

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrTRIKAFTA^{MD}

Comprimés d'éléxacaftor 100 mg/tézacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg
et
comprimés d'ivacaftor à 150 mg, pour administration par voie orale

Correcteur et potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose
kystique

ATC R07AX32

Distribué par :
Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated
20 Bay Street, Suite 1520
Toronto (Ontario)
M5J 2N8

Date de préparation :
17 juin 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 246955

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
6.1 Caractéristiques physiques.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	12
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)	14
8.3 Effets indésirables moins courants observés au cours des essais cliniques	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives	14
8.5 Effets indésirables survenus après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliment.....	20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	20
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1 Mode d'action	20
10.2 Pharmacodynamique	21
10.3 Pharmacocinétique	22
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	26
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	26
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14 ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	28

14.2	Résultats des essais.....	30
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés TRIKAFTA (élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor) sont indiqués dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 12 ans et plus qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*) [voir [10.1 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

1.1 Enfants

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux essais cliniques sur TRIKAFTA était insuffisant pour permettre de déterminer si la réponse de ces patients est différente de celles des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

TRIKAFTA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à tout autre ingrédient qui entre dans la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou dans l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

TRIKAFTA ne doit être administré qu'aux patients qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR*. Si le génotype du patient est inconnu, la présence d'au moins une mutation *F508del* doit être confirmée par une méthode de génotypage précise et validée [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

Les situations suivantes peuvent influencer la posologie de TRIKAFTA :

- Insuffisance hépatique : insuffisance hépatique modérée ou grave
- Lésion hépatique
- Taux élevés de transaminases (ALT ou AST)
- Éruptions cutanées
- Insuffisance rénale : insuffisance rénale grave ou insuffisance rénale terminale
- Interactions avec des produits médicamenteux :
 - Administration en concomitance avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A
 - Emploi concomitant avec des inducteurs puissants du CYP3A

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes, adolescents et enfants de 12 ans et plus

La dose recommandée est de deux comprimés (contenant chacun de l'éléxacaftor 100 mg, du tézacaftor 50 mg et de l'ivacaftor 75 mg) à prendre le matin et d'un comprimé (ivacaftor 150 mg) à prendre le soir, à environ 12 heures d'intervalle avec des aliments contenant des matières grasses.

L'indication d'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas autorisée par Santé Canada [voir [7.1 Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade B de la classification de Child-Pugh). Le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique modérée doit être envisagé seulement s'il est nécessaire sur le plan médical et si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Si on opte pour TRIKAFTA, celui-ci doit être utilisé avec prudence à une dose réduite (voir le Tableau 1).

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh), mais on peut préjuger que l'exposition au médicament serait plus élevée que chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée. Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ne doivent pas être traités par TRIKAFTA. Aucune modification de la dose n'est recommandée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (stade A de la classification de Child-Pugh) [voir le Tableau 1] [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance hépatique	Matin	Soir
Légère (stade A de la classification de Child-Pugh)	Aucune modification posologique (2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor)	Aucune modification posologique (1 comprimé d'ivacaftor)
Modérée (stade B de la classification de Child-Pugh)*	Emploi non recommandé*	
Grave (stade C de la classification de Child-Pugh)	Ne doit pas être utilisé	

* Le traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée doit être envisagé seulement s'il est nécessaire sur le plan médical et si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Si on opte pour TRIKAFTA, celui-ci doit être utilisé avec prudence à une dose réduite, comme suit : 2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor en alternance avec 1 comprimé d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pris le matin (tous les deux jours). Le comprimé d'ivacaftor pour la dose du soir ne doit pas être pris.

Emploi concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A

La posologie de TRIKAFTA doit être ajustée lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Emploi concomitant avec des inhibiteurs modérés du CYP3A

Lorsque le médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole, érythromycine), il faut en réduire la posologie comme l'illustre le Tableau 2.

Tableau 2 : Schéma posologique de TRIKAFTA administré en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A		
Jours	Dose du matin	Dose du soir[^]
Jour 1	2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor	Pas de dose
Jour 2	1 comprimé d'ivacaftor	
Jour 3	2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor	
Jour 4*	1 comprimé d'ivacaftor	
* Poursuivre avec deux comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et un comprimé d'ivacaftor, en alternance.		
[^] La dose du soir d'ivacaftor ne doit pas être prise.		

Emploi concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP3A

Quand TRIKAFTA est administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et clarithromycine), la dose doit être réduite. Voir le Tableau 3 pour la modification posologique.

Tableau 3 : Schéma posologique de TRIKAFTA administré en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A		
Jours	Dose du matin	Dose du soir[^]
Jour 1	2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor	Pas de dose
Jour 2	Pas de dose	
Jour 3	Pas de dose	
Jour 4[#]	2 comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor	
[#] Poursuivre avec deux comprimés d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor deux fois par semaine, à environ trois ou quatre jours d'intervalle.		
[^] La dose du soir d'ivacaftor ne doit pas être prise.		

Emploi concomitant avec des inducteurs puissants du CYP3A

La coadministration de TRIKAFTA et d'inducteurs puissants du CYP3A (p. ex. rifampine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis [*Hypericum perforatum*]) n'est pas recommandée [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Lésion hépatique

Il faut utiliser TRIKAFTA avec prudence chez les patients présentant une hépatopathie à un stade avancé (p. ex. cirrhose ou hypertension portale), et seulement lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. S'il est utilisé chez ces patients, leur état doit être étroitement surveillé après l'instauration du traitement [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives](#)].

Taux élevés de transaminases

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez les patients atteints de FK traités par TRIKAFTA. Dans certains cas, ces taux élevés étaient associés à une hausse concomitante du taux total de bilirubine. Il est recommandé d'évaluer le taux de transaminases (ALT et AST) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement par TRIKAFTA, tous les trois mois au cours de la première année du traitement, puis une fois par année par la suite. Chez les patients qui ont des antécédents d'hépatopathie ou d'élévation du taux de

transaminases, l'augmentation de la fréquence de l'évaluation doit être envisagée. En cas de taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou bien > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN, l'administration du médicament doit être interrompue, et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives](#)].

Éruptions cutanées

L'incidence des éruptions cutanées était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, en particulier chez celles qui prenaient des contraceptifs hormonaux.

On ne peut pas exclure la possibilité que les contraceptifs hormonaux jouent un rôle dans l'apparition des éruptions cutanées. Chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux qui présentent des éruptions cutanées, il faut envisager d'interrompre la prise de TRIKAFTA et de contraceptifs hormonaux. Une fois les éruptions cutanées disparues, il faut déterminer s'il convient de reprendre le traitement par TRIKAFTA sans contraceptifs hormonaux. Si les éruptions cutanées ne réapparaissent pas, on peut envisager d'instaurer de nouveau les contraceptifs hormonaux [voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)].

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. On recommande la prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale au stade ultime [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

4.4 Administration

Pour utilisation orale. Il faut indiquer au patient d'avalier le comprimé en entier (le patient ne doit pas le croquer, le briser ou le dissoudre).

TRIKAFTA doit être pris avec des aliments contenant des matières grasses, comme les aliments recommandés dans les lignes directrices sur la fibrose kystique ou les lignes directrices nutritionnelles standard. Parmi les exemples de repas ou de collations dont le contenu en matières grasses est adéquat se trouvent les repas préparés avec du beurre ou de l'huile; ou ceux qui contiennent des œufs, du fromage, des noix, du lait entier ou de la viande [voir [9.4 Interactions médicament-aliment](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Les aliments et les boissons qui renferment du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par TRIKAFTA [voir [9.4 Interaction médicament-aliment](#)].

4.5 Dose oubliée

- S'il s'est écoulé 6 heures ou moins depuis la **dose oubliée du matin ou du soir**, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible avec des aliments contenant des matières grasses et poursuivre le traitement selon l'horaire original.
- S'il s'est écoulé plus de 6 heures depuis la dose **oubliée du matin**, le patient doit prendre la dose oubliée du matin dès que possible et ne doit **pas** prendre la dose du soir. Il doit prendre la prochaine dose du matin prévue à l'heure habituelle.
- Si plus de 6 heures se sont écoulées depuis la **dose oubliée du soir**, le patient ne doit **pas**

prendre la dose oubliée. Il doit prendre la prochaine dose du matin prévue à l'heure habituelle.

Il ne faut pas prendre les doses du matin et du soir en même temps.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote spécifique permettant de contrer les effets d'un surdosage de TRIKAFTA. Le traitement d'un surdosage consiste à mettre en œuvre des mesures de soutien général, y compris la surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

La dose répétée la plus élevée d'éléxacaftor était de 400 mg une fois par jour, administrée à 32 sujets en bonne santé pendant 7 jours dans le cadre d'une étude sur les évaluations électrocardiographiques, après 7 jours de traitement par l'éléxacaftor à 200 mg une fois par jour. L'effet indésirable le plus courant ayant été signalé pendant l'utilisation de la dose d'éléxacaftor à 400 mg une fois par jour et ayant été plus courants qu'avec la dose d'éléxacaftor à 200 mg une fois par jour était les céphalées.

La dose répétée la plus élevée de tézacaftor était de 300 mg une fois par jour, administrée à 47 sujets en bonne santé pendant 7 jours dans le cadre d'une étude sur les évaluations électrocardiographiques, après 7 jours de traitement par le tézacaftor à 100 mg une fois par jour. Les effets indésirables les plus courants ayant été signalés pendant l'utilisation de la dose de tézacaftor à 300 mg une fois par jour et ayant été plus courants qu'avec la dose de tézacaftor à 100 mg une fois par jour étaient les céphalées et les nausées.

La dose répétée la plus élevée d'ivacaftor était de 450 mg toutes les 12 heures pendant 4,5 jours (9 doses) dans le cadre d'une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée auprès de 72 sujets en bonne santé. Les événements indésirables signalés à une fréquence supérieure à celle enregistrée avec le placebo incluaient les étourdissements et la diarrhée.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé 100 mg d'éléxacaftor/50 mg de tézacaftor/75 mg d'ivacaftor (association à teneur fixe) et 150 mg d'ivacaftor	<u>Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor</u> <i>Noyau du comprimé</i> Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose <i>Enrobage par film</i> Dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, talc <u>Ivacaftor</u> <i>Noyau du comprimé</i> Cellulose microcristalline, croscarmellose

		sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypermellose <i>Enrobage par film</i> Alcool polyvinylique, cire de carnauba, laque d'aluminium carmin d'indigo, dioxyde de titane, PEG 3350, talc <i>Encre d'imprimerie</i> Hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, oxyde de fer noir, propylène glycol
--	--	--

6.1 Caractéristiques physiques

Dose du matin

Comprimé orange en forme de capsule portant l'inscription en creux « T100 » d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre (7,85 mm x 15,47 mm). Contient 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor sous forme de comprimé d'association à teneur fixe.

Dose du soir

Comprimé bleu clair en forme de capsule portant l'inscription en creux « V 150 » imprimée en noir d'un côté et aucune marque distinctive de l'autre (16,5 mm x 8,4 mm). Contient 150 mg d'ivacaftor.

Nature et composition de l'emballage

Alvéole composée de PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène) / pellicule de laminage sur base en PVC (polychlorure de vinyle) scellée avec opercule au dos.

Format

84 comprimés (4 étuis hebdomadaires, chacun contenant 21 comprimés) : comprimés enrobés par film d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor à 100 mg/50 mg/75 mg emballés avec des comprimés enrobés par film d'ivacaftor à 150 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Conduire et faire fonctionner des machines

Des étourdissements ont été signalés par des patients traités par TRIKAFTA. Cet effet peut altérer la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine [voir [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)]. La prudence est de mise lorsqu'on conduit un véhicule ou lorsqu'on fait fonctionner de la machinerie potentiellement dangereuse. Les patients qui ont des étourdissements doivent être avisés de ne pas conduire de véhicule ni de faire fonctionner de machines jusqu'à ce que ces symptômes disparaissent.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésion hépatique

Une insuffisance hépatique nécessitant une greffe a été signalée chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale pendant son traitement par TRIKAFTA. Il faut utiliser TRIKAFTA avec prudence chez les patients présentant une hépatopathie à un stade avancé (p. ex. cirrhose ou hypertension portale), et seulement lorsque les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. S'il est utilisé chez ces patients, leur état doit être étroitement surveillé après l'instauration du traitement [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [8.5 Effets indésirables survenus après la mise en marché](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance hépatique

Le traitement n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. Le traitement des patients présentant une insuffisance hépatique modérée doit être envisagé seulement s'il est nécessaire sur le plan médical et si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Si on opte pour TRIKAFTA, celui-ci doit être utilisé avec prudence à une dose réduite (voir le Tableau 1). Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ne doivent pas être traités par TRIKAFTA [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Emploi concomitant avec des inducteurs du CYP3A

L'emploi concomitant d'inducteurs du CYP3A diminue significativement l'exposition à l'ivacaftor et devrait réduire l'exposition à l'éléxacaftor et au tézacaftor, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de TRIKAFTA; par conséquent, son administration concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Emploi concomitant avec des inhibiteurs du CYP3A

L'exposition à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor augmente lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A. Par conséquent, la posologie de TRIKAFTA doit être réduite lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A [voir les [Tableaux 2 et 3 à la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)].

Surveillance et épreuves de laboratoire

Effet sur les épreuves de la fonction hépatique

Des taux élevés de transaminases ont été observés chez les patients atteints de FK traités par TRIKAFTA. Dans certains cas, ces taux élevés étaient associés à une hausse concomitante du taux total de bilirubine. Il est recommandé d'évaluer le taux de transaminases (ALT et AST) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement par TRIKAFTA, tous les trois mois au cours de la première année du traitement, puis une fois par année par la suite. Chez les patients qui ont des antécédents d'hépatopathie ou d'élévation du taux de transaminases, l'augmentation de la fréquence de l'évaluation doit être envisagée. En cas de taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la LSN ou bien > 3 fois la LSN avec un taux de bilirubine > 2 fois la LSN, l'administration du médicament doit être interrompue, et les résultats des épreuves de laboratoire doivent faire l'objet d'une étroite surveillance jusqu'au retour à des taux normaux. Lorsque les taux de transaminases sont de nouveau dans les limites de la normale, on doit évaluer les bienfaits et les risques de la reprise du traitement [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives](#) et [8.5 Effets indésirables survenus après la mise en marché](#)].

Ophtalmologique

Cataractes

Des cas d'opacité du cristallin non congénitale n'ayant pas d'incidence sur la vision ont été déclarés chez des enfants recevant des schémas de traitement à base d'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été observés dans certains cas (p. ex. la prise de corticostéroïdes et l'exposition à la radiation), il n'est pas exclu que le traitement par l'ivacaftor en ait été la cause. Il est recommandé de procéder à un examen ophtalmologique initial et à des examens de suivi chez les enfants qui amorcent un traitement par TRIKAFTA [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

Rénal

La prudence est recommandée lorsque TRIKAFTA est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale au stade ultime [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur l'effet de l'éléxacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor sur la fertilité chez l'humain. Le tézacaftor n'a eu aucune incidence sur les indices de fertilité et de performance de reproduction chez les rates et les rats par suite de l'administration de jusqu'à 100 mg/kg/jour. L'éléxacaftor et l'ivacaftor ont eu un effet sur la fertilité du rat [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi de TRIKAFTA chez la femme enceinte n'a été réalisé. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, TRIKAFTA ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés surpassent les risques éventuels.

7.1.2 Allaitement

On ignore si les composantes de TRIKAFTA (éléxacaftor, tézacaftor et ivacaftor) ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel. TRIKAFTA ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels surpassent les risques éventuels pour le nourrisson. Il faut faire preuve de prudence, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel. L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes. L'exposition à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor marqués au carbone 14 (¹⁴C) dans le lait était d'environ 0,4, 3 et 1,5 fois, respectivement, la valeur relevée dans le plasma (d'après l'aire sous la courbe [ASC]_{0-72 h} pour l'éléxacaftor et le tézacaftor et l'ASC_{0-24 h} pour l'ivacaftor).

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux essais cliniques sur TRIKAFTA était insuffisant et ne permettait pas de déterminer si la réponse de ces patients est différente de celles des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité de TRIKAFTA est fondé sur les données de 768 patients de trois études de phase 3 à double insu et contrôlées portant sur des traitements de 24 semaines, de 4 semaines et de 8 semaines (essai 1, essai 2 et essai 3), respectivement. Dans les trois essais de phase 3 contrôlés, un total de 389 patients âgés de 12 ans et plus ont reçu au moins une dose de TRIKAFTA.

Dans l'essai 1, la proportion de patients qui ont abandonné le traitement prématurément en raison d'événements indésirables était de 1 % pour les patients traités par TRIKAFTA et de 0 % pour les patients recevant le placebo.

Les effets indésirables graves qui sont survenus plus fréquemment chez les patients traités par TRIKAFTA que chez ceux ayant reçu le placebo étaient les éruptions cutanées (1,5 % vs 0,5 %) et la grippe (1,5 % vs 0).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) chez les patients traités par TRIKAFTA étaient les céphalées, la diarrhée et les infections des voies respiratoires supérieures.

À l'exception des différences liées au sexe en ce qui concerne les éruptions cutanées, le profil d'innocuité de TRIKAFTA était généralement semblable dans tous les sous-groupes de patients, y compris dans l'analyse selon l'âge, le sexe, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) prédit initial et la région géographique.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en situation réelle.

Le Tableau 5 montre les effets indésirables qui sont survenus chez ≥ 5 % des patients traités par TRIKAFTA et à une fréquence ≥ 1 % plus élevée que celle du groupe placebo dans l'essai 1.

Tableau 5 : Incidence des effets indésirables chez ≥ 5 % des patients traités par TRIKAFTA et à une fréquence ≥ 1 % plus élevée que celle du groupe placebo			
Classement selon le système, l'appareil ou l'organe	Effets indésirables du médicament (terme recommandé)	TRIKAFTA N = 202 n (%)	Placebo N = 201 n (%)
Infections et infestations	Infection des voies respiratoires supérieures ^a	32 (16)	25 (12)
	Grippe	14 (7)	3 (1)
Troubles du système nerveux	Céphalées	35 (17)	30 (15)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Congestion nasale	19 (9)	15 (7)
	Rhinorrhée	17 (8)	6 (3)
	Sinusite	11 (5)	8 (4)
	Rhinite	15 (7)	11 (5)
Troubles gastro-intestinaux	Diarrhée	26 (13)	14 (7)
	Douleur abdominale ^b	29 (14)	18 (9)
Troubles cutanés et sous-cutanés	Éruptions cutanées ^c	21 (10)	10 (5)
Investigations	Élévation de l'alanine aminotransférase	20 (10)	7 (3)
	Élévation de l'aspartate aminotransférase	19 (9)	4 (2)
	Augmentation du taux sanguin de créatine phosphokinase	19 (9)	9 (4)
	Augmentation du taux sanguin de bilirubine	10 (5)	2 (1)
<p>a Comprend l'infection des voies respiratoires supérieures et l'infection virale des voies respiratoires supérieures.</p> <p>b Comprend la douleur abdominale, la douleur abdominale haute et la douleur abdominale basse.</p> <p>c Comprennent les éruptions cutanées, les éruptions cutanées généralisées, les éruptions cutanées érythémateuses, les éruptions cutanées maculaires et les éruptions prurigineuses.</p>			

Le profil d'innocuité de TRIKAFTA tiré des études suivantes correspondait à celui observé dans le cadre de l'essai 1 :

- étude de 4 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par témoin actif menée auprès de 107 patients;
- étude de 8 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par témoin actif menée auprès de 258 patients.

Éruptions cutanées

Dans l'essai 1, l'incidence des éruptions cutanées (p. ex. éruption, éruption prurigineuse) était de 10,4 % chez les patients traités par TRIKAFTA et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Les éruptions cutanées étaient généralement d'intensité légère à modérée. L'incidence des éruptions cutanées en fonction du sexe du patient était de 4,8 % chez les patients de sexe masculin et de 16,3 % chez les patients de sexe féminin traités par TRIKAFTA, et de 3,8 % chez les patients de sexe masculin et de 6,3 % chez les patients de sexe féminin ayant reçu le placebo.

Chez les patients traités par TRIKAFTA, l'incidence des éruptions cutanées était de 20,5 % chez les femmes prenant un contraceptif hormonal et de 13,6 % chez les femmes ne prenant pas de contraceptif hormonal. On ne peut pas exclure la possibilité que les contraceptifs hormonaux jouent un rôle dans l'apparition des éruptions cutanées. Chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux et présentant des éruptions cutanées, il faut envisager

d'interrompre la prise de TRIKAFTA et des contraceptifs hormonaux. Une fois les éruptions cutanées disparues, on peut envisager de reprendre le traitement par TRIKAFTA sans contraceptifs hormonaux. Si les éruptions cutanées ne réapparaissent pas, on peut envisager d'instaurer de nouveau les contraceptifs hormonaux [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques (enfants)

Le profil d'innocuité concorde généralement avec celui observé chez les adolescents et les adultes. Les enfants de moins de 12 ans n'ont pas fait l'objet d'études.

8.3 Effets indésirables moins courants observés au cours des essais cliniques

D'autres effets indésirables survenus chez les patients traités par TRIKAFTA à une fréquence de 2 à < 5 % et à une fréquence de ≥ 1 % plus élevée que celle du groupe placebo sont les suivants :

- *Troubles gastro-intestinaux* : distension abdominale, flatulences
- *Infections et infestations* : conjonctivite, pharyngite, infection des voies respiratoires, amygdalite, infection des voies urinaires
- *Investigations* : augmentation du taux de protéine C réactive
- *Troubles métaboliques et nutritionnels* : hypoglycémie
- *Troubles du système nerveux* : étourdissements
- *Troubles de l'appareil reproducteur et des seins* : dysménorrhée
- *Troubles cutanés et sous-cutanés* : acné, eczéma, prurit

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : valeurs hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Élévations des taux de transaminases

Dans le cadre de l'essai 1, l'incidence des élévations des taux de transaminases était de 10,9 % chez les patients traités par TRIKAFTA et de 4,0 % chez les patients ayant reçu le placebo. Aucun patient recevant TRIKAFTA n'a abandonné le traitement en raison d'une élévation des transaminases.

Tableau 6 : Analyse des valeurs seuils aux épreuves de la fonction hépatique concernant les effets indésirables survenus en cours de traitement : ensemble de l'analyse de l'innocuité contrôlée par placebo		
Critère d'analyse des valeurs seuils	Placebo N = 201 n/N1 (%)	TRIKAFTA N = 202 n/N1 (%)
ALT ou AST		
> 3 x LSN	11/201 (5,5)	16/202 (7,9)
> 5 x LSN	3/201 (1,5)	5/202 (2,5)
> 8 x LSN	2/201 (1,0)	3/202 (1,5)
ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase; LSN : limite supérieure de la normale.		

Augmentation du taux de créatine phosphokinase

Dans l'essai 1, l'incidence d'un taux maximal de créatine phosphokinase > 5 fois la LSN était de 10,4 % chez les patients traités par TRIKAFTA et de 5,0 % chez les patients recevant le placebo. Parmi les patients traités par TRIKAFTA présentant une élévation du taux de créatine phosphokinase > 5 fois la LSN, 14 % (3/21) ont dû interrompre le traitement, et aucun n'a

abandonné le traitement.

Augmentation de la tension artérielle

Dans l'essai 1, l'augmentation maximale par rapport aux valeurs initiales était de 3,5 mm Hg pour la tension artérielle systolique (TAS) moyenne et de 1,9 mm Hg pour la tension artérielle diastolique (TAD) moyenne chez les patients traités par TRIKAFTA (TAS initiale : 113 mm Hg; TAD initiale : 69 mm Hg), et de 0,9 mm Hg et 0,5 mm Hg, respectivement, chez les patients ayant reçu le placebo (TAS initiale : 114 mm Hg; TAD initiale : 70 mm Hg).

La proportion de patients qui ont présenté une TAS > 140 mm Hg ou une TAD > 90 mm Hg à au moins deux reprises était de 5,0 % et de 3,0 %, respectivement, chez les patients traités par TRIKAFTA, comparativement à 3,5 % et à 3,5 %, respectivement, chez les patients ayant reçu le placebo.

8.5 Effets indésirables survenus après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont survenus après l'homologation de TRIKAFTA. Les effets indésirables sont signalés de façon volontaire par une population dont la taille est indéterminée. Il n'est donc pas toujours possible d'établir une relation de cause à effet entre l'exposition au médicament et les réactions ni d'estimer avec précision la fréquence de celles-ci.

Une insuffisance hépatique nécessitant une greffe a été signalée chez un patient présentant une cirrhose et une hypertension portale préexistantes. Des lésions au foie caractérisées par une élévation concomitante des taux de transaminases (ALT et AST) et de la bilirubine totale ont été observées [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat sensible du CYP3A). L'exposition à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor peut être réduite par la prise concomitante d'inducteurs du CYP3A et accrue par la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP3A.

Des études cliniques ont montré que l'ivacaftor n'est pas un inhibiteur du CYP2C8 ni du CYP2D6. *In vitro*, l'ivacaftor n'est pas un inducteur des isoenzymes du CYP. L'ivacaftor n'est pas un inhibiteur des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 ou OAT3. Des études *in vitro* ont montré que l'ivacaftor n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3 ni de la glycoprotéine P (P-gp).

Des études *in vitro* ont montré que le tézacaftor est un substrat du transporteur de fixation OATP1B1 et des transporteurs de sortie P-gp et BCRP. Le tézacaftor n'est pas un substrat de l'OATP1B3.

D'après les résultats *in vitro*, le tézacaftor a un faible potentiel d'inhibition des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4. Le tézacaftor a un faible potentiel d'induction du CYP3A, mais n'est pas un inducteur du CYP1A2 ni du CYP2B6. Le tézacaftor a un faible potentiel d'inhibition des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ou OAT3.

L'éléxacaftor est un inhibiteur potentiel de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3, selon les données *in vitro*.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments figurent dans les tableaux 7 et 8 en raison soit d'interactions survenues durant un traitement clinique ou des études, soit à cause de leur ampleur et de la gravité potentielle de leurs interactions (dans le cas des médicaments contre-indiqués en concomitance).

Effet d'autres médicaments sur TRIKAFTA

Tableau 7 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effets d'autres médicaments sur l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor ou l'ivacaftor

Médicament	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A			
Rifampine	EC ¹ T	↓ de l'ASC de l'ivacaftor de 89 % ↓ de l'ASC du tézacaftor et de l'éléxacaftor	La coadministration de TRIKAFTA et d'inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut diminuer considérablement l'exposition à l'ivacaftor et diminuer l'exposition au tézacaftor et à l'éléxacaftor, ce qui peut en réduire l'efficacité thérapeutique.
Inhibiteurs puissants du CYP3A			
Itraconazole	EC ² EC ^{2,3}	↑ de 15,6 fois l'ASC de l'ivacaftor ↑ de 2,8 fois l'ASC de l'éléxacaftor ↑ de 4,0 à 4,5 fois l'ASC du tézacaftor	Il est recommandé de réduire la dose l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor lorsqu'on l'administre en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A [voir le Tableau 3].
Kétoconazole	EC ¹ T	↑ de 8,5 fois l'ASC de l'ivacaftor ↑ de l'ASC du tézacaftor et de l'éléxacaftor	
Inhibiteurs modérés du CYP3A			
Fluconazole	EC ¹ M	↑ de 2,9 fois l'ASC de l'ivacaftor ↑ de l'ASC du tézacaftor et de l'éléxacaftor	Il est recommandé de réduire la dose de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor lorsqu'on l'administre en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A [voir le Tableau 2].
↑ = augmentation, ↓ = diminution. Légende : EC = essai clinique; T = Théorique; M = Modélisation; ASC = aire sous la courbe. ¹ Données dérivées d'un essai réalisé avec l'ivacaftor seul. ² Données dérivées d'un essai réalisé avec l'association ivacaftor + tézacaftor. ³ Données dérivées d'un essai réalisé avec l'association ivacaftor deutéré + tézacaftor + éléxacaftor.			

Inducteurs du CYP3A

L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A (l'ivacaftor est un substrat sensible du CYP3A). L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une réduction de l'exposition à TRIKAFTA, et donc, de son efficacité. La coadministration d'ivacaftor et de rifampine, un inducteur puissant du CYP3A, a diminué considérablement l'ASC de l'ivacaftor, soit de 89 %. L'exposition à l'éléxacaftor et au tézacaftor devrait diminuer pendant leur coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A; par conséquent, la coadministration de TRIKAFTA et d'inducteurs puissants du CYP3A [p. ex., rifampine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis (*Hypericum perforatum*)]

n'est pas recommandée [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Inhibiteurs du CYP3A

La coadministration de TRIKAFTA et d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a augmenté l'ASC de l'éléxacaftor de 2,8 fois et l'ASC du tézacaftor, de 4,0 à 4,5 fois. Lorsque le médicament a été coadministré avec l'itraconazole et le kétoconazole, l'ASC de l'ivacaftor a augmenté de 15,6 et 8,5 fois, respectivement. La posologie de TRIKAFTA doit être réduite lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex. kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole et clarithromycine) [voir le [Tableau 3 à la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

D'après des simulations, la coadministration du médicament avec des inhibiteurs modérés du CYP3A peut augmenter l'ASC de l'éléxacaftor et du tézacaftor d'environ 1,9 à 2,3 fois. La coadministration avec le fluconazole a augmenté de 2,9 fois l'ASC de l'ivacaftor. La posologie de TRIKAFTA doit être réduite lorsque ce médicament est pris en concomitance avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex. fluconazole et érythromycine) [voir le [Tableau 2 à la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

Les effets de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ou de l'ivacaftor seul) sur l'exposition des médicaments administrés en concomitance figurent au Tableau 8.

Effet de TRIKAFTA sur d'autres médicaments

Tableau 8 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effets de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor ou de l'ivacaftor sur d'autres médicaments			
Médicament	Source des données probantes	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP3A			
Midazolam	EC ²	↔ Midazolam	Aucune modification posologique du midazolam ou des substrats du CYP3A n'est recommandée.
Substrats du CYP2D6			
Désipramine	EC ¹	↔ Désipramine	Aucune modification posologique de la désipramine ou des substrats du CYP2D6 n'est recommandée.
Substrats du CYP2C8			
Rosiglitazone	EC ¹	↔ Rosiglitazone	Aucune modification posologique de la rosiglitazone ou des substrats du CYP2C8 n'est recommandée.
Substrats de la glycoprotéine P			
Digoxine	EC ²	↑ de 1,3 fois l'ASC de la digoxine	La prudence est de mise, et la surveillance de la concentration thérapeutique des substrats sensibles de la P-gp est recommandée.
Substrats du OATP1B1			
Pitavastatine	EC ²	↑ de 1,2 fois l'ASC de la pitavastatine	La prudence et une surveillance appropriée sont recommandées.
Contraceptifs hormonaux			
Contraceptif oral Éthinylestradiol/ lévonorgestrel	EC ³	↑ de 1,33 fois l'ASC de l'éthinylestradiol ↑ de 1,23 fois l'ASC du lévonorgestrel	Aucune modification posologique des contraceptifs hormonaux n'est recommandée.
↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = aucun changement. Légende : EC = essai clinique; ASC = aire sous la courbe. ¹ Données dérivées d'un essai réalisé avec l'ivacaftor seul. ² Données dérivées d'un essai réalisé avec l'association ivacaftor + tézacaftor. ³ Données dérivées d'un essai réalisé avec l'association ivacaftor + tézacaftor + éléxacaftor.			

Substrats du CYP2C9

L'ivacaftor pourrait inhiber le CYP2C9; par conséquent, on recommande de surveiller le rapport international normalisé (RIN) pendant la coadministration de TRIKAFTA et de la warfarine. TRIKAFTA peut augmenter l'exposition à d'autres produits médicamenteux, dont le glimépiride et le glipizide; ces produits médicamenteux doivent être utilisés avec prudence.

Potentiel d'interactions avec des transporteurs

La coadministration de l'ivacaftor ou de l'association tézacaftor/ivacaftor et de la digoxine, un substrat sensible de la P-gp, a augmenté de 1,3 fois l'ASC de la digoxine, ce qui correspond à une faible inhibition de la P-gp par l'ivacaftor. L'administration de TRIKAFTA peut augmenter l'exposition générale aux produits médicamenteux qui sont des substrats sensibles de la P-gp,

ce qui peut accroître ou prolonger leur effet thérapeutique et leurs effets indésirables. Il faut donc faire preuve de prudence et assurer une surveillance adéquate lors de l'utilisation concomitante avec la digoxine ou d'autres substrats de la P-gp ayant un index thérapeutique étroit, comme la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

L'éléxacaftor et le métabolite 23 de l'éléxacaftor (M23-ELX) inhibent la fixation aux transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 *in vitro*. L'association tézacaftor/ivacaftor a augmenté de 1,2 fois l'ASC de la pitavastatine, un substrat de l'OATP1B1. La coadministration de TRIKAFTA peut augmenter l'exposition aux produits médicamenteux qui sont des substrats de ces transporteurs, comme les statines, le glyburide, le natéglinide et le répaglinide. La prudence et une surveillance appropriées sont de mise lorsqu'on utilise le médicament en concomitance avec des substrats de l'OATP1B1 ou de l'OATP1B3. La bilirubine est un substrat de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Dans l'essai 1, une légère augmentation du taux de bilirubine totale a été observée (variation allant jusqu'à 4,0 µmol/L par rapport aux valeurs initiales). Ce constat concorde avec l'inhibition *in vitro* des transporteurs de bilirubine OATP1B1 et OATP1B3 par l'éléxacaftor et le M23-ELX.

Contraceptifs hormonaux

On a étudié l'administration de TRIKAFTA avec l'association éthinylestradiol/lévonorgestrel; TRIKAFTA n'a eu aucun effet clinique pertinent sur l'exposition au contraceptif oral. TRIKAFTA ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux.

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise concomitante de TRIKAFTA et de jus de pamplemousse, qui contient au moins un composant qui inhibe modérément le CYP3A, peut augmenter l'exposition à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor. Les aliments et les boissons qui renferment du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par TRIKAFTA [voir [4.4 Administration](#)].

Les aliments augmentent la vitesse et l'ampleur de l'absorption de l'éléxacaftor et de l'ivacaftor, mais pas du tézacaftor, lorsque TRIKAFTA est administré avec des aliments [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

La coadministration de TRIKAFTA avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée. Comme c'est le cas d'autres inducteurs puissants du CYP3A, l'utilisation concomitante avec le millepertuis peut diminuer l'exposition à l'éléxacaftor et au tézacaftor, et diminuer considérablement l'exposition à l'ivacaftor, ce qui peut réduire l'efficacité thérapeutique de TRIKAFTA [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'éléxacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs du CFTR, qui se lient à différents sites de la protéine CFTR et qui ont un effet cumulatif facilitant la maturation et les déplacements dans les cellules de la protéine CFTR mutée F508del pour augmenter la quantité de protéines CFTR acheminée à la surface de la cellule, comparativement à ce que l'on peut observer lorsque chacune des molécules est prise seule. L'ivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture du

canal (ou activation) de la protéine CFTR à la surface de la cellule.

Ensemble, l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor augmentent la quantité et la fonction de la protéine CFTR mutée *F508del* à la surface de la cellule, ce qui augmente l'activité de la protéine CFTR, mesurée par le transport du chlorure à médiation CFTR. Les résultats cliniques indiquaient qu'une seule mutation *F508del* suffisait pour entraîner une réponse clinique significative.

10.2 Pharmacodynamique

Effets sur le chlorure dans la sueur

Dans l'essai 1 (patients porteurs d'une mutation *F508del* sur un allèle et d'une mutation sur le deuxième allèle entraînant soit l'absence de protéines CFTR, soit la présence de protéines CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor et à l'association tézacaftor/ivacaftor), la différence entre le traitement par TRIKAFTA et le placebo quant à la variation absolue moyenne de la concentration de chlorure de la sueur entre le début de l'essai et la semaine 24 était de -41,8 mmol/L (IC à 95 % : -44,4 à -39,3; $p < 0,0001$).

Dans l'essai 2 (patients homozygotes pour la mutation *F508del*), la différence entre le traitement par TRIKAFTA et le traitement par l'association tézacaftor/ivacaftor et l'ivacaftor pour ce qui est de la variation absolue moyenne de la concentration de chlorure dans la sueur entre le début de l'essai et la semaine 4 était de -45,1 mmol/L (IC à 95 % : -50,1 à -40,1; $p < 0,0001$).

Dans l'essai 3 (patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et présentant une mutation sur le deuxième allèle associée à un dysfonctionnement de l'activation du canal ou à une activité résiduelle de la protéine CFTR), après une période préliminaire de 4 semaines de traitement par l'ivacaftor ou l'association tézacaftor/icacaftor, la variation absolue moyenne de la concentration de chlorure dans la sueur entre le début de l'essai et la semaine 8 dans le groupe TRIKAFTA était de -22,3 mmol/L (IC à 95 % : -24,5 à -20,2; $p < 0,0001$). La différence entre les traitements pour ce qui est du groupe TRIKAFTA et du groupe témoin (groupe ivacaftor ou groupe tézacaftor/ivacaftor) était de -23,1 mmol/L (IC à 95 % : -26,1 à -20,1; $p < 0,0001$).

Effets cardiovasculaires

Électrophysiologie cardiaque

Éléxacaftor : Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comparateur actif, en mode parallèle (avec permutation de cohortes emboîtées pour le comparateur actif et le placebo) auprès de sujets en bonne santé (N = 32/traitement), l'éléxacaftor a été administré à la dose thérapeutique de 200 mg une fois par jour pendant 7 jours, puis à une dose suprathérapeutique de 400 mg une fois par jour pendant 7 autres jours. Aucun effet important de l'éléxacaftor sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé après 7 jours de traitement aux doses de 200 mg ou de 400 mg une fois par jour. Aucun effet significatif de l'éléxacaftor sur la fréquence cardiaque n'a été observé après 7 jours de traitement à la dose de 200 mg une fois par jour. Au 7^e jour de traitement à la dose suprathérapeutique de 400 mg une fois par jour, la fréquence cardiaque a augmenté, la différence par rapport au placebo quant à la variation moyenne de la fréquence cardiaque depuis le début de l'essai étant de 4 à 7 bpm.

Tézacaftor : Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et comparateur actif, en mode parallèle (avec

permutation de cohortes emboîtées pour le comparateur actif et le placebo) auprès de sujets en bonne santé (N = 48/traitement), le tézacaftor a été administré à la dose thérapeutique de 100 mg une fois par jour les jours 1 à 7, et à une dose suprathérapeutique de 300 mg une fois par jour les jours 8 à 14. Aux jours 7 et 14, aucun effet important sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque n'a été observé.

Ivacaftor : Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et comparateur actif, avec quatre périodes de permutation auprès de sujets en bonne santé (N = 72), les traitements par l'ivacaftor à 150 mg deux fois par jour (dose thérapeutique) et à 450 mg deux fois par jour (3 fois la dose thérapeutique) administrés pendant 5 jours n'ont pas été associés à un effet important sur l'intervalle QTcF, la durée du complexe QRS, l'intervalle PR ou la fréquence cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique de l'éléxacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor est similaire chez les sujets adultes en bonne santé et les patients atteints de FK. À la suite de l'instauration d'une dose quotidienne d'éléxacaftor et de tézacaftor ainsi que d'une dose biquotidienne d'ivacaftor, les concentrations plasmatiques d'éléxacaftor, de tézacaftor et d'ivacaftor ont atteint l'état d'équilibre après environ 7 jours pour l'éléxacaftor, 8 jours pour le tézacaftor et 3 à 5 jours pour l'ivacaftor. À la suite de l'administration de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pour atteindre l'état d'équilibre, le coefficient d'accumulation est d'environ 3,6 pour l'éléxacaftor, de 2,8 pour le tézacaftor et de 4,7 pour l'ivacaftor. Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'éléxacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre sont présentés dans le Tableau 9.

Posologie	Médicament	C _{max} (µg/mL)	Demi-vie (t _{1/2}) terminal e (h)	ASC _{0-24 h} ou ASC _{0-12 h} (µg h/mL)*	Clairance apparente (L/h)	Clairance Volume de distribution apparent (L)
Éléxacaftor 200 mg et tézacaftor 100 mg une fois par jour/ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures	Éléxacaftor	9,15 (2,09)	24,7 (4,87)	162 (47,5)	1,18 (0,29)	53,7 (17,7)
	Tézacaftor	7,67 (1,68)	60,3 (15,7)	89,3 (23,2)	0,79 (0,10)	82,0 (22,3)
	Ivacaftor	1,24 (0,34)	13,1 (2,98)	11,7 (4,01)	10,2 (3,13)	293 (89,8)
* ASC _{0-24 h} pour l'éléxacaftor et le tézacaftor et ASC _{0-12 h} pour l'ivacaftor É.-T. = écart-type, ASC = aire sous la courbe; C _{max} = concentration maximale						

Absorption : La biodisponibilité absolue de l'éléxacaftor administré par voie orale chez les personnes non à jeun est d'environ 80 %. Après l'absorption de l'éléxacaftor, le temps médian (plage) avant l'atteinte de la concentration maximale (t_{max}) est d'environ 6 heures (4 à 12 heures), comparativement à environ 3 heures (2 à 4 heures) et 4 heures (3 à 6 heures) pour le tézacaftor et l'ivacaftor, respectivement.

Après l'administration de comprimés d'éléxacaftor à 100 mg avec des aliments à teneur modérée en matières grasses et en calories, l'ASC_T et la C_{max} ont augmenté d'environ 149 % et

262 %, comparativement à l'administration à jeun. Selon les études précédentes menées sur SYMDEKO^{MD} et KALYDECO^{MD}, l'ASC_T et la C_{max} de l'ivacaftor ont augmenté d'environ 173 à 228 % et de 200 à 332 %, respectivement, mais étaient équivalentes dans le cas du tézacaftor, dans des conditions d'alimentation à teneur élevée en matières grasses et en calories, comparativement à l'administration à jeun.

L'effet des aliments contenant diverses teneurs en calories et en matières grasses sur un comprimé d'association à teneur fixe contenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor deutéré a aussi été déterminé. À l'exception de la deutération de l'ivacaftor, la préparation du comprimé d'association à teneur fixe contenant de l'ivacaftor deutéré n'était pas significativement différente de celle du comprimé de base d'association à teneur fixe TRIKAFTA, et l'effet des aliments sur la pharmacocinétique de l'ivacaftor et de l'ivacaftor deutéré se situe dans des plages similaires. Après l'administration de deux comprimés d'association à teneur fixe de 100 mg d'éléxacaftor/50 mg de tézacaftor/75 mg d'ivacaftor deutéré avec des aliments à faible teneur en matières grasses et en calories, on a observé une augmentation de l'ASC_T et de la C_{max} de l'éléxacaftor et de l'ivacaftor deutéré d'environ 55 % et 126 %, et d'environ 120 % et 299 %, respectivement, comparativement à l'administration à jeun. Lorsque la même dose de comprimés d'association à teneur fixe de 100 mg d'éléxacaftor/50 mg de tézacaftor/75 mg d'ivacaftor deutéré a été administrée avec des aliments à teneur modérée en matières grasses et en calories, un effet plus important des aliments a été observé sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption par rapport à l'administration dans des conditions de jeûne, de sorte que l'ASC_T et la C_{max} de l'éléxacaftor et de l'ivacaftor deutéré ont augmenté d'environ 108 % et 293 %, et d'environ 226 % et 519 %, respectivement. La vitesse et l'ampleur de l'absorption du tézacaftor étaient équivalentes lorsque le produit était administré à jeun et avec des aliments (pour les deux types de repas) [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)].

Distribution : Plus de 99 % de l'éléxacaftor et environ 99 % du tézacaftor se lient aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine dans les deux cas. Environ 99 % de l'ivacaftor se lie aux protéines plasmatiques, principalement l'albumine, ainsi qu'à la glycoprotéine alpha 1-acide et la gammaglobuline humaine. Après l'administration orale de TRIKAFTA, le volume de distribution moyen apparent (\pm É.-T.) de l'éléxacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor était de 53,7 L (17,7), de 82,0 L (22,3) et de 293 L (89,8), respectivement. Aucun partitionnement préférentiel de l'éléxacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor dans les globules rouges humains n'a été observé.

Métabolisme : L'éléxacaftor est largement métabolisé chez l'humain, principalement par le CYP3A4/5. À la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 200 mg d'éléxacaftor marqué au ¹⁴C à des sujets de sexe masculin en bonne santé, le M23-ELX était le seul principal métabolite présent dans la circulation. Le M23-ELX possède une puissance comparable à celle de l'éléxacaftor et est donc considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique.

Le tézacaftor est largement métabolisé chez l'humain, principalement par le CYP3A4/5. À la suite de l'administration par voie orale d'une seule dose de 100 mg de tézacaftor marqué au ¹⁴C chez des sujets de sexe masculin en bonne santé, le M1-TEZ, le M2-TEZ et le M5-TEZ constituaient les trois principaux métabolites du tézacaftor présents dans la circulation chez l'humain. Le M1-TEZ possède une puissance comparable à celle du tézacaftor et est donc considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le M2-TEZ est beaucoup moins actif sur le plan pharmacologique que le tézacaftor ou le M1-TEZ, et le M5-TEZ n'est pas considéré comme ayant une activité pharmacologique. Un autre métabolite mineur présent

dans la circulation, le M3-TEZ, est formé par la glucuronidation directe du tézacafitor.

L'ivacaftor est aussi largement métabolisé chez l'humain. Les résultats d'essais *in vitro* et *in vivo* montrent que l'ivacaftor est principalement métabolisé par le CYP3A4/5. Ses deux principaux métabolites chez l'humain sont le M1-IVA et le M6-IVA. Le M1-IVA possède environ un sixième de la puissance de l'ivacaftor et est donc considéré comme un métabolite actif sur le plan pharmacologique. Le M6-IVA n'est pas considéré comme ayant une activité pharmacologique.

Élimination : À la suite de l'administration de doses multiples à des personnes non à jeun, les valeurs de clairance apparente moyennes (\pm É.-T.) de l'éléxacaftor, du tézacafitor et de l'ivacaftor à l'état d'équilibre étaient de 1,18 (0,29) L/h, de 0,79 (0,10) L/h et de 10,2 (3,13) L/h, respectivement. La demi-vie terminale moyenne (É.-T.) de l'éléxacaftor, du tézacafitor et de l'ivacaftor à la suite de l'administration de comprimés d'association à teneur fixe d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor est d'environ 24,7 (4,87) heures, de 60,3 (15,7) heures et de 13,1 (2,98) heures, respectivement. La demi-vie effective moyenne (É.-T.) de l'éléxacaftor, du tézacafitor et de l'ivacaftor à la suite de l'administration de comprimés d'association à teneur fixe d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor est d'environ 27,4 (9,31) heures, de 25,1 (4,93) heures et de 15,0 (3,92) heures, respectivement.

Suivant l'administration par voie orale de l'éléxacaftor marqué au ^{14}C seul, l'essentiel de l'éléxacaftor (87,3 %) a été éliminé dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

À la suite de l'administration par voie orale de tézacafitor marqué au ^{14}C seul, la majorité de la dose (72 %) a été excrétée (sous forme inchangée ou de M2-TEZ) dans les fèces, et environ 14 % de la dose a été récupérée dans l'urine (principalement sous forme de M2-TEZ). Le pourcentage de récupération global moyen de la dose était donc de 86 %, et ce, jusqu'à 26 jours suivant l'administration.

Suivant l'administration orale d'ivacaftor marqué au ^{14}C seul, la majorité de la dose d'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces après la conversion métabolique.

Une proportion négligeable d'éléxacaftor, de tézacafitor et d'ivacaftor était excrétée inchangée dans l'urine.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants (< 12 ans) : L'exposition à l'éléxacaftor, au tézacafitor et à l'ivacaftor observée dans les études de phase 3, déterminée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique populationnelle, est présentée par groupe d'âge au Tableau 10. L'exposition à l'éléxacaftor, au tézacafitor et à l'ivacaftor chez les patients âgés de 12 à moins de 18 ans est comparable à celle relevée chez les patients adultes.

Tableau 10 : Exposition moyenne (É.-T.) à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor par groupe d'âge				
Groupe d'âge	Posologie	ASC_{0-24 h,éé} de l'éléxacaftor (µg·h/mL)	ASC_{0-24 h,éé} du tézacaftor (µg·h/mL)	ASC_{0-12 h,éé} (µg·h/mL) de l'ivacaftor
Adolescents (12 à < 18 ans) (N = 72)	Éléxacaftor 200 mg qd/ tézacaftor 100 mg qd/ ivacaftor 150 mg q12h	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Adultes (≥ 18 ans) (N = 179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)
qd = une fois par jour, q12h = toutes les 12 heures, É.-T. = écart-type, ASC = aire sous la courbe				

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée chez les patients de moins de 12 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants de ce groupe d'âge n'est pas autorisée par Santé Canada [voir [7.1 Populations particulières](#)].

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients de 65 ans et plus participant aux essais cliniques sur TRIKAFTA était insuffisant et ne permettait pas de déterminer si la réponse de ces patients est différente de celles des patients plus jeunes [voir [7.1 Populations particulières](#)].

Sexe : D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'exposition à l'éléxacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor est similaire chez les hommes et les femmes.

Grossesse et allaitement : La portée de l'exposition des femmes enceintes à TRIKAFTA dans le cadre des essais cliniques était très limitée. Aucun essai adéquat et bien contrôlé sur l'emploi de TRIKAFTA chez la femme enceinte n'a été réalisé. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, TRIKAFTA ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si les bienfaits escomptés surpassent les risques éventuels [voir [7.1 Populations particulières](#)].

L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates lactantes. Comme on ignore si l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait humain, TRIKAFTA ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits potentiels pour la patiente surpassent le risque éventuel pour le nourrisson [voir [7.1 Populations particulières](#)].

Insuffisance hépatique : L'éléxacaftor seul ou en association avec le tézacaftor et l'ivacaftor n'a pas été étudié chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (stade C de la classification de Child-Pugh, soit un score de 10 à 15). Suivant l'administration de doses multiples de l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant 10 jours, les sujets ayant une fonction hépatique modérément altérée (stade B de la classification de Child-Pugh, soit un score de 7 à 9) présentaient une ASC plus élevée d'environ 25 % et une C_{max} plus élevée de 12 % pour l'éléxacaftor, une ASC plus élevée de 20 %, mais une C_{max} comparable pour le tézacaftor, et une ASC de 1,5 fois supérieure et une C_{max} plus élevée de 10 % pour l'ivacaftor, comparativement aux sujets en bonne santé appariés selon les caractéristiques démographiques [voir le [Tableau 2](#) aux sections [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8.5 Effets indésirables survenus après la mise en marché](#)].

Tézacaftor et ivacaftor

Suivant l'administration de doses multiples de tézacaftor et d'ivacaftor pendant 10 jours, les sujets présentant une fonction hépatique modérément altérée affichaient une ASC plus élevée d'environ 36 % et une C_{max} plus élevée de 10 % pour le tézacaftor, et une ASC 1,5 fois supérieure, mais une C_{max} comparable pour l'ivacaftor, comparativement aux sujets en bonne santé appariés selon les caractéristiques démographiques.

Ivacaftor

Dans une étude menée sur l'ivacaftor seul, la C_{max} de l'ivacaftor était similaire chez les sujets présentant une fonction hépatique modérément altérée et les sujets en bonne santé appariés selon les caractéristiques démographiques, mais l' $ASC_{0-\infty}$ était environ 2,0 fois plus élevée chez les premiers que chez les seconds.

Insuffisance rénale : L'éléxacaftor seul ou en association avec le tézacaftor et l'ivacaftor n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave (DFGe : < 30 mL/min/1,73 m²) ou d'insuffisance rénale au stade ultime.

Dans le cadre d'études de pharmacocinétique sur l'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor menées chez l'humain, une proportion minimale d'éléxacaftor, de tézacaftor et d'ivacaftor a été éliminée dans l'urine (seulement 0,23 %, 13,7 % [0,79 % sous forme inchangée] et 6,6 % de la radioactivité totale, respectivement).

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle, l'exposition à l'éléxacaftor chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (N = 75; DFGe : 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) était comparable à celle des patients ayant une fonction rénale normale (N = 341; DFGe : 90 mL/min/1,73 m² ou supérieur).

Dans une analyse pharmacocinétique populationnelle menée auprès de 817 patients ayant reçu le tézacaftor seul ou en association avec l'ivacaftor dans le cadre d'études de phase 2 ou 3, la présence d'une insuffisance rénale légère (N = 172; DFGe : 60 à < 90 mL/min/1,73 m²) ou d'une insuffisance rénale modérée (N = 8; DFGe : 30 à < 60 mL/min/1,73 m²) n'a pas eu d'effet significatif sur la clairance du tézacaftor [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)].

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température de 30 °C ou moins. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Mise au rebut de médicaments inutilisés ou périmés :

Aucune exigence particulière quant à la mise au rebut.

L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et l'élimination dans les ordures ménagères doit être évitée.

Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, si possible.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor

Nom chimique : éléxacaftor : N-(1,3-diméthyl-1H-pyrazole-4-sulfonyl)-6-[3-(3,3,3-trifluoro-2,2-diméthylprooxy)-1H-pyrazol-1-yl]-2-[(4S)-2,2,4-triméthylpyrrolidine-1-yl]pyridine-3-carboxamide

tézacaftor : 1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-{1-[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]-6-fluoro-2-(1-hydroxy-2-méthylpropan-2-yl)-1H-indol-5-yl}cyclopropane-1-carboxamide

ivacaftor : N-(2,4-di-tert-butyl-5-hydroxyphényl)-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxamide

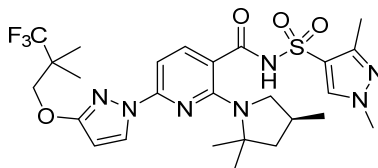
Formule moléculaire et masse moléculaire : éléxacaftor : $C_{26}H_{34}N_7O_4SF_3$; 597,66

tézacaftor : $C_{26}H_{27}N_2F_3O$; 520,50

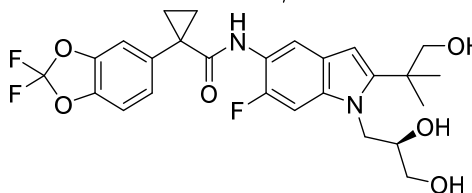
ivacaftor : $C_{24}H_{28}N_2O_3$; 392,49

Formule développée :

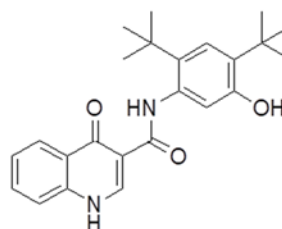
éléxacaftor



tézacaftor



ivacaftor



Propriétés physicochimiques : L'éléxacaftor est un solide cristallin blanc qui est presque insoluble dans l'eau (< 1 mg/mL).

Le tézacaftor est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 5 µg/mL).

L'ivacaftor est une poudre blanche à blanc cassé qui est presque insoluble dans l'eau (< 0,05 µg/mL).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de TRIKAFTA (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor et ivacaftor) chez les patients atteints de FK a été démontrée dans trois essais de phase 3 : l'essai 1, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo; et les essais 2 et 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par témoin actif. Des patients atteints de FK et présentant au moins une mutation *F508del* ont participé à ces études. TRIKAFTA n'a pas été évalué dans un contexte clinique chez tous les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de FK présentant des mutations du gène <i>CFTR</i>					
N° de l'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 1 (hétérozygotie pour la mutation <i>F508del</i> et mutation associée à une activité minimale [F/MF])	Essai multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo avec groupes parallèles	Éléxacaftor 200 mg une fois par jour (qd)/tézacaftor 100 mg une fois par jour (qd)/ivacaftor 150 mg toutes les 12 heures (q12h), ou placebo Voie orale 24 semaines	403	26,2 ans (12 à 64)	Masculin : 52 % Féminin : 48 %
Essai 2 (homozygotie pour la mutation <i>F508del</i> [F/F])	Essai multicentrique à répartition aléatoire et contrôlé par témoin actif avec groupes parallèles	Période préliminaire de 4 semaines : Tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h Répartition aléatoire : Éléxacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h ou Groupe tézacaftor/ivacaftor (tézacaftor 100 mg qd / ivacaftor 150 mg q12h) Voie orale 4 semaines	107	28,4 ans (12 à 61)	Masculin : 45 % Féminin : 55 %

Tableau 11 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints de FK présentant des mutations du gène <i>CFTR</i>					
N° de l'essai	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (plage)	Sexe
Essai 3 (hétérozygotie pour la mutation <i>F508del</i> et mutation d'activation ou associée à une activité résiduelle [F/G ou F/RF])	Essai multicentrique à répartition aléatoire et contrôlé par témoin actif avec groupes parallèles	Période préliminaire de 4 semaines : Groupe tézacaftor/ivacaftor (tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h) ou groupe ivacaftor (ivacaftor 150 mg q12h), selon le génotype Répartition aléatoire : Éléxacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h ou maintien du traitement par le modulateur du <i>CFTR</i> administré pendant la période préliminaire Voie orale 8 semaines	258	37,7 ans (12 à 73)	Masculin : 50 % Féminin : 50 %

L'essai 1, de 24 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, a été mené auprès de patients qui présentaient une mutation *F508del* sur un allèle et une mutation associée à une activité minimale (MF) sur le deuxième allèle. Les patients atteints de FK admissibles à cette étude devaient présenter soit des mutations de classe I ne permettant pas de prédire la production de protéine CFTR (y compris les mutations non-sens, les mutations d'épissage canoniques et les mutations décalantes par insertion ou par délétion, qu'elles soient petites [≤ 3 nucléotides] ou non [> 3 nucléotides]), soit des mutations faux-sens qui entraînent la production d'une protéine CFTR ne transportant pas le chlorure et ne répondant pas à l'ivacaftor ni à l'association tézacaftor/ivacaftor *in vitro*. Les allèles d'une mutation associée à une activité minimale les plus fréquents évalués dans le cadre de l'étude étaient *G542X*, *W1282X*, *R553X* et *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* et *1898+1G→A*; *3659delC* et *394delTT*; *CFTRdele2,3*; et *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* et *R560T*. Un total de 403 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 26,2 ans) ont été répartis aléatoirement pour recevoir TRIKAFTA ou le placebo. Les patients présentaient un VEMS prédit à la sélection de 40 à 90 %. Le VEMS prédit moyen initial était de 61,4 % (plage de 32,3 % à 97,1 %).

L'essai 2, de 4 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par témoin actif, a été mené auprès de patients homozygotes pour la mutation *F508del*. Un total de 107 patients âgés de 12 ans et plus (âge moyen de 28,4 ans) ont reçu l'association tézacaftor/ivacaftor et l'ivacaftor (tézacaftor/ivacaftor) pendant une période préliminaire ouverte de 4 semaines, puis ont été répartis aléatoirement pour recevoir TRIKAFTA ou l'association tézacaftor/ivacaftor pendant une période de traitement à double insu de 4 semaines. Les patients présentaient un VEMS prédit à la sélection de 40 à 90 %. Le VEMS prédit moyen initial, après la période préliminaire avec l'association tézacaftor/ivacaftor, était de 60,9 % (plage : 35,0 %, 89,0 %).

L'essai 3, de 8 semaines, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par témoin actif, a été mené auprès de patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et présentant une mutation sur le deuxième allèle associée à un dysfonctionnement de l'activation du canal (G) ou à une

activité résiduelle de la protéine CFTR (RF). Les allèles associés à une anomalie de l'activation les plus fréquents évalués dans le cadre de l'étude étaient *G551D*, *R117H*, et les allèles associés à une activité résiduelle de la protéine CFTR les plus fréquents étaient *3849+10kbC>T*, *2789+5G>A*, *A455E*, *3272-26A>G*, *D1152H*, *P67L* et *L206W*. Les patients de 12 ans et plus qui présentaient un VEMS prédit de 40 à 90 % à la sélection ont reçu l'ivacaftor (F/G) ou l'association tézacaftor/ivacaftor (F/RF) pendant une période préliminaire ouverte de 4 semaines. Les patients présentant le génotype *F/R117H* ont reçu l'ivacaftor pendant la période préliminaire. Un total de 258 patients ont ensuite été répartis aléatoirement pour recevoir une dose de TRIKAFTA ou ont poursuivi leur traitement par le modulateur du *CFTR* qu'ils prenaient pendant la période préliminaire. L'âge moyen au départ, après la période préliminaire, était de 37,7 ans, et le VEMS prédit moyen était de 67,6 % (plage : 29,7 à 113,5 %).

Les patients participant aux essais 1, 2 et 3 ont poursuivi leur traitement contre la FK (p. ex. bronchodilatateurs, antibiotiques pour inhalation, dornase alfa et solution saline hypertonique), mais ont cessé de prendre leurs modulateurs du *CFTR* antérieurs, à l'exception des médicaments à l'étude. Les patients avaient un diagnostic confirmé de FK et présentaient au moins une mutation *F508del*.

Ont été exclus les patients présentant une infection pulmonaire causée par des microorganismes associés au déclin rapide de la fonction pulmonaire, soit, entre autres, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou *Mycobacterium abscessus*, ou ayant obtenu des résultats anormaux au test de la fonction hépatique à la sélection (ALT, AST, phosphatase alcaline [PA] ou gamma-glutamyltranspeptidase [GGT] \geq 3 fois la LSN ou taux de bilirubine totale \geq 2 fois la LSN). Les patients participant aux essais 1, 2 et 3 étaient admissibles à passer à une étude de prolongation ouverte.

14.2 Résultats des essais

Essai 1

Dans l'essai 1, le paramètre d'évaluation primaire était la variation moyenne absolue du VEMS prédit, par rapport aux valeurs initiales, jusqu'à la semaine 24. Le traitement par TRIKAFTA, comparativement au placebo, a entraîné une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit de 14,3 points de pourcentage (IC à 95 % : 12,7 à 15,8; $p < 0,0001$) [Tableau 12]. Une amélioration moyenne du VEMS prédit a été observée lors de la première évaluation au jour 15 et s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 24 semaines. Une amélioration du VEMS prédit a été observée chez les participants sans égard à l'âge, au VEMS prédit, au sexe et à la région géographique. Un total de 18 patients recevant TRIKAFTA présentaient un VEMS prédit initial < 40 . L'innocuité et l'efficacité observées dans ce sous-groupe étaient comparables à celles observées dans l'ensemble de la population. Voir le Tableau 12 pour obtenir un résumé des résultats des paramètres primaire et secondaires clés.

Tableau 12 : Analyses des paramètres primaire et secondaires clés d'évaluation de l'efficacité, ensemble d'analyse intégral (essai 1)			
Analyse	Données statistiques	Placebo N = 203	TRIKAFTA N = 200
Paramètre primaire			
Variation absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 (points de pourcentage)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -0,4 (0,5)	14,3 (12,7 à 15,8) <i>p</i> < 0,0001 13,9 (0,6)
Paramètres secondaires clés			
Variation absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (points de pourcentage)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -0,2 (0,6)	13,7 (12,0 à 15,3) <i>p</i> < 0,0001 13,5 (0,6)
Nombre d'exacerbations pulmonaires par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 [‡]	Nombre d'événements (taux d'événements par année ^{††}) Rapport de taux (IC à 95 %) Valeur <i>p</i>	113 (0,98) S.O. S.O.	41 (0,37) 0,37 (0,25 à 0,55) <i>p</i> < 0,0001
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4 à -39,3) <i>p</i> < 0,0001 -42,2 (0,9)
Variation absolue du score respiratoire au questionnaire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -2,7 (1,0)	20,2 (17,5 à 23,0) <i>p</i> < 0,0001 17,5 (1,0)
Variation absolue de l'IMC par rapport aux valeurs initiales à la semaine 24 (kg/m ²)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. 0,09 (0,07)	1,04 (0,85 à 1,23) <i>p</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0 à -38,5) <i>p</i> < 0,0001 -41,2 (1,0)
Variation absolue des scores respiratoires au questionnaire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur <i>p</i> Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -1,9 (1,1)	20,1 (16,9 à 23,2) <i>p</i> < 0,0001 18,1 (1,1)
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; IC : intervalle de confiance; E.-T. : erreur-type; S.O. : sans objet; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (questionnaire modifié sur la fibrose kystique); IMC : indice de masse corporelle.			
[‡] Une exacerbation pulmonaire était définie par un changement d'antibiothérapie (intraveineuse, par inhalation ou orale) en raison de la présence d'au moins 4 des 12 signes ou symptômes prédéfinis touchant les sinus ou les poumons.			
^{††} Taux d'événements estimé par année calculé sur 48 semaines par année.			

Essai 2

Dans l'essai 2, le paramètre d'évaluation primaire était la variation moyenne absolue du VEMS prédit, par rapport aux valeurs initiales, à la semaine 4 de la période de traitement à double insu. Le traitement par TRIKAFTA, comparativement au schéma composé de l'association tézacaftor/ivacaftor, a entraîné une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit de 10,0 points de pourcentage (IC à 95 % : 7,4 à 12,6; $p < 0,0001$) [Tableau 13]. Une amélioration du VEMS prédit a été observée chez les participants sans égard à l'âge, au sexe, au VEMS prédit initial et à la région géographique. Voir le Tableau 13 pour obtenir un résumé des résultats des paramètres primaire et secondaires clés.

Tableau 13 : Analyses des paramètres primaire et secondaires clés d'évaluation de l'efficacité, ensemble d'analyse intégral (essai 2)			
Analyse*	Données statistiques	Tézacaftor/ ivacaftor# N = 52	TRIKAFTA N = 55
Paramètre primaire			
Variation absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (points de pourcentage)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. 0,4 (0,9)	10,0 (7,4 à 12,6) $p < 0,0001$ 10,4 (0,9)
Paramètres secondaires clés			
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1 à -40,1) $p < 0,0001$ -43,4 (1,7)
Variation absolue des scores respiratoires au questionnaire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales à la semaine 4 (points)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p Variation au sein du groupe (E.-T.)	S.O. S.O. -1,4 (2,0)	17,4 (11,8 à 23,0) $p < 0,0001$ 16,0 (2,0)
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; IC : intervalle de confiance; E.-T. : erreur-type; S.O. : sans objet; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (questionnaire modifié sur la fibrose kystique). # Schéma composé de l'association tézacaftor/ivacaftor et de l'ivacaftor. * Les valeurs initiales pour les paramètres d'évaluation primaire et secondaires clés correspondent à celles obtenues à la fin de la période préliminaire de traitement de 4 semaines par l'association tézacaftor/ivacaftor.			

Essai 3

Après une période préliminaire de 4 semaines de traitement par l'association tézacaftor/ivacaftor ou l'ivacaftor, le paramètre d'évaluation primaire de l'essai 3, soit la variation moyenne absolue intragroupe du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 8, s'est traduit par une amélioration statistiquement significative du VEMS prédit de 3,7 points de pourcentage (IC à 95 % : 2,8 à 4,6; $p < 0,0001$) dans le groupe traité par TRIKAFTA (voir le Tableau 14). Une amélioration globale du VEMS prédit a été observée sans égard à l'âge, au sexe, au VEMS prédit initial, à la région géographique et au groupe de génotypique (F/G ou F/RF).

Voir le Tableau 14 pour obtenir un résumé des résultats des paramètres primaire et secondaires dans l'ensemble de la population de l'essai.

Dans une analyse de sous-groupes de patients présentant un génotype F/G, la différence entre le traitement par TRIKAFTA (N = 50) et le traitement par l'ivacaftor (N = 45) quant à la variation moyenne absolue du VEMS prédit était de 5,8 points de pourcentage (IC à 95 % : 3,5 à 8,0). Dans une analyse de sous-groupes de patients présentant un génotype F/RF, la différence entre le traitement par TRIKAFTA (N = 82) et le traitement par l'association tézacaftor/ivacaftor (N = 81) quant à la variation moyenne absolue du VEMS prédit était de 2,0 points de pourcentage (IC à 95 % : 0,5 à 3,4). Les résultats des sous-groupes de patients présentant les génotypes F/G et F/RF quant à l'amélioration du taux de chlorure dans la sueur et du score respiratoire au questionnaire CFQ-R concordaient avec les résultats globaux.

Tableau 14 : Analyses des paramètres primaire et secondaires clés d'évaluation de l'efficacité, ensemble d'analyse intégral (essai 3)			
Analyse*	Données statistiques	Groupe contrôle# N = 126	TRIKAFTA N = 132
Paramètre primaire			
Variation absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 (points de pourcentage)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur p	0,2 (-0,7 à 1,1) S.O.	3,7 (2,8 à 4,6) p < 0,0001
Paramètres secondaires clés et autres			
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 (mmol/L)	Variation intragroupe (IC à 95 %) Valeur p	0,7 (-1,4 à 2,8) S.O.	-22,3 (-24,5 à -20,2) p < 0,0001
Variation absolue du VEMS prédit par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 comparativement au groupe témoin (points de pourcentage)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p	S.O. S.O.	3,5 (2,2 à 4,7) p < 0,0001
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur par rapport aux valeurs initiales à la semaine 8 comparativement au groupe témoin (mmol/L)	Différence entre les traitements (IC à 95 %) Valeur p	S.O. S.O.	-23,1 (-26,1 à -20,1) p < 0,0001
Variation absolue du score respiratoire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 8 (points)	Variation intragroupe (IC à 95 %)	1,6 (-0,8 à 4,1)	10,3 (8,0 à 12,7)
Variation absolue du score respiratoire CFQ-R par rapport aux valeurs initiales jusqu'à la semaine 8 (points) comparativement au groupe témoin	Différence entre les traitements (IC à 95 %)	S.O.	8,7 (5,3 à 12,1)
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde; IC : intervalle de confiance; É.-T. : écart-type; S.O. : sans objet; CFQ-R : <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (questionnaire modifié sur la fibrose kystique). * Les valeurs initiales pour les paramètres d'évaluation primaire et secondaires correspondent à celles obtenues à la fin de la période préliminaire de traitement de 4 semaines par l'ivacaftor. # Groupe ivacaftor ou groupe tézacaftor/ivacaftor.			

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit médicamenteux.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Éléxacaftor

Les données non cliniques d'études classiques sur les paramètres pharmacologiques de l'innocuité, la génotoxicité et les effets toxiques de doses répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Fertilité et grossesse

L'éléxacaftor a été associé à des indices faibles de fertilité chez les mâles et les femelles, de copulation chez les mâles et de conception chez les femelles, à des doses de 75 mg/kg/jour pour les mâles (6 fois la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite) et de 35 mg/kg/jour pour les femelles (7 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite).

En ce qui a trait à la fertilité, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 55 mg/kg/jour (2 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite) chez les rats mâles et de 25 mg/kg/jour (4 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite) chez les femelles. Chez le rat, à des doses supérieures à la dose maximale tolérée (DMT), une corrélation a été établie entre la dégénérescence et l'atrophie des tubules séminifères d'une part et, d'autre part, une oligospermie et la présence de débris cellulaires dans les épидидymes. Chez le chien, une dégénérescence/atrophie bilatérale minime ou légère des tubules séminifères des testicules était présente chez les mâles ayant reçu 14 mg/kg/jour d'éléxacaftor (14 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite) et n'a pas disparu pendant la période de récupération, sans toutefois laisser d'autres séquelles. La pertinence de ces constats pour l'humain demeure inconnue.

L'éléxacaftor ne s'est pas révélé tératogène à raison de 40 mg/kg/jour chez le rat et de 125 mg/kg/jour chez le lapin (environ 9 et 4 fois, respectivement, la DMRH d'après la somme des ASC de l'éléxacaftor et de son métabolite [pour le rat], et l'ASC de l'éléxacaftor [pour le lapin]). Les constats quant au développement étaient limités à un faible poids fœtal moyen avec une dose \geq 25 mg/kg/jour. Le passage transplacentaire de l'éléxacaftor a été observé chez la rate gravide.

Carcinogénicité

L'éléxacaftor s'est révélé non carcinogène dans une étude de 6 mois sur des souris Tg.rasH2.

Tézacaftor

Les données non cliniques d'études classiques sur les paramètres pharmacologiques de l'innocuité, la génotoxicité, le potentiel carcinogène, les effets toxiques sur la reproduction et le développement ainsi que les effets toxiques de doses répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain. Le passage transplacentaire du tézacaftor a été observé chez la rate gravide.

Ivacaftor

Les données non cliniques d'études classiques sur les paramètres pharmacologiques de l'innocuité, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et les effets de doses répétées n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Fertilité et grossesse

L'ivacaftor a été associé à une réduction de l'indice de fertilité global, du nombre de gestations, du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation ainsi qu'à des changements du cycle œstral chez les rates recevant une dose de 200 mg/kg/jour (environ 5 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et ses métabolites). Une légère réduction du poids des vésicules séminales a été constatée chez les mâles recevant une dose de 200 mg/kg/jour (environ 7 fois la DMRH d'après la somme des ASC de l'ivacaftor et ses métabolites).

Dans une étude sur le développement avant et après la naissance menée chez des rates gravides à des doses supérieures à 100 mg/kg/jour, l'ivacaftor a donné des indices de survie et

de lactation correspondant à 92 % et 98 % des valeurs témoins, respectivement, et ont entraîné une réduction du poids des ratons. Le passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez la rate et la lapine gravides.

Jeunes animaux

Des cataractes ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu des doses d'ivacaftor de 10 mg/kg/jour et plus (0,21 fois la DMRH d'après l'exposition générale à l'ivacaftor et à ses métabolites) du jour 7 au jour 35 suivant la naissance. On n'a pas observé de cataractes chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor des jours 7 à 17 de gestation, ni chez les ratons exposés à l'ivacaftor dans une certaine mesure par l'ingestion de lait jusqu'au jour 20 suivant leur naissance, ni chez les rats âgés de 7 semaines, ni chez les chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor. La pertinence éventuelle de ces constats pour l'humain demeure inconnue.

Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor

Dans des études sur la toxicité de doses répétées d'une association médicamenteuse, l'administration concomitante d'éléxacaftor, de tézacaftor et d'ivacaftor à des rats et à des chiens, visant à évaluer le potentiel de toxicité additive ou synergique, n'a pas produit d'effets toxiques ni d'interactions imprévus.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

^PTRIKAFTA^{MD}

**Comprimés d'éléxacaftor 100 mg/tézacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg
et
Comprimés d'ivacaftor 150 mg**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TRIKAFTA** et à chaque renouvellement de votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état médical et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TRIKAFTA**.

Quelles sont les raisons d'utiliser TRIKAFTA?

TRIKAFTA est utilisé dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients de 12 ans et plus qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*).

On ne sait pas si TRIKAFTA est sûr et efficace chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Quels sont les effets de TRIKAFTA?

- Le gène *CFTR* indique à vos cellules de produire la protéine *CFTR*. Cette protéine aide à transporter les ions chlorure à l'intérieur et à l'extérieur des cellules dans de nombreux organes de votre corps.
- Les personnes atteintes de FK ont une moindre quantité et(ou) une altération du fonctionnement de la protéine *CFTR*.
- TRIKAFTA contient 3 ingrédients :
 - L'éléxacaftor et le tézacaftor : des correcteurs du *CFTR*. Ils augmentent la quantité de protéines *CFTR* à la surface des cellules.
 - L'ivacaftor, un potentialisateur du *CFTR*. Il permet à la protéine *CFTR* à la surface des cellules de mieux fonctionner, permettant aux ions chlorure de passer.

Quels sont les ingrédients de TRIKAFTA?

Ingrédients médicinaux : éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor

Ingrédients non médicinaux :

Comprimé d'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor

<i>Noyau du comprimé :</i>	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose
<i>Enrobage par film :</i>	Dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hypromellose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, talc

Comprimé d'ivacaftor

<i>Noyau du comprimé :</i>	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium, succinate d'acétate d'hypromellose
<i>Enrobage par</i>	Alcool polyvinylique, cire de carnauba, laque d'aluminium carmin d'indigo,

film : dioxyde de titane, PEG 3350, talc
Encre Hydroxyde d'ammonium, laque en écailles, oxyde de fer noir, propylène glycol
d'imprimerie :

TRIKAFTA est offert dans la forme posologique suivante :

Comprimé orange (portant l'inscription « T100 ») : éléxacaftor 100 mg / tézacaftor 50 mg / ivacaftor 75 mg

Comprimé bleu clair (portant l'inscription « V 150 ») : ivacaftor 150 mg

Ne prenez pas TRIKAFTA si :

- Vous présentez une allergie :
 - à l'éléxacaftor;
 - au tézacaftor;
 - à l'ivacaftor;
 - à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux (énumérés à la section **Quels sont les ingrédients de TRIKAFTA?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TRIKAFTA, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Faites-lui part de toute affection ou de tout problème de santé que vous avez, notamment si vous :

- avez des problèmes de foie ou une maladie du foie (comme une cirrhose);
- avez une maladie du rein;
- êtes une femme et prenez des contraceptifs hormonaux;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si TRIKAFTA peut nuire au fœtus. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous prendrez TRIKAFTA pendant votre grossesse;
- allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si TRIKAFTA passe dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devriez prendre TRIKAFTA pendant que vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Cataractes : Une opacification du cristallin (cataracte) sans effet sur la vision a été observée chez certains enfants et adolescents recevant TRIKAFTA. Votre médecin pourrait procéder à certains examens de la vue avant et pendant le traitement par TRIKAFTA pour déceler l'apparition éventuelle de cataractes.

Résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie : Des résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie ont été observés chez certaines personnes prenant TRIKAFTA. Votre médecin vous soumettra à des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie :

- avant que vous preniez TRIKAFTA;
- tous les 3 mois pendant la première année de traitement; et
- chaque année de votre traitement par TRIKAFTA.

Si vous avez déjà eu des résultats anormaux à des analyses de sang pour le foie ou si vous avez des antécédents de problèmes de foie ou de maladie du foie, votre médecin pourrait vous prescrire plus souvent des analyses de sang pour vérifier l'état de votre foie.

Avertissez **immédiatement** votre médecin si vous présentez un des symptômes suivants. Ce peut être un signe de problème de foie :

- douleur ou inconfort dans la partie supérieure droite de l'estomac (abdomen)

- jaunissement de la peau ou de la partie blanche des yeux
- perte d'appétit
- nausées ou vomissements
- urine foncée
- selles pâles
- démangeaisons de la peau

Aggravation de la fonction hépatique : l'aggravation de la fonction hépatique chez les patients atteints d'une grave maladie du foie peut avoir de sérieuses conséquences et nécessiter une greffe du foie.

Conduite et utilisation de machines : la prise de TRIKAFTA peut être associée à des étourdissements. Avant de conduire ou de faire fonctionner des machines, attendez de voir comment vous répondez à TRIKAFTA.

Chez les enfants : Vous ou la personne qui soigne votre enfant devez le superviser lorsqu'il prend TRIKAFTA. Attendez de voir si votre enfant présente des étourdissements après la prise de TRIKAFTA avant de le laisser faire de la bicyclette ou toute activité qui nécessite son entière attention.

Énumérez à votre professionnel de la santé tous les produits médicamenteux que vous prenez, y compris médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produit de médecine alternative.

Les produits suivants peuvent interagir avec TRIKAFTA :

- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole et le fluconazole).
- Médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes (tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la rifampine et la rifabutine).
- Médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie (tels que le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne).
- Warfarine (médicament utilisé pour prévenir la formation ou le grossissement des caillots sanguins).
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète (tels que le glimépiride et le glipizide).
- Digoxine (médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive ou un problème lié au rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire).
- Médicaments utilisés après une greffe d'organe (tels que la cyclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus).
- Millepertuis (*Hypericum perforatum*).
- Pamplemousse, jus de pamplemousse ou produits contenant du pamplemousse. Vous devez éviter les aliments et les boissons renfermant du pamplemousse pendant que vous prenez TRIKAFTA.

Vous devez connaître les médicaments que vous prenez. Gardez-en une liste que vous montrerez à votre médecin et à votre pharmacien lorsque vous recevrez un nouveau médicament.

Comment prendre TRIKAFTA :

- TRIKAFTA doit **toujours être pris** avec des aliments contenant des matières grasses.
Exemples de repas contenant des matières grasses :
 - repas préparés avec du beurre ou de l'huile;
 - repas qui contiennent des œufs, des noix, des produits faits de lait entier (comme le lait entier, le fromage et le yogourt) ou de la viande.

- Avalez les comprimés **en entier**. Vous **ne devez PAS** les croquer, les briser, ni les dissoudre.

Suivez les directives ci-dessous et celles inscrites sur la plaquette alvéolée. Pour retirer les comprimés, poussez-les à travers le papier à l'arrière de la plaquette alvéolée.

Dose du matin : Prenez **2** comprimés orange portant l'inscription « T100 ».

Dose du soir : Prenez **1** comprimé bleu pâle portant l'inscription « V 150 » 12 heures après votre dose du matin.

Prenez TRIKAFTA en respectant exactement les directives de votre médecin, même si vous vous sentez bien. Communiquez avec votre médecin si vous n'êtes pas sûr de la façon de prendre TRIKAFTA.

Renouvellement de votre ordonnance :

N'oubliez pas d'obtenir une nouvelle ordonnance de votre médecin ou de faire renouveler votre ordonnance à la pharmacie 7 à 10 jours avant d'avoir pris votre dernière dose de TRIKAFTA.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TRIKAFTA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous avez pris trop de TRIKAFTA, les symptômes d'une surdose sont les suivants :

- nausées
- maux de tête
- étourdissements
- diarrhée

Dose oubliée :

Si vous :

<p>Avez oublié la dose du matin (comprimés orange) ou du soir (comprimé bleu pâle) et si moins de 6 heures se sont écoulées :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prenez la dose oubliée dès que vous le pouvez, avec des aliments contenant des matières grasses. • Prenez ensuite la prochaine dose du matin (comprimés orange) ou du soir (comprimé bleu pâle) à l'heure habituelle, avec des aliments contenant des matières grasses.
<p>Avez oublié la dose du matin (comprimés orange) et si plus de 6 heures se sont écoulées :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prenez la dose du matin oubliée (comprimés orange) dès que vous le pouvez, avec des aliments contenant des matières grasses. • Ne prenez PAS la dose du soir (comprimé bleu pâle). • Suivez ensuite votre routine habituelle en prenant la prochaine dose du matin (comprimés orange) avec des aliments contenant des matières grasses.
<p>Avez oublié la dose du soir (comprimé bleu pâle) et si plus de 6 heures se sont écoulées :</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ne prenez PAS la dose du soir oubliée (comprimé bleu pâle). • Suivez ensuite votre routine habituelle en

	prenant la prochaine dose du matin (comprimés orange) avec des aliments contenant des matières grasses.
--	--

Ne prenez PAS les doses du matin et du soir en même temps pour compenser une dose que vous avez oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de TRIKAFTA?

En prenant TRIKAFTA, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- infection des voies respiratoires supérieures (rhume)
- grippe (influenza)
- maux de tête
- nez bouché (congestion nasale)
- nez qui coule
- enflure des sinus
- diarrhée
- maux de ventre (douleurs abdominales)
- éruption cutanée, touchant plus les femmes que les hommes ainsi que les femmes prenant des contraceptifs hormonaux
- modification des résultats des analyses de sang : augmentation du taux de phosphokinase (signe de dégradation musculaire), augmentation du taux d'enzymes hépatiques

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez immédiatement un médecin
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
PEU COURANT Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée et selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit L'aggravation de la fonction hépatique chez les patients atteints d'une grave maladie du foie peut avoir de sérieuses conséquences et nécessiter une greffe du foie.			√
INCONNU Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer; respiration sifflante; chute de la tension artérielle; mal au cœur/ventre et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada de l'une des façons suivantes :

- En visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption (« EXP ») indiquée sur l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver à une température de 30 °C ou moins.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage sur TRIKAFTA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.vrtx.ca>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-634-8789.

Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated a rédigé ce dépliant.

© 2021 Vertex Pharmaceuticals Incorporated

TRIKAFTA est une marque déposée de Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Dernière révision : le 17 juin 2021