

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ivacaftor Accord 150 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'ivacaftor.

*Excipients à effet notoire*

Chaque comprimé pelliculé contient 165 mg de lactose (soit 173,75 mg de lactose monohydraté.)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Ivacaftor Accord 150 mg comprimés pelliculés : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, à bords biseautés, portant les mentions « N » et « U » gravées de part et d'autre de la ligne de sécabilité sur une face et sans inscription sur l'autre face. Les dimensions du comprimé sont d'environ 16,7 mm x 8,2 mm.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ivacaftor Accord comprimés est indiqué :

- En monothérapie dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 6 ans et plus, et pesant 25 kg et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* ou de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) suivantes : *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* ou *S549R* (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

La prescription d'Ivacaftor Accord est réservée aux médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose. Si le génotype du patient n'est pas connu, un génotypage par une méthode fiable et validée devra être réalisé avant l'initiation du traitement, afin de confirmer la présence d'une mutation du gène *CFTR* entrant dans l'indication (voir rubrique 4.1). Le variant polythymidique [poly-T] identifié avec la mutation *R117H* doit être déterminé conformément aux recommandations locales.

#### Posologie

La posologie chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus doit être déterminée conformément au tableau 1.

**Tableau 1 : Recommandations posologiques**

Âge/poids	Dose du matin	Dose du soir
Ivacaftor en monothérapie		

6 ans et plus, $\geq$ 25 kg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg
-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------

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

#### *Oubli d'une prise*

S'il s'est écoulé 6 heures ou moins depuis l'heure de prise de la dose du matin ou du soir oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et prendre ensuite la prochaine dose au moment habituel. Si un délai de plus de 6 heures s'est écoulé, le patient doit attendre et prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

#### *Administration concomitante avec les inhibiteurs du CYP3A*

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, la dose d'ivacaftor doit être ajustée comme indiqué dans le tableau 2. L'intervalle entre chaque prise doit être modifié en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubriques 4.4 et 4.5).

**Tableau 2 : Recommandations posologiques en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A**

Âge/poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
<b>Ivacaftor en monothérapie</b>		
6 ans et plus, $\geq$ 25 kg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg une fois par jour le matin.  Pas de prise d'ivacaftor le soir.	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg le matin deux fois par semaine à 3 ou 4 jours d'intervalle.  Pas de prise d'ivacaftor le soir.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Les données concernant les personnes âgées traitées par l'ivacaftor sont très limitées. Aucune adaptation de la posologie spécifique à cette population de patients n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

##### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure ou égale à 30 mL/min) ou en phase terminale (voir rubriques 4.4 et 5.2.).

##### *Insuffisance hépatique*

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

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de classe B) ou sévère (Child-Pugh de classe C), la dose d'ivacaftor doit être ajustée comme indiqué dans le tableau 3 (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

**Tableau 3 : Recommandations posologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère**

Âge/poids	Modérée (Child-Pugh de classe B)	Sévère (Child-Pugh de classe C)
<b>Ivacaftor en monothérapie</b>		
6 ans et plus, ≥ 25 kg	Un comprimé d'ivacaftor 150 mg une fois par jour le matin. Pas de prise d'ivacaftor le soir.	<b>L'utilisation n'est pas recommandée</b> , sauf si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques.  En cas d'utilisation, un comprimé d'ivacaftor 150 mg le matin un jour sur deux ou moins fréquemment en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.  Pas de prise d'ivacaftor le soir.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ivacaftor en monothérapie n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins d'1 mois ou chez les enfants âgés de moins de 6 mois nés prématurés (nés à moins de 37 semaines d'âge gestationnel). Aucune donnée n'est disponible.

Les données chez les patients de moins de 6 ans porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* sont limitées. Les données disponibles chez les patients âgés de 6 ans et plus sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

### Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent avaler les comprimés en entier, conformément aux instructions du médecin. Les comprimés ne doivent pas être croqués ni écrasés dans la mesure où il n'existe pas actuellement de données cliniques documentant ces modalités d'emploi.

Les comprimés d'ivacaftor doivent être administrés avec un repas riche en graisses.

La consommation d'aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée durant le traitement (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

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

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

Seuls les patients atteints de mucoviscidose qui présentaient une mutation de défaut de régulation (classe III) *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R* ou une mutation *G970R* ou *R117H* sur au moins un allèle du gène *CFTR* ont été inclus dans les études 770-102, 770-103, 770-111 et 770-110 (voir rubrique 5.1).

Quatre patients porteurs de la mutation *G970R* ont été inclus dans l'étude 770-111. Chez trois des quatre patients, la variation du taux de chlorures dans la sueur a été inférieure à 5 mmol/L et ce groupe ne présentait pas d'amélioration cliniquement significative du VEMS après 8 semaines de traitement. L'efficacité clinique chez les patients porteurs de la mutation *G970R* du gène *CFTR* n'a pas pu être établie (voir rubrique 5.1).

Les résultats d'efficacité d'une étude de phase II réalisée chez des patients atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation *CFTR-F508del*, n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement

significative du VEMS après 16 semaines de traitement par l'ivacaftor comparé au placebo (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'utilisation de l'ivacaftor en monothérapie n'est pas recommandée chez ces patients.

Dans l'étude 770-110, l'effet positif de l'ivacaftor observé a été moins évident chez les patients porteurs d'une mutation *R117H-7T* associée à une maladie moins sévère (voir rubrique 5.1).

L'ivacaftor en association avec tézacaftor/ivacaftor ne doit pas être prescrit chez les patients atteints de mucoviscidose, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une seconde mutation du gène *CFTR* non mentionnée dans la liste figurant à la rubrique 4.1.

#### Augmentations des transaminases et atteinte hépatique

Chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale, une insuffisance hépatique nécessitant une transplantation a été rapportée lors du traitement par l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor. Ce médicament doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une atteinte hépatique avancée préexistante (par exemple cirrhose, hypertension portale), et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. S'il est utilisé, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Des augmentations modérées des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] ou aspartate aminotransférase [ASAT]) sont fréquentes chez les patients atteints de mucoviscidose. Des augmentations des transaminases ont été observées chez certains patients traités par l'ivacaftor en monothérapie et en association avec tézacaftor / ivacaftor ou ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor. Chez les patients recevant l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor, ces augmentations ont parfois été accompagnées d'élévations de la bilirubine totale. Par conséquent, un dosage des transaminases (ALAT et ASAT) et de la bilirubine totale est recommandé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par l'ivacaftor, tous les 3 mois durant la première année de traitement, puis au moins une fois par an. Une surveillance plus fréquente de la fonction hépatique doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique ou d'augmentations des transaminases. En cas d'augmentations significatives des transaminases (par exemple ALAT ou ASAT > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou ALAT ou ASAT > 3 × LSN avec bilirubine > 2 × LSN), le traitement doit être interrompu et le bilan hépatique doit être étroitement surveillé jusqu'à sa normalisation. La décision d'une éventuelle reprise du traitement après normalisation du bilan hépatique doit tenir compte des risques encourus par rapport au bénéfice attendu (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

L'utilisation de l'ivacaftor en monothérapie ou en association avec tézacaftor/ivacaftor n'est pas recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance hépatique sévère sauf si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Ces patients ne doivent pas être traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor (voir tableau 3 à la rubrique 4.2 et rubriques 4.8 et 5.2).

L'utilisation de l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor chez les patients âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance hépatique modérée n'est pas recommandée. Le traitement ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bénéfices escomptés prédominent sur les risques. Dans ce cas, il doit être utilisé avec précaution à une dose réduite (voir tableau 3 à la rubrique 4.2 et rubriques 4.8 et 5.2).

#### Dépression

Des cas de dépression (incluant idées suicidaires et tentatives de suicide), apparaissant généralement au cours des trois mois suivant l'instauration du traitement, ont été rapportés chez des patients traités par l'ivacaftor, notamment en association avec tézacaftor / ivacaftor ou avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor, et ayant des antécédents de troubles psychiatriques. Une amélioration des symptômes a été

observée dans certains cas après une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Les patients (et aidants) doivent être avertis de la nécessité d'être attentifs à l'apparition d'une humeur dépressive, de pensées suicidaires ou de modifications inhabituelles du comportement et de prendre immédiatement avis auprès du médecin en cas de survenue de ces symptômes.

### Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'utilisation de l'ivacaftor chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 5.2).

### Mutations peu susceptibles de répondre au traitement modulateur

Les patients dont le génotype comprend deux mutations du gène *CFTR* connues pour ne pas produire de protéine CFTR (c'est-à-dire deux mutations de classe I) ne devraient pas répondre au traitement modulateur de la protéine CFTR.

### Études cliniques comparant l'ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor au tézacaftor/ivacaftor ou à l'ivacaftor

Il n'a pas été mené d'étude clinique comparant directement l'ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor au tézacaftor / ivacaftor ou à l'ivacaftor chez les patients qui ne sont pas porteurs de mutations *F508del*.

### Patients greffés

L'ivacaftor 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 la ciclosporine ou le tacrolimus.

### Rashs cutanés

L'incidence des rashs observés avec l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor était plus élevée chez les patientes 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 ne peut être exclu. L'interruption du traitement par l'ivacaftor en association avec ivacaftor/tézacaftor/éléxacaftor 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'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si le rash ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée (voir rubrique 4.8).

### Interactions avec d'autres médicaments

#### *Inducteurs du CYP3A*

L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition systémique de l'ivacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de son efficacité. Par conséquent, l'administration concomitante d'ivacaftor avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Inhibiteurs du CYP3A*

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente les expositions systémiques de l'ivacaftor, tézacaftor et éléxacaftor. En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, la dose d'ivacaftor doit être ajustée (voir tableau 2 aux rubriques 4.2 et 4.5).

### Population pédiatrique

Des cas d'opacités du cristallin / de cataractes non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des enfants et adolescents traités par l'ivacaftor en monothérapie ou en association. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (par exemple : corticothérapie et exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'ivacaftor ne peut être exclu. Des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement sont recommandés en cas d'instauration du traitement par l'ivacaftor chez des patients pédiatriques (voir rubrique 5.3).

#### Excipients à effet notoire

##### *Lactose*

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

##### *Sodium*

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

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

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

#### Médicaments modifiant la pharmacocinétique de l'ivacaftor

##### *Inducteurs du CYP3A*

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

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

##### *Inhibiteurs du CYP3A*

L'ivacaftor est un substrat de forte affinité du CYP3A. L'administration concomitante de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor (mesurée par l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques [ASC]) de 8,5 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de l'ivacaftor est recommandée lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, la télithromycine et la clarithromycine (voir tableau 2 aux rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de fluconazole, un inhibiteur modéré du CYP3A, a augmenté l'exposition systémique de l'ivacaftor de 3 fois et a augmenté l'exposition systémique du métabolite M1 dans une moindre mesure comparativement à celle de l'ivacaftor. Une réduction de la posologie de l'ivacaftor est recommandée chez les patients recevant un traitement concomitant par des inhibiteurs modérés du CYP3A, tels que le fluconazole, l'érythromycine et le vérapamil (voir tableau 2 aux rubriques 4.2 et 4.4).

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

#### *Interactions potentielles entre l'ivacaftor et les transporteurs*

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

#### *Ciprofloxacine*

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

#### Médicaments dont la pharmacocinétique est modifiée par l'ivacaftor

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

#### *Substrats du CYP2C9*

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

#### *Digoxine et autres substrats de la P-gp*

L'administration concomitante de digoxine, un substrat ayant une forte affinité pour la P-gp, a entraîné une augmentation de l'exposition systémique de la digoxine d'un facteur 1,3, ce qui correspond à une inhibition faible de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration d'ivacaftor peut augmenter l'exposition systémique des médicaments substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance adaptée sont préconisées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

#### *Substrats du CYP3A*

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

#### *Contraceptifs hormonaux*

Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de l'ivacaftor sur les expositions systémiques d'un contraceptif œstroprogestatif administré par voie orale. Aucune adaptation de la posologie des contraceptifs oraux n'apparaît nécessaire.

### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

### Allaitement

Des données limitées montrent une excrétion de l'ivacaftor dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés / nourrissons allaités ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre / de s'abstenir du traitement avec l'ivacaftor en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'ivacaftor sur la fertilité humaine. L'ivacaftor a eu un effet sur la fertilité chez le rat (voir rubrique 5.3).

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

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

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients âgés de 6 ans et plus ayant reçu l'ivacaftor sont : céphalées (23,9 %), douleur oropharyngée (22,0 %), infections des voies respiratoires supérieures (22,0 %), congestion nasale (20,2 %), douleur abdominale (15,6 %), rhinopharyngite (14,7 %), diarrhée (12,8 %), sensations vertigineuses (9,2 %), rash cutané (12,8 %) et contamination bactérienne de l'expectoration (12,8 %). Des augmentations des transaminases ont été observées chez 12,8 % des patients traités par l'ivacaftor contre 11,5 % des patients recevant le placebo.

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

Les effets indésirables graves étaient notamment des douleurs abdominales (0,9 %) et des augmentations des transaminases (1,8 %) chez les patients qui recevaient l'ivacaftor, tandis que des effets indésirables graves à type de rash ont été rapportés chez 1,5 % des patients âgés de 12 ans et plus recevant l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor (voir rubrique 4.4).

## Tableau des effets indésirables

Le tableau 4 ci-dessous présente les effets indésirables observés avec l'ivacaftor en monothérapie dans les études cliniques (études contrôlées contre placebo et non contrôlées) au cours desquelles la durée d'exposition de l'ivacaftor allait de 16 semaines à 144 semaines. Les effets indésirables supplémentaires observés avec l'ivacaftor en association avec tézacaftor / ivacaftor et/ou en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor sont également présentés dans le tableau 4 ci-dessous. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 4 Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence de survenue
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures	très fréquent
	Rhinopharyngite	très fréquent
	Syndrome grippal <sup>†</sup>	fréquent
	Rhinite	fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie <sup>†</sup>	fréquent
Affections psychiatriques	Dépression	fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées	très fréquent
	Sensations vertigineuses	très fréquent
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	fréquent
	Sensation anormale au niveau de l'oreille	fréquent
	Acouphènes	fréquent
	Hyperhémie du tympan	fréquent
	Trouble vestibulaire	fréquent
	Congestion de l'oreille	peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Douleur oropharyngée	très fréquent
	Congestion nasale	très fréquent
	Respiration anormale <sup>†</sup>	fréquent
	Rhinorrhée <sup>†</sup>	fréquent
	Congestion des sinus	fréquent
	Érythème pharyngé	fréquent
Affections gastro-intestinales	Sibilances <sup>†</sup>	peu fréquent
	Douleur abdominale	très fréquent
	Diarrhée	très fréquent
	Douleur abdominale haute <sup>†</sup>	fréquent
	Flatulences <sup>†</sup>	fréquent
Affections hépatobiliaires	Nausées *	fréquent
	Augmentations des transaminases	très fréquent
	Augmentation de l'alanine aminotransférase <sup>†</sup>	très fréquent
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase <sup>†</sup>	fréquent

	Atteinte hépatique <sup>^</sup>	fréquence indéterminée
	Augmentation de la bilirubine totale <sup>^</sup>	fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash cutané	très fréquent
	Acné <sup>†</sup>	fréquent
	Prurit <sup>†</sup>	fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	Masse dans le sein	fréquent
	Inflammation du sein	peu fréquent
	Gynécomastie	peu fréquent
	Affection du mamelon	peu fréquent
	Douleur au niveau du mamelon	peu fréquent
Investigations	Contamination bactérienne de l'expectoration	très fréquent
	Augmentation de la créatine kinase sanguine <sup>†</sup>	fréquent
	Augmentation de la pression artérielle <sup>†</sup>	peu fréquent

\* Effet indésirable et fréquence rapportés dans les études cliniques conduites avec l'ivacaftor en association avec tézacaftor / ivacaftor.

† Effet indésirable et fréquence rapportés dans les études cliniques conduites avec l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor.

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

## Description de certains effets indésirables

### Élévation du taux de transaminases

Au cours des études cliniques 770-102 et 770-103 contrôlées contre placebo de 48 semaines de l'ivacaftor en monothérapie menées chez des patients âgés de 6 ans et plus, l'incidence de l'augmentation maximale des taux de transaminases (ALAT ou ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  ou  $> 3 \times$  LSN était respectivement de 3,7 %, 3,7 % et 8,3 % chez les patients traités par l'ivacaftor et de 1,0 %, 1,9 % et 8,7 % chez les patients recevant le placebo. Deux patients, l'un recevant le placebo et l'autre recevant l'ivacaftor, ont arrêté définitivement le traitement en raison de transaminases élevées,  $> 8 \times$  LSN. Aucun des patients traités par l'ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases  $> 3 \times$  LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale  $> 1,5 \times$  LSN. Chez les patients traités par l'ivacaftor, les augmentations des transaminases allant jusqu'à  $5 \times$  LSN ont régressé sans interruption du traitement dans la majorité des cas. L'administration d'ivacaftor a été interrompue chez la plupart des patients présentant des élévations des transaminases  $> 5 \times$  LSN. Le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4).

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

Au cours de l'étude de phase III contrôlée contre placebo de 24 semaines de l'ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor, ces chiffres étaient de 1,5 %, 2,5 % et 7,9 % chez les patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor et de 1,0 %, 1,5 % et 5,5 % chez les patients recevant le placebo. L'incidence

des effets indésirables d'augmentations des transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par l'ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor 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).

#### *Rashs cutanés*

Dans l'étude 445-102, l'incidence des rashs cutanés (tels que : rash, rash prurigineux) était de 10,9 % chez les patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor et de 6,5 % chez les patients recevant le placebo. Les rashs 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 ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor et de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et 8,3 % chez les patientes recevant le placebo. Chez les patientes traitées par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor, l'incidence des rashs 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, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine kinase  $> 5 \times$  LSN était de 10,4 % chez les patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les augmentations de la créatine kinase observées étaient généralement transitoires et asymptomatiques et sont survenues à la suite d'une activité physique dans de nombreux cas. Aucun des patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation de la créatine kinase.

#### *Augmentation de la pression artérielle*

Dans l'étude 445-102, l'augmentation maximale de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) moyenne par rapport aux valeurs initiales était respectivement de 3,5 mmHg et 1,9 mmHg chez les patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor (valeurs initiales : PAS 113 mmHg et PAD 69 mmHg) et respectivement de 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 au moins deux reprises étaient respectivement de 5,0 % et 3,0 % chez les patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor contre 3,5 % et 3,5 % chez les patients recevant le placebo.

#### Population pédiatrique

##### *Ivacaftor en monothérapie*

La sécurité de l'ivacaftor administré en monothérapie pendant 24 semaines a été évaluée chez 43 patients âgés d'1 mois à moins de 24 mois (dont 7 étaient âgés de moins de 4 mois), 34 patients âgés de 2 à moins de 6 ans, 61 patients âgés de 6 à moins de 12 ans et 94 patients âgés de 12 à moins de 18 ans.

En général, le profil de sécurité de l'ivacaftor (en monothérapie ou dans le cadre d'un schéma thérapeutique combiné) est uniforme chez les enfants et les adolescents et est également similaire à celui observé chez les patients adultes.

L'incidence des augmentations des transaminases (ALAT ou ASAT) observées dans les études 770-103, 770-111 et 770-110 (patients âgés de 6 à moins de 12 ans), dans l'étude 770-108 (patients âgés de 2 à moins de 6 ans) et dans l'étude 770-124 (patients âgés d'1 mois à moins de 24 mois) est présentée dans le tableau 5. Dans les études contrôlées contre placebo, l'incidence des augmentations des

transaminases était similaire chez les patients traités par l'ivacaftor (15,0 %) et chez les patients recevant le placebo (14,6 %). Les augmentations des transaminases étaient généralement plus importantes chez les enfants que chez les patients plus âgés. Dans toutes les populations, les taux de transaminases sont revenus aux valeurs initiales après l'interruption du traitement, et le traitement par l'ivacaftor a pu être repris avec succès dans presque tous les cas où il avait été interrompu temporairement en raison d'une élévation des transaminases (voir rubrique 4.4). Des cas évocateurs d'un rechallenge positif ont été observés.

Dans l'étude 770-108, le traitement par l'ivacaftor a été arrêté définitivement chez un patient. Dans la cohorte de patients âgés d'1 mois à moins de 4 mois inclus dans l'étude 770-108, un patient (14,3 %) âgé d'1 mois avait un taux d'ALAT > 8 × LSN et un taux d'ASAT > 3 et ≤ 5 × LSN, entraînant l'arrêt du traitement par l'ivacaftor (voir la rubrique 4.4 pour la prise en charge des augmentations des transaminases).

**Tableau 5 : Augmentations des transaminases chez les patients âgés d'1 mois à moins de 12 ans traités par l'ivacaftor en monothérapie**

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

#### *Ivacaftor en association avec tézacaftor / ivacaftor*

La sécurité du tézacaftor / ivacaftor en association avec l'ivacaftor a été évaluée chez 124 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Les doses de 100 mg de tézacaftor / 150 mg d'ivacaftor et de 150 mg d'ivacaftor n'ont pas été évaluées dans les études cliniques menées chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant de 30 kg à moins de 40 kg.

En général, le profil de sécurité est uniforme chez les enfants et les adolescents et est également similaire à celui observé chez les patients adultes.

Au cours de l'étude de phase III en ouvert d'une durée de 24 semaines menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (étude 661-113 partie B, n = 70), l'incidence de l'augmentation maximale des transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 et > 3 × LSN était respectivement de 1,4 %, 4,3 % et 10,0 %. Aucun des patients traités par tézacaftor / ivacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale > 2 × LSN et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation des transaminases. Le traitement par tézacaftor / ivacaftor a été interrompu chez un patient en raison de transaminases élevées et a ensuite été repris avec succès (voir la rubrique 4.4 pour la conduite à tenir en cas d'augmentations des transaminases).

#### *Ivacaftor en association avec ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor*

La sécurité de l'ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor en association avec l'ivacaftor a été évaluée chez 272 patients âgés de 2 ans à moins de 18 ans dans les études 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111 et 445-124. En général, le profil de sécurité est similaire chez les enfants et adolescents et chez les adultes.

Au cours de l'étude 445-106 menée chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence de l'augmentation maximale des transaminases (ALAT ou ASAT) > 8, > 5 et > 3 × LSN était respectivement de 0,0 %, 1,5 % et 10,6 %. Aucun des patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases > 3 × LSN associée à une augmentation de

la bilirubine totale  $> 2 \times$  LSN et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation 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 transaminases (ALAT ou ASAT)  $> 8$ ,  $> 5$  et  $> 3 \times$  LSN était respectivement de 1,3 %, 2,7 % et 8,0 %. Aucun des patients traités par ivacaftor / tézacaftor / éléxacaftor n'a présenté d'augmentation des transaminases  $> 3 \times$  LSN associée à une augmentation de la bilirubine totale  $> 2 \times$  SN et aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4).

#### *Rashes cutanés*

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 de type rash cutané : 4 patientes (9,8 %) et 11 patients de sexe masculin (32,4 %).

#### *Opacité du cristallin*

Un patient a présenté un événement indésirable de type opacité du cristallin.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec l'ivacaftor. La conduite à tenir en cas de surdosage consiste en des mesures générales d'appoint, telles que la surveillance des fonctions vitales, de la fonction hépatique et de l'état clinique du patient.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

##### *Ivacaftor en monothérapie*

L'ivacaftor potentialise l'activité de la protéine CFTR. *In vitro*, il augmente l'ouverture du canal CFTR pour améliorer le transport des ions chlorures dans les mutations de défaut de régulation spécifiques (dont la liste figure à la rubrique 4.1) impliquées dans la diminution de la probabilité d'ouverture du canal par rapport au canal CFTR normal. L'ivacaftor a également potentialisé la probabilité d'ouverture du canal R117H-CFTR, qui présente à la fois une faible probabilité d'ouverture (régulation) et une amplitude du courant ionique (conductance) réduite. La mutation G970R provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire, ce qui peut expliquer les résultats observés dans l'étude 770-111 chez les patients porteurs de cette mutation (voir Effets pharmacodynamiques et Efficacité et

sécurité cliniques).

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

### Effets pharmacodynamiques

#### *Ivacaftor en monothérapie*

Dans les études 770-102 et 770-103 conduites chez des patients porteurs de la mutation *G551D* sur un allèle du gène *CFTR*, l'ivacaftor a entraîné des diminutions du taux de chlorures dans la sueur qui étaient rapides (15 jours), importantes (la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur entre la valeur à 24 semaines et la valeur initiale était respectivement de -48 mmol/L [IC à 95 % : -51 ; -45] et de -54 mmol/L [IC à 95 % : -62 ; -47]) et prolongées (jusqu'à 48 semaines).

Dans l'étude 770-111, partie 1, menée chez des patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation du gène *CFTR* autre que *G551D*, le traitement par l'ivacaftor a entraîné une variation moyenne rapide (15 jours) et importante du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (IC à 95 % : -57 ; -41) jusqu'à la semaine 8 de traitement. Cependant, chez les patients porteurs de la mutation *CFTR-G970R*, la variation absolue moyenne du taux de chlorures dans la sueur à la semaine 8 était de -6,25 mmol/L (écart-type : ± 6,55). Des résultats comparables à ceux de la partie 1 ont été observés dans la partie 2 de l'étude. Lors de la visite de suivi de la semaine 4 (4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor), les valeurs moyennes du taux de chlorures dans la sueur de chaque groupe tendaient à revenir aux valeurs initiales avant traitement.

Dans l'étude 770-110 menée chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs de la mutation *R117H* du gène *CFTR*, la différence entre les variations moyennes du taux de chlorures dans la sueur jusqu'à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale dans chacun des groupes de traitement était de -24 mmol/L (IC à 95 % : -28 ; -20). Dans les analyses en sous-groupes en fonction de l'âge, la différence entre les traitements était de -21,87 mmol/L (IC à 95 % : -26,46 ; -17,28) chez les patients âgés de 18 ans et plus et de -27,63 mmol/L (IC à 95 % : -37,16 ; -18,10) chez les patients âgés de 6 à 11 ans. Deux patients âgés de 12 à 17 ans ont été inclus dans cette étude.

### Efficacité et sécurité cliniques

#### *Ivacaftor en monothérapie*

#### Études 770-102 et 770-103 : études chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de la mutation de défaut de régulation *G551D*

L'efficacité de l'ivacaftor a été évaluée dans deux études de phase III, multicentriques, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation *G551D* sur au moins un allèle du gène *CFTR*, ayant un VEMS  $\geq 40$  % de la valeur théorique et stables cliniquement.

Les patients des deux études ont été randomisés dans les proportions 1/1 afin de recevoir 150 mg d'ivacaftor ou le placebo toutes les 12 heures avec des repas riches en graisses pendant 48 semaines, en plus de leur traitement prescrit pour la mucoviscidose (par exemple, tobramycine, dornase alfa). L'utilisation d'une solution de chlorure de sodium hypertonique inhalée n'était pas autorisée.

L'étude 770-102 a évalué 161 patients âgés de 12 ans et plus ; 122 (75,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. La consommation de médicaments en début d'étude

était plus fréquente dans le groupe placebo que dans le groupe traité par l'ivacaftor. Ces médicaments comprenaient la dornase alfa (73,1 % contre 65,1 %), le salbutamol (53,8 % contre 42,2 %), la tobramycine (44,9 % contre 33,7 %) et l'association salmétérol / fluticasone (41,0 % contre 27,7 %). Le VEMS moyen initial était égal à 63,6 % (de 31,6 % à 98,2 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 26 ans (de 12 à 53 ans).

L'étude 770-103 a évalué 52 patients âgés de 6 à 11 ans lors de la phase de sélection ; le poids corporel moyen (ET) était de 30,9 (8,63) kg ; 42 (80,8 %) patients étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le deuxième allèle. Le VEMS moyen initial était de 84,2 % (de 44,0 % à 133,8 %) de la valeur théorique et l'âge moyen était de 9 ans (de 6 à 12 ans) ; 8 (30,8 %) patients du groupe placebo et 4 (15,4 %) patients du groupe ivacaftor présentaient un VEMS initial inférieur à 70 % de la valeur théorique.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité dans les deux études était la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 24 semaines de traitement par rapport à sa valeur initiale.

La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 10,6 % (8,6 ; 12,6) dans l'étude 770-102 et de 12,5 % (6,6 ; 18,3) dans l'étude 770-103. La différence entre ivacaftor et placebo de la variation relative moyenne (IC à 95 %) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 17,1 % (13,9 ; 20,2) dans l'étude 770-102 et de 15,8 % (8,4 ; 23,2) dans l'étude 770-103. La variation moyenne du VEMS (L) entre la semaine 24 et la valeur initiale était de 0,37 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,01 litre pour le groupe placebo dans l'étude 770-102 ; elle était de 0,30 litre pour le groupe ivacaftor et de 0,07 litre pour le groupe placebo dans l'étude 770-103. Dans les deux études, l'amélioration du VEMS était obtenue rapidement (jour 15) et persistait tout au long des 48 semaines.

La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients âgés de 12 à 17 ans dans l'étude 770-102 était de 11,9 % (5,9 ; 17,9). La différence entre ivacaftor et placebo de la variation absolue moyenne (IC à 95 %) du VEMS en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 24 et la valeur initiale chez les patients dont le VEMS initial était supérieur à 90 % de la valeur théorique dans l'étude 770-103 était de 6,9 % (-3,8 ; 17,6).

Le tableau 6 ci-dessous présente les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires pertinents d'un point de vue clinique.

**Tableau 6 : Effet de l'ivacaftor sur les autres critères d'évaluation de l'efficacité dans les études 770-102 et 770-103**

Critère d'évaluation	Étude 770-102		Étude 770-103	
	Différence entre les traitements <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>	Différence entre les traitements <sup>a</sup> (IC à 95 %)	Valeur de <i>p</i>
<b>Variation absolue moyenne du score du domaine respiratoire CFQ-R<sup>b</sup> (points) par rapport à sa valeur initiale<sup>c</sup></b>				
Jusqu'à la semaine 24	8,1 (4,7 ; 11,4)	< 0,0001	6,1 (-1,4 ; 13,5)	0,1092
Jusqu'à la semaine 48	8,6 (5,3 ; 11,9)	< 0,0001	5,1 (-1,6 ; 11,8)	0,1354
<b>Risque relatif d'exacerbation pulmonaire</b>				
Jusqu'à la semaine 24	0,40 <sup>d</sup>	0,0016	NA	NA
Jusqu'à la semaine 48	0,46 <sup>d</sup>	0,0012	NA	NA
<b>Variation absolue moyenne du poids corporel (kg) par rapport à sa valeur initiale</b>				

À la semaine 24	2,8 (1,8 ; 3,7)	< 0,0001	1,9 (0,9 ; 2,9)	0,0004
À la semaine 48	2,7 (1,3 ; 4,1)	0,0001	2,8 (1,3 ; 4,2)	0,0002
<b>Variation absolue moyenne de l'IMC (kg/m<sup>2</sup>) par rapport à sa valeur initiale</b>				
À la semaine 24	0,94 (0,62 ; 1,26)	< 0,0001	0,81 (0,34 ; 1,28)	0,0008
À la semaine 48	0,93 (0,48 ; 1,38)	< 0,0001	1,09 (0,51 ; 1,67)	0,0003
<b>Variation moyenne des scores z par rapport à leur valeur initiale</b>				
Score z du poids pour l'âge à la semaine 48	0,33 (0,04 ; 0,62)	0,0260	0,39 (0,24 ; 0,53)	< 0,0001
Score z de l'IMC pour l'âge à la semaine 48 <sup>e</sup>	0,33 (0,002 ; 0,65)	0,0490	0,45 (0,26 ; 0,65)	< 0,0001

IC : Intervalle de Confiance ; NA : non analysé en raison de la faible incidence des événements.

<sup>a</sup> Différence entre les traitements = effet de l'ivacaftor - effet du placebo.

<sup>b</sup> CFQ-R : questionnaire révisé spécifique de la mucoviscidose, mesure de la qualité de vie relative à la santé pour la mucoviscidose.

<sup>c</sup> Les données des versions du CFQ-R pour adultes/adolescents et du CFQ-R pour enfants de 12-13 ans dans l'étude 770-102 ont été regroupées ; les données de l'étude 770-103 ont été obtenues à partir du CFQ-R pour enfants de 6 à 11 ans.

<sup>d</sup> Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) pour le délai d'apparition de la première exacerbation pulmonaire.

<sup>e</sup> Chez les patients de moins de 20 ans (courbes de croissance des CDC américains).

#### Étude 770-111 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs de mutations de défaut de régulation autres que G551D

L'étude 770-111 était une étude de phase III croisée en deux parties, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo (partie 1), suivie d'une phase d'extension en ouvert de 16 semaines (partie 2), visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'une mutation G970R ou d'une mutation de défaut de régulation du gène CFTR autre que G551D (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P ou G1349D).

Dans la partie 1, les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir toutes les 12 heures pendant 8 semaines 150 mg d'ivacaftor ou le placebo avec un repas riche en graisses, en plus de leurs traitements prescrits pour la mucoviscidose, puis ont permuté après une période d'arrêt de traitement de 4 à 8 semaines pour recevoir l'autre traitement pendant une deuxième période de 8 semaines. Les nébulisations de solution saline hypertonique n'étaient pas autorisées. Dans la partie 2, l'ivacaftor était administré aux patients selon les mêmes modalités que dans la partie 1 pendant 16 semaines supplémentaires. La durée du traitement continu par l'ivacaftor était de 24 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1 et de 16 semaines chez les patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1.

Trente-neuf patients (âge moyen 23 ans) ayant un VEMS  $\geq 40$  % de la valeur théorique lors de l'inclusion (VEMS moyen : 78 % de la valeur théorique [allant de 43 % à 119 %]) ont été inclus dans l'étude ; 62 % des patients (24/39) étaient porteurs de la mutation CFTR-F508del sur le second allèle. Au total, 36 patients ont poursuivi l'étude dans la partie 2 (18 par séquence de traitement).

Dans la partie 1 de l'étude 770-111, la valeur moyenne initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de 79,3 % dans le groupe de patients recevant le placebo, tandis qu'elle était de 76,4 % dans le groupe de patients traités par l'ivacaftor. La valeur globale moyenne après le début du traitement était respectivement de 76,0 % et 83,7 %. La variation absolue moyenne du VEMS à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale (critère d'évaluation principal) était de 7,5 % pendant la période de traitement par l'ivacaftor et de -3,2 % pendant la période de traitement par le placebo. La

différence entre traitements observée entre l'ivacaftor et le placebo était de 10,7 % (IC 95 % : 7,3 ; 14,1) ( $p < 0,0001$ ).

L'effet de l'ivacaftor dans la population totale de l'étude 770-111 (incluant les critères secondaires de variation absolue de l'IMC à la semaine 8 de traitement et la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 8 de traitement) et en fonction de chaque mutation (variation absolue du taux de chlorures dans la sueur et du VEMS en pourcentage de la valeur théorique à la semaine 8) est présenté dans le tableau 7. Au vu des réponses cliniques (VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique) et pharmacodynamiques (taux de chlorures dans la sueur), l'efficacité à l'ivacaftor n'a pas pu être établie chez les patients porteurs de la mutation *G970R*.

**Tableau 7 : Effet de l'ivacaftor sur les variables d'efficacité dans la population totale et dans les sous-groupes de mutations spécifiques du gène *CFTR***

Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R (points)
Jusqu'à la semaine 8	À la semaine 8	Jusqu'à la semaine 8
Tous les patients (N = 39) Résultats présentés sous forme de variation moyenne (IC à 95 %) par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor comparativement au placebo :		
10,7 (7,3 ; 14,1)	0,66 (0,34 ; 0,99)	9,6 (4,5 ; 14,7)
<b>Groupes de patients en fonction du type de mutation (n)</b> Résultats présentés sous forme de moyenne (minimum, maximum) pour la variation à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale chez les patients traités par l'ivacaftor* :		
Mutation (n)	Variation absolue du taux de chlorures dans la sueur (mmol/L)	Variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur théorique (%)
	À la semaine 8	À la semaine 8
<i>G1244E</i> (5)	-55 (-75 ; -34)	8 (-1 ; 18)
<i>G1349D</i> (2)	-80 (-82 ; -79)	20 (3 ; 36)
<i>G178R</i> (5)	-53 (-65 ; -35)	8 (-1 ; 18)
<i>G551S</i> (2)	-68 <sup>†</sup>	3 <sup>†</sup>
<i>G970R</i> <sup>#</sup> (4)	-6 (-16 ; -2)	3 (-1 ; 5)
<i>S1251N</i> (8)	-54 (-84 ; -7)	9 (-20 ; 21)
<i>S1255P</i> (2)	-78 (-82 ; -74)	3 (-1 ; 8)
<i>S549N</i> (6)	-74 (-93 ; -53)	11 (-2 ; 20)
<i>S549R</i> (4)	-61 <sup>††</sup> (-71 ; -54)	5 (-3 ; 13)

\* Il n'a pas été effectué de tests statistiques en raison du faible effectif pour chaque mutation.

<sup>†</sup> Résultats chez le patient porteur de la mutation *G551S* ayant des données au temps d'évaluation de la semaine 8.

<sup>††</sup> n = 3 pour l'analyse de la variation absolue du taux de chlorures dans la sueur.

<sup>#</sup> Provoque une anomalie d'épissage ayant pour conséquence une quantité faible ou l'absence de protéines CFTR à la surface cellulaire.

Dans la partie 2 de l'étude 770-111, la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique après 16 semaines de traitement continu par l'ivacaftor (patients randomisés à la séquence de traitement ivacaftor/placebo dans la partie 1) était de 10,4 % (écart-type : ± 13,2 %). Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du traitement par l'ivacaftor, la variation absolue moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique était de -5,9 % (écart-type : ± 9,4 %). Chez les patients randomisés à la séquence de traitement placebo/ivacaftor dans la partie 1, une variation moyenne du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) de 3,3 % (écart-type : ± 9,3 %) était observée après les 16 semaines supplémentaires de traitement par l'ivacaftor. Lors de la visite de suivi de la partie 2, 4 semaines après la fin du

traitement par l'ivacaftor, la variation moyenne par rapport à la semaine 16 du VEMS (exprimé en pourcentage de la valeur théorique) était de -7,4 % (écart-type : ± 5,5 %)

Étude 770-104 : étude chez des patients atteints de mucoviscidose et porteurs de la mutation CFTR-F508del

L'étude 770-104 (partie A) était une étude de phase II de 16 semaines, randomisée dans les proportions de 4:1, conduite en double aveugle, contrôlée contre placebo, en groupes parallèles, de l'ivacaftor (150 mg toutes les 12 heures) chez 140 patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et ayant un VEMS ≥ 40 % de la valeur théorique.

La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique entre la semaine 16 et la valeur initiale (critère d'évaluation principal de l'efficacité) était de 1,5 % dans le groupe ivacaftor et de -0,2 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le traitement par l'ivacaftor et le placebo était de 1,7 % (IC à 95 % : -0,6 ; 4,1) ; cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,15$ ).

Étude 770-105 : étude d'extension en ouvert

Dans l'étude 770-105, les patients qui avaient terminé le traitement par le placebo dans les études 770-102 et 770-103 ont permuté pour recevoir l'ivacaftor, tandis que les patients qui avaient été traités par l'ivacaftor ont continué à recevoir l'ivacaftor pendant au moins 96 semaines ; la durée de traitement par l'ivacaftor était donc d'au moins 96 semaines chez les patients du groupe placebo/ivacaftor et d'au moins 144 semaines chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor.

Cent quarante-quatre (144) patients de l'étude 770-102 ont été inclus dans l'étude 770-105 : 67 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 77 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor. Quarante-huit (48) patients de l'étude 770-103 sont entrés dans l'étude 770-105 : 22 patients dans le groupe placebo/ivacaftor et 26 dans le groupe ivacaftor/ivacaftor.

Le tableau 8 ci-dessous présente les résultats en termes de variation absolue moyenne (ET) du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique dans les deux groupes de patients. Pour les patients du groupe placebo/ivacaftor, la valeur initiale du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est celle de l'étude 770-105, tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, la valeur initiale est celle des études 770-102 et 770-103.

**Tableau 8 : Effet de l'ivacaftor sur le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique dans l'étude 770-105**

Étude initiale et groupe de traitement	Durée du traitement par l'ivacaftor (semaines)	Variation absolue du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique par rapport à la valeur initiale (%)	
		N	Moyenne (ET)
<b>Étude 770-102</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	77	9,4 (8,3)
	144	72	9,4 (10,8)
<b>Placebo</b>	0*	67	-1,2 (7,8) <sup>†</sup>
	96	55	9,5 (11,2)
<b>Étude 770-103</b>			
<b>Ivacaftor</b>	48*	26	10,2 (15,7)

	144	25	10,3 (12,4)
<b>Placebo</b>	0*	22	-0,6 (10,1)†
	96	21	10,5 (11,5)

\* Traitement pendant l'étude de phase III de 48 semaines randomisée en *insu*.

† Variation par rapport à la valeur initiale de l'étude antérieure après 48 semaines de traitement par le placebo.

Lorsque la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique est comparée à la valeur initiale de l'étude 770-105 pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor (n = 72) qui avaient participé à l'étude 770-102, cette variation était de 0,0 % (écart-type : ± 9,05), tandis que pour les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor (n = 25) qui avaient participé à l'étude 770-103, elle était de 0,6 % (écart-type : ± 9,1). Ces résultats montrent que chez les patients du groupe ivacaftor/ivacaftor, l'amélioration du VEMS en pourcentage de la valeur théorique observée à la semaine 48 de l'étude initiale (jour 0 à jour 48) a été maintenue jusqu'à la semaine 144. Il n'a pas été constaté d'améliorations supplémentaires dans l'étude 770-105 (semaine 48 à semaine 144).

Chez les patients du groupe placebo/ivacaftor de l'étude 770-102, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été plus élevé dans l'étude initiale lorsque les patients recevaient le placebo (1,34 événement/an) que pendant l'étude 770-105 qui l'a suivie quand les patients ont permuté pour recevoir l'ivacaftor (0,48 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et 0,67 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96). Chez les patients du groupe ivacaftor /ivacaftor de l'étude 770-102, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires était de 0,57 événement/an du jour 1 à la semaine 48 lorsqu'ils recevaient l'ivacaftor. Après la transition dans l'étude 770-105, le taux annualisé d'exacerbations pulmonaires a été de 0,91 événement/an du jour 1 à la semaine 48 et de 0,77 événement/an de la semaine 48 à la semaine 96.

Chez les patients qui avaient participé à l'étude 770-103, le nombre d'événements a été globalement faible.

#### Étude 770-110 : étude conduite chez des patients atteints de mucoviscidose porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR

L'étude 770-110 a évalué 69 patients âgés de 6 ans et plus parmi lesquels 53 (76,8 %) étaient porteurs de la mutation *F508del* sur le second allèle. Le variant poly-T de *R117H* confirmé était *5T* chez 38 patients et *7T* chez 16 patients. À l'inclusion, le VEMS moyen était de 73 % de la valeur théorique (de 32,5 % à 105,5 %) et l'âge moyen était de 31 ans (de 6 ans à 68 ans). La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique mesuré sur la période allant jusqu'à la semaine 24 comparativement à la valeur initiale (critère d'évaluation principal de l'efficacité) était de 2,57 % dans le groupe ivacaftor et de 0,46 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe placebo était de 2,1 % [IC à 95 % : -1,1 ; 5,4].

Une analyse en sous-groupe prédéfinie a été réalisée chez les patients âgés de 18 ans et plus (26 patients recevant le placebo et 24 patients traités par l'ivacaftor). La variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 était de 4,5 % dans le groupe ivacaftor contre -0,46 % dans le groupe placebo. La différence estimée entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe placebo était de 5,0 % [IC à 95 % : 1,1 ; 8,8].

Dans une analyse en sous-groupe de patients porteurs d'un variant génétique *R117H-5T* confirmé, la différence de la variation absolue moyenne du VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe traité par l'ivacaftor et le groupe recevant le placebo était de 5,3 % [IC à 95 % : 1,3 ; 9,3]. Chez les patients porteurs d'un variant génétique *R117H-7T* confirmé, la différence observée entre le groupe ivacaftor et le groupe placebo était de 0,2 % [IC à 95 % : -8,1 ; 8,5].

Pour les critères d'efficacité secondaires, il n'a pas été observé de différences entre le traitement par

l'ivacaftor et le placebo pour la variation absolue de l'indice de masse corporel (IMC) à la semaine 24 de traitement par rapport à la valeur initiale ou pour le délai jusqu'à la première exacerbation pulmonaire. Des différences ont été observées pour la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 (la différence entre l'ivacaftor et le placebo était de 8,4 % [IC à 95 % : 2,2 ; 14,6]) et pour la variation moyenne du taux de chlorures dans la sueur par rapport à la valeur initiale (voir Effets pharmacodynamiques).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Après administration orale d'une dose unique de 150 mg à des volontaires sains avec un repas, les ASC et  $C_{max}$  moyennes ( $\pm$  écart-type [ET]) étaient de 10,60 (5,26)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  et de 0,768 (0,233)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivement. Après administration toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques à l'équilibre de l'ivacaftor étaient atteintes aux jours 3 à 5, avec un taux d'accumulation compris entre 2,2 et 2,9.

### Absorption

Après administrations orales répétées d'ivacaftor, l'exposition de l'ivacaftor augmentait généralement avec la posologie, comprise entre 25 mg toutes les 12 heures et 450 mg toutes les 12 heures. Après administration avec un repas riche en graisses, l'exposition systémique de l'ivacaftor était de 2,5 à 4 fois supérieure environ. Après coadministration avec le tezacaftor et l'elexacaftor, l'augmentation de l'AUC était similaire (environ 3 fois et 2,5 à 4 fois respectivement). Par conséquent, l'ivacaftor, en monothérapie ou dans un schéma associant tezacaftor/ivacaftor ou ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, doit être administré avec un repas riche en graisses.

Le  $t_{max}$  médian (valeurs extrêmes) est de 4,0 (3,0 ; 6,0) heures environ après administration avec un repas.

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

effet plus important est attendu. Cependant, il n'existe pas de données chez ce type de patients.

### Élimination

Après administration orale chez des volontaires sains, la majorité de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. Les principaux métabolites M1 et M6 représentaient 65 % environ de la dose totale éliminée, 22 % sous forme de M1 et 43 % sous forme de M6.

L'excrétion urinaire de l'ivacaftor sous forme inchangée était négligeable. La demi-vie terminale apparente était de 12 heures environ après une dose unique prise avec un repas. La clairance apparente (Cl/F) de l'ivacaftor était comparable entre les volontaires sains et les patients atteints de mucoviscidose. Le Cl/F moyen ( $\pm$  ET) était de 17,3 (8,4) L/h pour une dose unique de 150 mg administrée à des volontaires sains.

### Linéarité/non linéarité

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

### Populations particulière

#### *Insuffisance hépatique*

Après une dose unique de 150 mg d'ivacaftor, la  $C_{max}$  de l'ivacaftor (moyenne : 0,735  $\mu$ g/mL [écart-type : 0,331]) était comparable chez les patients adultes dont la fonction hépatique était modérément altérée (Child-Pugh de classe B, score de 7 à 9), mais l' $ASC_{0-\infty}$  de l'ivacaftor (moyenne : 16,80  $\mu$ g·h/mL [écart-type :  $\pm$  6,14]) était augmentée de deux fois environ par rapport aux volontaires sains appariés pour les données démographiques. Des simulations permettant de prédire l'exposition de l'ivacaftor à l'état d'équilibre ont montré qu'en réduisant la dose de 150 mg toutes les 12 heures à 150 mg une fois par jour, les patients adultes présentant une insuffisance hépatique modérée auraient des valeurs de  $C_{min}$  à l'équilibre comparables à celles obtenues avec une posologie de 150 mg toutes les 12 heures chez les adultes ayant une fonction hépatique normale.

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe Child-Pugh B, score de 7 à 9), l'AUC de l'ivacaftor augmentait d'environ 50 % après administrations multiples pendant 10 jours soit de tezacaftor et d'ivacaftor, soit d'ivacaftor, de tezacaftor et d'elexacaftor.

Le retentissement de l'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh de classe C, score de 10 à 15) sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor n'a pas été étudié. Le niveau d'augmentation de l'exposition systémique chez ces patients n'est pas connu, mais une exposition systémique plus importante que celle observée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée est attendue.

Pour les recommandations sur l'utilisation appropriée et les modifications posologiques, voir le tableau 3 à la rubrique 4.2.

#### *Insuffisance rénale*

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

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

### Origine ethnique

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

### Influence du sexe

Les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor sont similaires chez les hommes et les femmes.

### Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques de l'ivacaftor n'était pas suffisant pour déterminer si les paramètres pharmacocinétiques sont comparables ou non à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

Chez les patients âgés (65 à 72 ans), les paramètres pharmacocinétiques de l'ivacaftor en association avec le tezacaftor sont comparables à ceux observés chez les adultes plus jeunes.

### Population pédiatrique

L'exposition systémique attendue de l'ivacaftor, déterminée à partir d'une analyse compartimentale des concentrations observées dans les études de phases II et III, est présentée par tranche d'âge dans le tableau 9.

**Tableau 9 : Exposition moyenne (écart-type) de l'ivacaftor, par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Dose	C <sub>min, ss</sub> µg/mL	ASC <sub>0-12h,ss</sub> µg·h/mL
1 mois à moins de 2 mois (≥ 3 kg) <sup>□</sup>	13,4 mg toutes les 24 heures	0,300 (0,221) <sup>†</sup>	5,84 (2,98) <sup>†</sup>
2 mois à moins de 4 mois (≥ 3 kg) <sup>□</sup>	13,4 mg toutes les 12 heures	0,406 (0,266) <sup>†</sup>	6,45 (3,43) <sup>†</sup>
4 mois à moins de 6 mois (≥ 5 kg) <sup>□</sup>	25 mg toutes les 12 heures	0,371 (0,183)	6,48 (2,52)
6 mois à moins de 12 mois (≥ 5 kg à < 7 kg) <sup>‡</sup>	25 mg toutes les 12 heures	0,336	5,41
6 mois à moins de 12 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	0,508 (0,252)	9,14 (4,20)
12 mois à moins de 24 mois (7 kg à < 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	0,440 (0,212)	9,05 (3,05)
12 mois à moins de 24 mois (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	0,451 (0,125)	9,60 (1,80)
2 à 5 ans (< 14 kg)	50 mg toutes les 12 heures	0,577 (0,317)	10,50 (4,26)
2 à 5 ans (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	0,629 (0,296)	11,30 (3,82)
6 à 11 ans <sup>§</sup> (≥ 14 kg à < 25 kg)	75 mg toutes les 12 heures	0,641 (0,329)	10,76 (4,47)
6 à 11 ans <sup>§</sup> (≥ 25 kg)	150 mg toutes les 12 heures	0,958 (0,546)	15,30 (7,34)
12 à 17 ans	150 mg toutes les 12 heures	0,564 (0,242)	9,24 (3,42)
Adultes (≥ 18 ans)	150 mg toutes les 12 heures	0,701 (0,317)	10,70 (4,10)

<sup>□</sup> Les patients âgés d'1 mois à moins de 6 mois étaient nés à un âge gestationnel ≥ 37 semaines.

† Les expositions chez les patients âgés d'1 mois à moins de 4 mois sont estimées à partir de simulations issues du modèle pharmacocinétique physiologique intégrant les données recueillies dans cette tranche d'âge.

‡ Valeurs basées sur les données d'un seul patient ; écart-type non rapporté.

§ Les expositions chez les patients âgés de 6 à 11 ans sont estimées à partir de simulations issues du modèle de pharmacocinétique de population utilisant les données recueillies dans cette tranche d'âge.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

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.

#### Gestation et fertilité

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

#### Développement péri- et postnatal

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

#### Études chez les animaux juvéniles

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline  
Lactose monohydraté  
Succinate d'acétate d'hypromellose  
Croscarmellose sodique  
Laurylsulfate de sodium  
Silice, colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

## Pelliculage

Alcool polyvinylique  
Lactose monohydraté  
Macrogol  
Talc

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 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 PVC/PE/PVDC-Alu et étuis de plaquettes perforées en PVC/PE/PVDC-Alu pour délivrance à l'unité.

Les présentations suivantes sont disponibles :

- Étui de plaquettes contenant 28 ou 56 comprimés pelliculés.
- Étui de plaquettes perforées pour délivrance à l'unité contenant 56 x 1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Accord Healthcare B.V. Winthontlaan 200 3526 KV Utrecht Pays-Bas

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

BE665792

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 02/03/2026

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 03/2026