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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 d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor à l'heure habituelle.

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

Ne prenez pas les doses de Kalydeco et de d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor en même temps.

Si vous arrêtez de prendre Kalydeco

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devez continuer à prendre Kalydeco. 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

Douleurs abdominales (mal au ventre) et augmentations des taux sanguins d'enzymes hépatiques.

Fonction hépatique :

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 l'apparition inexpliquée de tristesse, de trouble de l'humeur, d'anxiété, idées noires et état émotionnel exacerbé. Dans ce cas, informez votre médecin.

Autres effets indésirables de Kalydeco associé à ivacaftor/tezacaftor//elexacaftor

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

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

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)

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

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100)

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

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 les adolescents

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. 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 KALYDECO ?

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, la plaquette et l'étiquette du flacon 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 Kalydeco

La substance active est l'ivacaftor.

Kalydeco 75 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'ivacaftor.

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'ivacaftor.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, lactose monohydraté, succinate d'acétate d'hypromellose, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium (E487), silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.
- Pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), macrogol (PEG 3350), talc, laque aluminique d'indigotine (E132) et cire de carnauba.
- Encre d'impression : résine de shellac, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520) et solution concentrée d'ammoniaque.

Voir la fin de la rubrique 2 - Kalydeco contient du lactose et du sodium.

Comment se présente Kalydeco et contenu de l'emballage extérieur

Kalydeco 75 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés bleu clair, oblongs, de 12,7 mm x 6,8 mm, portant la mention « V 75 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

La présentation suivante est disponible :

- plaquette contenant 28 comprimés pelliculés dans une pochette en carton.

Kalydeco 150 mg comprimés pelliculés se présente sous la forme de comprimés bleu clair, oblongs, de 16,5 mm x 8,4 mm, portant la mention « V 150 » imprimée à l'encre noire sur une face et unis sur l'autre face.

La présentation suivante est disponible :

- plaquette contenant 28 comprimés pelliculés dans une pochette en carton ;

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)

MILLMOUNT HEALTHCARE LIMITED
BLOCK-7, CITY NORTH BUSINESS CAMPUS
STAMULLEN
CO. MEATH
K32 YD60
IRLANDE

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]