

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

Pr **ALYFTREK**^{MC}

vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor
Comprimés pelliculés
Pour utilisation par voie orale

vanzacaftor (sous forme de vanzacaftor calcique) 4 mg/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg
vanzacaftor (sous forme de vanzacaftor calcique) 10 mg/tézacaftor
50 mg/deutivacaftor 125 mg
Correcteur et potentialisateur du régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose
kystique

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

Date d'approbation :
2025-07-21

Numéro de contrôle : 281029

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Partie 1 : Renseignements pour les professionnels de la santé	4
1. Indications	4
1.1. Pédiatrie	4
1.2. Gériatrie	4
2. Contre-indications	4
3. Encadré sur les mises en garde et précautions importantes	4
4. Posologie et administration	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4. Administration	8
4.5. Dose oubliée	8
5. Surdose	9
6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	9
7. Mises en garde et précautions	10
Généralités	10
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	10
Surveillance et examens de laboratoire	11
Fonction visuelle	11
Santé reproductive	11
7.1. Populations particulières	12
7.1.1. Grossesse	12
7.1.2. Allaitement	12
7.1.3. Enfants et adolescents	12
7.1.4. Personnes âgées	12
8. Effets indésirables	13
8.1. Aperçu des effets indésirables	13
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	14
8.4. Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	15
9. Interactions médicamenteuses	15

9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4.	Interactions médicament-médicament	16
9.5.	Interactions médicament-aliment	19
9.6.	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
10.	Pharmacologie clinique	20
10.1.	Mode d'action	20
10.2.	Pharmacodynamie.....	22
10.3.	Pharmacocinétique.....	23
11.	Conservation, stabilité et mise au rebut	27
Partie 2 : Renseignements scientifiques		28
13.	Renseignements pharmaceutiques	28
14.	Études cliniques	29
14.1	Études cliniques par indication	29
15.	Microbiologie	34
16.	Toxicologie non clinique.....	34
17.	Monographies de référence	37
Renseignements destinés aux patient·e·s		38

Partie 1 : Renseignements pour les professionnels de la santé

1 Indications

ALYFTREK (vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor) est indiqué dans le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ou d'une autre mutation du gène *CFTR* répondant à l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor [voir [10.1 Mode d'action](#)].

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Le nombre de patients atteints de fibrose kystique âgés de 65 ans et plus participant aux études cliniques d'ALYFTREK n'était pas suffisant pour permettre de déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les patients plus jeunes.

2 Contre-indications

- ALYFTREK est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la formulation, notamment tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Des augmentations des transaminases ont été observées chez certains patients traités par ALYFTREK. Des cas d'insuffisance hépatique nécessitant une transplantation ou d'issue fatale ont été signalés chez des patients ayant ou non des antécédents de maladie du foie, traités par l'association à dose fixe contenant de l'élexacaftor, du tézacaftor et de l'ivacaftor, qui contient le même ingrédient actif (tézaftor) et un ingrédient actif similaire (ivacaftor) qu'ALYFTREK. L'atteinte hépatique a été observée principalement dans les six mois suivant l'instauration du traitement par élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor [voir [7 Mises en garde et précautions](#)].

Les paramètres hépatiques (ALT, AST, phosphatase alcaline et bilirubine) doivent être contrôlés chez tous les patients avant l'instauration du traitement par ALYFTREK, tous les trois mois pendant la première année de traitement, et une fois par an par la suite. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée pendant les six premiers mois de traitement chez les patients n'ayant pas reçu préalablement de traitement par élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique ou d'augmentations des paramètres hépatiques [voir [4 Posologie et administration](#), [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#)].

Le traitement par ALYFTREK doit être interrompu en cas d'augmentation importante des paramètres hépatiques ou de signes ou symptômes d'atteinte hépatique. L'orientation du patient vers un hépatologue doit être envisagée. Les patients doivent être étroitement suivis avec une surveillance

clinique et biologique jusqu'à la normalisation des taux. En cas de normalisation, le traitement ne doit être repris que si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. Une surveillance plus étroite est recommandée après la reprise du traitement par ALYFTREK [voir [7 Mises en garde et précautions](#)].

ALYFTREK ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). ALYFTREK n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale et uniquement si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, il convient de l'utiliser avec précaution et de surveiller étroitement les patients [voir [4 Posologie et administration](#)].

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

ALYFTREK ne doit être administré qu'aux patients atteints de fibrose kystique qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *CFTR* ou une autre mutation répondant à l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor [voir [10 Pharmacologie clinique](#) et [14 Études cliniques](#)]. Le traitement par ALYFTREK doit être instauré et supervisé par des professionnels de la santé expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la fibrose kystique. ALYFTREK n'est indiqué que chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus porteurs d'une mutation relevant de l'indication et ayant un diagnostic de fibrose kystique.

Si le génotype du patient est inconnu, une méthode de génotypage précise et validée doit être utilisée afin de confirmer la présence d'au moins une mutation *F508del* ou d'une autre mutation du gène *CFTR* répondant à l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor [voir [10 Pharmacologie clinique](#)].

Les situations suivantes peuvent influencer sur la posologie d'ALYFTREK :

- Insuffisance hépatique : insuffisance hépatique modérée ou sévère.
- Éruptions cutanées.
- Taux élevés de transaminases (ALT/AST).
- Interactions avec les médicaments :
 - Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A
 - Utilisation concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A
- Insuffisance rénale : insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale terminale.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie chez les patients adultes et pédiatriques âgés de 6 ans et plus est indiquée dans le [Tableau 1](#).

Âge	Poids	Dose quotidienne (prise une fois par jour)
≥ 6 ans	< 40 kg	Trois comprimés de vanzacaftor 4 mg/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg
	≥ 40 kg	Deux comprimés de vanzacaftor 10 mg/tézacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg

Chaque dose doit être prise en totalité une fois par jour avec un repas ou une collation contenant des matières grasses, à peu près à la même heure chaque jour [voir [4.4 Administration](#)].

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique âgée de moins de 6 ans [voir [7.1 Populations particulières](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance hépatique

- Insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) : aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Les paramètres hépatiques doivent être étroitement surveillés [voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].
- Insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) : **Utilisation non recommandée.** L'utilisation d'ALYFTREK chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ne doit être envisagée qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, aucun ajustement posologique n'est nécessaire et la dose recommandée est la même que chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Les paramètres hépatiques doivent être étroitement surveillés [voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) : **Ne doit pas être utilisé.** ALYFTREK n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère [voir [7 Mises en garde et précautions](#), [8 Effets indésirables](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Éruptions cutanées

L'incidence des éruptions cutanées était plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Un rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'éruptions cutanées ne peut être exclu. Chez les patientes prenant des contraceptifs hormonaux qui développent une éruption cutanée, l'interruption du traitement par ALYFTREK et des contraceptifs hormonaux doit être envisagée. Après la disparition de l'éruption cutanée, il convient d'évaluer si la reprise d'ALYFTREK sans contraceptifs hormonaux est appropriée. Si l'éruption cutanée ne récidive pas, la reprise des contraceptifs hormonaux peut être envisagée.

Augmentation des transaminases

Un dosage des transaminases (ALT et AST), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale est recommandé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par ALYFTREK. Un bilan hépatique doit être réalisé tous les trois mois pendant la première année de traitement, et une fois par an par la suite. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée au cours des six premiers mois de traitement chez les patients n'ayant pas reçu préalablement de traitement par élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique ou d'augmentations des transaminases.

Le traitement par ALYFTREK doit être interrompu et un dosage des transaminases sériques et de la bilirubine totale doit être effectué rapidement si un patient présente des signes cliniques ou des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (par exemple, ictère et/ou urines foncées, nausées ou vomissements inexpliqués, douleur dans le quadrant supérieur droit ou anorexie). Le traitement doit être interrompu en cas de taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou de taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN avec bilirubine > 2 fois la LSN. Les paramètres hépatiques doivent être étroitement surveillés jusqu'à leur normalisation.

Après la normalisation, les bienfaits et les risques de la reprise du traitement doivent être évalués [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)]. En cas de reprise du traitement après une interruption, les patients doivent être étroitement surveillés.

Chez les patients présentant une maladie hépatique avancée préexistante (par exemple, cirrhose, hypertension portale), ALYFTREK doit être utilisé avec prudence et uniquement si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, les patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)].

Utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A

En cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés (p. ex., fluconazole, érythromycine) ou puissants (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole ou clarithromycine) du CYP3A, la posologie d'ALYFTREK doit être réduite comme il est indiqué dans le [Tableau 2](#) [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Aucun ajustement posologique n'est recommandé en cas d'utilisation concomitante de ciprofloxacine [voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Tableau 2 – Schéma posologique en cas d’administration concomitante d’ALYFTREK avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A.

Âge	Poids	Inhibiteurs modérés du CYP3A	Inhibiteurs puissants du CYP3A
≥ 6 ans	< 40 kg	Deux comprimés de vanzacaftor 4 mg/ tézacafator 20 mg/ deutivacaftor 50 mg un jour sur deux	Deux comprimés de vanzacaftor 4 mg/ tézacafator 20 mg/ deutivacaftor 50 mg une fois par semaine
	≥ 40 kg	Un comprimé de vanzacaftor 10 mg/ tézacafator 50 mg/ deutivacaftor 125 mg un jour sur deux	Un comprimé de vanzacaftor 10 mg/ tézacafator 50 mg/ deutivacaftor 125 mg une fois par semaine

Utilisation concomitante d’inducteurs modérés ou puissants du CYP3A

L’administration concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A [p. ex., rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis (*Hypericum perforatum*) et éfavirenz n’est pas recommandée [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n’est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²). La prudence est recommandée chez les patients atteints d’insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) ou d’insuffisance rénale terminale [voir [7 Mises en garde et précautions](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)].

4.4 Administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers.

ALYFTREK doit être pris avec un repas ou une collation contenant des matières grasses. Les repas ou collations qui contiennent des matières grasses sont par exemple ceux qui sont préparés avec du beurre ou de l’huile ou ceux qui contiennent des œufs, du beurre d’arachides, du fromage, des noix, du lait entier ou de la viande [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

La consommation d’aliments ou de boissons contenant du pamplemousse doit être évitée pendant le traitement par ALYFTREK [voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)].

4.5 Dose oubliée

- S’il s’est écoulé moins de 6 heures depuis l’heure de prise de la dose oubliée, le patient doit prendre la dose le plus tôt possible et prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain.
- S’il s’est écoulé plus de 6 heures depuis l’heure de prise de la dose oubliée, le patient ne doit pas prendre cette dose et doit prendre la dose suivante au moment habituel le lendemain.

5 Surdose

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de prise de surdosage d'ALYFTREK. Le traitement d'un surdosage consiste en mesures de soutien générales, avec une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	<p>Comprimés pelliculés</p> <ul style="list-style-type: none">vanzacaftor 4 mg (sous forme de 4,24 mg de vanzacaftor calcique dihydraté)/ tézacaftor 20 mg/ deutivacaftor 50 mg (association à dose fixe)vanzacaftor 10 mg (sous forme de 10,6 mg de vanzacaftor calcique dihydraté)/ tézacaftor 50 mg/ deutivacaftor 125 mg (association à dose fixe)	<p><i>Noyau du comprimé</i></p> <p>Croscarmellose sodique, hypromellose, succinate d'acétate d'hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium</p> <p><i>Pelliculage</i></p> <p>Laque aluminique bleu brillant FCF/indigotine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane</p>

Description

Vanzacaftor 4 mg/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg

Comprimé rond de couleur mauve portant la mention « V4 » gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face (7,35 mm de diamètre).

Vanzacaftor 10 mg/tézacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg

Comprimé oblong de couleur mauve portant la mention « V10 » gravée en creux sur une face et uni sur l'autre face (15 mm × 7 mm).

Nature et contenu du contenant

Plaquette en laminé de PCTFE (polychlorotrifluoroéthylène)/PVC (polychlorure de vinyle) fermée par une pellicule en aluminium.

Format d'emballage

Boîte de 84 comprimés d'ALYFTREK (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 21 comprimés) :

- vanzacaftor 4 mg/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg comprimés pelliculés.

Boîte de 56 comprimés d'ALYFTREK (4 pochettes hebdomadaires contenant chacune 14 comprimés) :

- vanzacaftor 10 mg/tézacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg comprimés pelliculés.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3, « Encadré sur les mises en garde et précautions importantes ».

Généralités

Patients ayant arrêté ou interrompu un traitement par des médicaments contenant le tézacaftor et/ou l'ivacaftor en raison d'effets indésirables

Il n'existe pas de données concernant l'innocuité d'ALYFTREK chez les patients qui ont précédemment arrêté ou interrompu un traitement par des médicaments contenant le tézacaftor et/ou l'ivacaftor en raison d'effets indésirables. Il convient d'évaluer les bienfaits et les risques avant d'utiliser ALYFTREK chez ces patients. En cas d'utilisation chez ces patients, une surveillance étroite en fonction du tableau clinique est requise.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Atteinte hépatique

Des cas d'insuffisance hépatique ayant nécessité une transplantation ont été signalés au cours des six premiers mois de traitement chez des patients présentant ou non une maladie hépatique avancée préexistante traités par un médicament contenant l'élexacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor, qui contient un ingrédient actif identique (tézaftor) et un ingrédient actif similaire (ivacaftor) à ceux d'ALYFTREK [voir [3 Encadré sur la mises en garde et précautions importantes](#)].

Chez les patients présentant une maladie hépatique avancée préexistante (par ex., cirrhose, hypertension portale), ALYFTREK doit être utilisé avec précaution et uniquement si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, ces patients doivent être étroitement surveillés après l'instauration du traitement [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [8.2 Effets indésirables observés lors des études cliniques](#), and [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Insuffisance hépatique

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ne doivent pas être traités par ALYFTREK. Le traitement chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée n'est pas recommandé et ne doit être envisagé qu'en cas de nécessité médicale absolue et uniquement si les bienfaits escomptés prédominent sur les risques. En cas d'utilisation, les paramètres hépatiques doivent être surveillés (voir le [Table 2](#)). [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [8 Effets indésirables](#), and [10.3 Pharmacocinétique](#)].

Utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A devrait entraîner une diminution des expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor, ce qui peut réduire l'efficacité d'ALYFTREK; l'administration concomitante avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A n'est donc pas recommandée [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Utilisation concomitante d'inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A entraîne une augmentation des expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor. Par conséquent, la posologie d'ALYFTREK doit être réduite en cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

Surveillance et examens de laboratoire

Augmentations des transaminases

Des augmentations des transaminases sont fréquentes chez les patients atteints de fibrose kystique et ont été observées chez certains patients traités par ALYFTREK.

Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases (ALT et AST) et de bilirubine totale chez tous les patients avant l'instauration du traitement par ALYFTREK, tous les trois mois pendant la première année de traitement, puis une fois par an. Une surveillance plus fréquente doit être envisagée pendant les six premiers mois de traitement chez les patients n'ayant pas reçu préalablement un traitement par élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor.

Le traitement par ALYFTREK doit être interrompu et un dosage des transaminases sériques et de la bilirubine totale doit être effectué rapidement si un patient développe des signes ou symptômes cliniques évocateurs d'une atteinte hépatique (par ex., ictère et/ou urines foncées, nausées ou vomissements inexpliqués, douleur du quadrant supérieur droit ou anorexie). Le traitement doit être interrompu en cas de taux d'ALT ou d'AST > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou de taux d'ALT ou d'AST > 3 fois la LSN avec bilirubine > 2 fois la LSN. Les paramètres hépatiques doivent être étroitement surveillés jusqu'à leur normalisation.

La décision d'une éventuelle reprise du traitement après la normalisation doit tenir compte des risques encourus par rapport aux bienfaits escomptés [voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#) et [8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)]. En cas de reprise du traitement après une interruption, les patients doivent être étroitement surveillés.

Fonction visuelle

Cataracte

Des cas d'opacités du cristallin/de cataractes non congénitales sans répercussions sur la vision ont été rapportés chez des patients atteints de fibrose kystique âgés de moins de 18 ans recevant des traitements comportant l'ivacaftor. Bien que d'autres facteurs de risque aient été présents dans certains cas (p. ex., corticothérapie, exposition à des rayonnements), un risque possible imputable au traitement par l'ivacaftor ne peut être exclu. Le deutivacaftor étant un isotopologue deutéré de l'ivacaftor, un examen ophtalmologique initial et des examens de suivi sont recommandés chez les enfants et adolescents traités par ALYFTREK [voir [16 Toxicologie non clinique](#)].

Santé reproductive

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données concernant l'effet du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor sur la

fertilité chez l'humain. Chez le rat mâle et femelle, le vanzacaftor et le tézacaftor n'ont pas eu d'effet sur les indices de fertilité et des performances de reproduction à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour de vanzacaftor chez les mâles et 10 mg/kg/jour chez les femelles (environ 19 fois et 30 fois respectivement chez les mâles et les femelles d'après l'ASC du vanzacaftor à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH]) et jusqu'à 200 mg/kg/jour de tézacaftor chez les mâles (environ 3 fois la DMRH) et 100 mg/kg/jour chez les femelles (environ 3 fois la DMRH). Les effets du deutivacaftor sur la fertilité n'ont pas été étudiés; cependant, l'ivacaftor a eu un effet sur la fertilité chez les rats mâles et femelles [voir [16 Toxicologie non clinique](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'emploi d'ALYFTREK chez la femme enceinte n'a été réalisée. Des études sur des animaux chez des femelles gestantes avec administration concomitante de vanzacaftor, de tézacaftor et de deutivacaftor non pas été réalisées. Des études ont été menées pour évaluer séparément la toxicité du vanzacaftor et du tézacaftor pour la reproduction et le développement chez des rates et des lapines gestantes. Le deutivacaftor est un isotopologue deutéré de l'ivacaftor, dont le profil de toxicité est similaire à celui de l'ivacaftor. Le profil d'innocuité de l'ivacaftor a été établi chez des rates et des lapines gestantes. Les études effectuées sur les animaux avec les ingrédients individuels d'ALYFTREK n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction [voir [16 Toxicologie non clinique](#)]. Comme les études de reproduction réalisées sur des animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ALYFTREK ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels prédominent sur les risques éventuels.

7.1.2 Allaitement

On ignore si les ingrédients d'ALYFTREK (vanzacaftor, tézacaftor, deutivacaftor) ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. ALYFTREK ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits éventuels prédominent sur les risques éventuels pour le nourrisson. Des précautions s'imposent, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le vanzacaftor et le tézacaftor sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. L'effet du deutivacaftor n'a pas été étudié; cependant, l'ivacaftor est excrété dans le lait de rates allaitantes. Les expositions dans le lait au vanzacaftor, au tézacaftor et à l'ivacaftor marqués au carbone 14 (¹⁴C) représentaient environ 0,2 fois, 3 fois et 1,5 fois respectivement les valeurs observées dans le plasma (d'après les ASC).

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants (< 6 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques d'ALYFTREK n'était pas suffisant pour permettre de déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les patients plus jeunes.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité d'ALYFTREK est fondé sur les données de 480 patients âgés de 12 ans et plus inclus dans deux études de phase 3 à répartition aléatoire, contrôlées contre comparateur actif (élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor) (études 121-102 et 121-103) dans lesquelles la durée de traitement était de 52 semaines. Dans les deux études, tous les patients ont reçu l'association à dose fixe d'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) pendant une période préliminaire de 4 semaines avant la randomisation. Les patients ayant présenté antérieurement une intolérance à l'ELX/TEZ/IVA (c.-à-d. les patients ayant arrêté ou interrompu le traitement en raison d'effets indésirables) étaient exclus des études. Les études 121-102 et 121-103 n'étaient pas conçues pour évaluer des comparaisons significatives de l'incidence des effets indésirables entre les groupes de traitement par ALYFTREK et par ELX/TEZ/IVA. Pour des renseignements supplémentaires sur les effets indésirables de l'association ELX/TEZ/IVA, consulter la monographie de produit de l'ELX/TEZ/IVA.

Dans les études 121-102 et 121-103, le pourcentage de patients atteints de fibrose kystique ayant arrêté prématurément le traitement par ALYFTREK en raison d'effets indésirables a été de 3,8 % dans le groupe de traitement par ALYFTREK et 3,7 % dans le groupe de traitement par ELX/TEZ/IVA.

Les effets indésirables graves survenus chez au moins deux patients recevant ALYFTREK ($\geq 0,4$ %) étaient des augmentations de l'ALT (0,4 %) et de l'AST (0,4 %).

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 10 %) chez les patients traités par ALYFTREK étaient les céphalées (15,8 %) et la diarrhée (12,1 %).

Dans les analyses en sous-groupes, le profil d'innocuité d'ALYFTREK était généralement comparable dans tous les sous-groupes de patients, incluant ceux définis en fonction de l'âge, du sexe, de la valeur initiale du volume expiratoire maximal par seconde exprimé en pourcentage de la valeur prédite (VEMS) ou de la région géographique.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour l'identification des effets indésirables et l'estimation des fréquences en situation réelle.

Le [Tableau 4](#) présente l'incidence globale des effets indésirables observés dans les études contrôlées contre comparateur actif de 52 semaines (études 121-102 et 121-103) chez les patients atteints de fibrose kystiques âgés de 12 ans et plus traités par ALYFTREK.

Tableau 4 – Incidence des effets indésirables observés chez les patients atteints de fibrose kystique âgés de 12 ans et plus traités par ALYFTREK (études 121-102 et 121-103)*			
Classification par discipline médicale (SOC)	Effets indésirables (terme privilégié)	ALYFTREK N = 480 n (%)	ELX/TEZ/IVA[†] N = 491 n (%)
Affections du système nerveux	Céphalée	76 (15,8)	63 (12,8)
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	58 (12,1)	59 (12,0)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	37 (7,7)	22 (4,5)
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	43 (9,0)	41 (8,4)
	Augmentation de l'alanine aminotransférase	38 (7,9)	29 (5,9)
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	33 (6,9)	27 (5,5)
Abréviations : ELX/TEZ/IVA : association à dose fixe d'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor. * Les patients ont été traités par l'ELX/TEZ/IVA pendant une période préliminaire de 4 semaines avant d'être répartis de façon aléatoire pour recevoir ALYFTREK ou l'ELX/TEZ/IVA pendant la période de traitement de 52 semaines. † Les études 121-102 et 121-103 n'étaient pas conçues pour évaluer les comparaisons de l'innocuité des traitements par ALYFTREK et par l'ELX/TEZ/IVA. Pour des renseignements supplémentaires concernant les effets indésirables de l'ELX/TEZ/IVA, consulter la monographie de produit de l'ELX/TEZ/IVA.			

Les données d'innocuité provenant de l'étude ci-dessous concordent généralement avec celles observées dans les études 121-102 et 121-103 :

- étude ouverte de 24 semaines (étude 121-105, cohorte B1) menée chez 78 patients atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans à moins de 12 ans.

Éruptions cutanées

Dans les études 121-102 et 121-103, l'incidence des éruptions cutanées (p. ex., éruption, éruption prurigineuse) était de 11,0 % chez les patients traités par ALYFTREK et 7,7 % chez les patients traités par l'ELX/TEZ/IVA. Les éruptions cutanées étaient généralement de sévérité légère à modérée. L'incidence des éruptions cutanées était plus élevée chez les femmes (13,0 %) que chez les hommes (9,4 %) traités par ALYFTREK. L'incidence des éruptions cutanées était de 7,9 % chez les femmes et de 7,6 % chez les hommes dans le groupe de traitement ELX/TEZ/IVA.

Un rôle des contraceptifs hormonaux dans la survenue d'une éruption cutanée ne peut être exclu. [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) and [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Le profil d'innocuité est généralement comparable chez les enfants, les adolescents et les adultes. ALYFTREK n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 6 ans.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Élévations des taux de transaminases

L'incidence des élévations des taux transaminases était de 9,0 % chez les patients recevant ALYFTREK et 7,1 % chez les patients recevant l'association ELX/TEZ/IVA. Parmi les patients traités par ALYFTREK, 1,5 % ont arrêté le traitement en raison d'élévations des transaminases. Le [Tableau 5](#) présente l'incidence des élévations maximales des transaminases (ALT ou AST) dans les études 121-102 et 121-103.

Tableau 5 – Analyse des valeurs seuils des paramètres hépatiques chez les patients âgés de 12 ans et plus (études 121-102 et 121-103)*		
Augmentation maximale de l'ALT ou de l'AST	ALYFTREK N = 480	ELX/TEZ/IVA [†] N = 491
> 3 × LSN	29 (6,0)	15 (3,1)
> 5 × LSN	12 (2,5)	6 (1,2)
> 8 × LSN	6 (1,3)	1 (0,2)

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase ; AST : aspartate aminotransférase ; ELX/TEZ/IVA : association à dose fixe d'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor.

* Les patients ont été traités par l'ELX/TEZ/IVA pendant une période préliminaire de 4 semaines avant d'être répartis de façon aléatoire pour recevoir ALYFTREK ou l'ELX/TEZ/IVA pendant la période de traitement de 52 semaines.

† Les études 121-102 et 121-103 n'étaient pas conçues pour évaluer des comparaisons significatives de l'innocuité entre les groupes de traitement par ALYFTREK et par l'ELX/TEZ/IVA. Pour des renseignements supplémentaires concernant les augmentations des transaminases avec l'ELX/TEZ/IVA, consulter la monographie de produit de l'ELX/TEZ/IVA.

Dans l'étude 121-105 cohorte B1 menée chez des patients atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans à moins de 12 ans, l'incidence des élévations maximales des taux de transaminases (ALT ou AST) > 8, > 5 ou > 3 fois la LSN était respectivement de 0 %, 1,3 % et 3,8 %.

Augmentation du taux de créatine phosphokinase

Dans les études 121-102 et 121-103, l'incidence de l'augmentation maximale du taux de créatine phosphokinase > 5 fois la LSN était de 7,9 % chez les patients traités par ALYFTREK et 6,5% chez les patients traités par l'ELX/TEZ/IVA. Parmi les patients traités par ALYFTREK, 0,2 % ont arrêté le traitement en raison d'une augmentation du taux de créatine phosphokinase.

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Selon les résultats des études *in vitro*, le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor sont métabolisés principalement par le CYP3A. L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor et donc une diminution de l'efficacité. L'administration concomitante d'ALYFTREK avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A n'est pas recommandée [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A peut augmenter les expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor. La posologie d'ALYFTREK doit être réduite en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A [voir [4.2 Posologie](#)

[recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

L'administration concomitante d'ALYFTREK peut augmenter l'exposition aux substrats de forte affinité de la glycoprotéine P (P-gp). La prudence et une surveillance appropriée sont recommandées en cas d'administration concomitante avec des substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite.

L'utilisation concomitante d'ALYFTREK et de substrats de la BCRP peut augmenter l'exposition à ces substrats. En cas d'administration concomitante avec des substrats de la BCRP, la prudence et une surveillance appropriée sont recommandées.

Le deutivacaftor peut avoir un effet inhibiteur sur le CYP2C9. L'administration d'ALYFTREK peut augmenter l'exposition aux substrats du CYP2C9. La prudence et une surveillance appropriée sont recommandées.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les listes des médicaments figurant dans le [Tableau 6](#) et le [Tableau 7](#) sont fondées soit sur des interactions rapportées dans des exposés de cas ou dans des études, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité anticipée de l'interaction (dans le cas des médicaments identifiés comme étant contre-indiqués en administration concomitante).

Effets d'autres médicaments sur ALYFTREK

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effet d'autres médicaments sur l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor			
Médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inducteurs puissants du CYP3A			
Rifampicine	M	↓ de l'ASC du VNZ, du TEZ et du D-IVA	L'administration concomitante d'ALYFTREK avec des inducteurs puissants du CYP3A n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des expositions et donc une diminution de l'efficacité.

Inducteurs modérés du CYP3A			
Éfavirenz	M	↓ de l'ASC du VNZ, du TEZ et du D-IVA	L'administration concomitante d'ALYFTREK avec des inducteurs modérés du CYP3A n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des expositions et donc une diminution de l'efficacité.
Inhibiteurs puissants du CYP3A			
Itraconazole	EC*	↑ de 10,5 fois de l'ASC du VNZ	Une réduction de la posologie d'ALYFTREK est recommandée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A. [voir le Tableau 2].
	EC [†]	↑ de 4,0 à 4,5 fois de l'ASC du TEZ	
	EC [‡]	↑ de 11,1 fois de l'ASC du D-IVA	
Inhibiteurs modérés du CYP3A			
Fluconazole Vérapamil Érythromycine	M	↑ de 2,4 à 3,9 fois de l'ASC du VNZ	Une réduction de la posologie d'ALYFTREK est recommandée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A. [voir le Tableau 2].
	M	↑ de 2,1 fois de l'ASC du TEZ	
	M	↑ de 2,9 à 4,8 fois de l'ASC du D-IVA	
↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de modification Légende : EC = étude clinique; T = théorique; M = modélisation; ASC = aire sous la courbe. IVA = ivacaftor; TEZ = tézacaftor; VNZ = vanzacaftor; D-IVA = deutivacaftor; ELX = élexacaftor. * Données dérivées d'une étude menée avec le VNZ et d'une modélisation. † Données dérivées d'une étude menée avec l'association IVA + TEZ. ‡ Données dérivées d'une étude menée avec l'association ELX + TEZ + D-IVA.			

Inducteurs du CYP3A

Le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor sont des substrats du CYP3A. Le vanzacaftor et le deutivacaftor sont des substrats de forte affinité du CYP3A. L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution des expositions et donc une diminution de l'efficacité d'ALYFTREK. L'administration concomitante d'ALYFTREK et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A n'est pas recommandée [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

Les inducteurs modérés ou puissants du CYP3A sont par exemple : rifampicine, rifabutine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, millepertuis (*Hypericum perforatum*) et éfavirenz.

Inhibiteurs du CYP3A

L'administration concomitante d'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, a entraîné une augmentation de 10,5 fois de l'ASC du vanzacaftor, de 4,0 à 4,5 fois de l'ASC du tézacaftor et de 11,1 fois de l'ASC du deutivacaftor. La posologie d'ALYFTREK doit être réduite en cas

d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

Les inhibiteurs puissants du CYP3A sont par exemple : kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole et clarithromycine.

Des simulations ont indiqué que l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A peut entraîner une augmentation d'environ 2,4 à 3,9 fois, 2,1 fois et 2,9 à 4,8 fois respectivement des ASC du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor. La posologie d'ALYFTREK doit être réduite en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

Les inhibiteurs modérés du CYP3A sont par exemple : fluconazole, érythromycine et vérapamil.

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor et de ciprofloxacine n'a pas été étudiée. Cependant, la ciprofloxacine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au tézacaftor ou à l'ivacaftor lorsqu'il est co-administré et ne devrait pas avoir d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au vanzacaftor ou au deutivacaftor. Par conséquent, aucune modification posologique n'est nécessaire lors de l'administration concomitante d'ALYFTREK et de ciprofloxacine [voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)].

Effets d'ALYFTREK sur d'autres médicaments

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles – effet de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor sur d'autres médicaments			
Médicament	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Substrats du CYP2C9			
Warfarine	T	↑ possible de l'exposition à la warfarine	La prudence s'impose; la surveillance du rapport normalisé international (RNI) est recommandée pendant l'administration concomitante de warfarine.
Substrats de la glycoprotéine P			
Digoxine	EC*	↑ de 1,3 fois de l'ASC de la digoxine	La prudence et une surveillance appropriée sont recommandées.
Substrats de l'OATP1B1			
Pitavastatine	EC*	↑ de 1,2 fois de l'ASC de la pitavastatine	Aucune modification de la posologie de la pitavastatine ou des autres substrats de l'OATP1B1 n'est recommandé.
Contraceptifs hormonaux			
Contraceptif oral	EC*†	↔ Éthinylestradiol ↔ Noréthindrone	Aucune modification de la posologie des contraceptifs hormonaux n'est recommandée.

↑ ↑ = augmentation, ↓ = diminution, ↔ = pas de modification.

Légende : EC = étude clinique; T = théorique; M = modélisation; ASC = aire sous la courbe.

IVA = ivacaftor; TEZ = tézacaftor.

* Données dérivées d'une étude menée avec l'association IVA + TEZ.

† Données dérivées d'une étude menée avec l'IVA seul.

Substrats du CYP2C9

Le deutivacaftor peut avoir un effet inhibiteur sur le CYP2C9; par conséquent, la surveillance du rapport normalisé international (RNI) est recommandée pendant l'administration concomitante d'ALYFTREK et de warfarine. Les autres médicaments auxquels l'exposition peut être augmentée par ALYFTREK comprennent le glimépiride et le glipizide; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence.

Potentiel d'interactions avec les transporteurs

L'administration concomitante d'ALYFTREK et de substrats de la glycoprotéine P (P-gp) n'a pas été étudiée. Cependant, l'administration concomitante de l'association tézacaftor/ivacaftor avec la digoxine, un substrat de forte affinité de la P-gp, a entraîné une augmentation de 1,3 fois de l'ASC de la digoxine. ALYFTREK peut augmenter l'exposition systémique aux médicaments qui sont des substrats de forte affinité de la P-gp, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. La prudence et une surveillance appropriée sont recommandées en cas d'administration concomitante avec la digoxine ou avec d'autres substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus.

Selon les données *in vitro*, le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor présentent un faible potentiel d'inhibition de l'OATP1B1 aux concentrations cliniquement pertinentes. *In vitro*, le deutivacaftor présente un potentiel d'inhibition de l'OATP1B1 comparable à celui de l'ivacaftor. L'administration concomitante de l'association tézacaftor/ivacaftor avec la pitavastatine, un substrat de l'OATP1B1, n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la pitavastatine.

Substrats de la BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*)

Le vanzacaftor et le deutivacaftor sont des inhibiteurs de la BCRP *in vitro*. L'utilisation concomitante d'ALYFTREK avec des substrats de la BCRP peut augmenter l'exposition à ces substrats. Cependant, ces interactions n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. En cas d'administration concomitante avec des substrats de la BCRP, la prudence et une surveillance appropriée sont recommandées.

Contraceptifs hormonaux

ALYFTREK ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité des contraceptifs oraux. L'administration concomitante de vanzacaftor et d'ALYFTREK avec des contraceptifs oraux n'a pas été étudiée. L'administration concomitante de tézacaftor en association avec l'ivacaftor et d'ivacaftor seul avec l'éthinylestradiol/noréthindrone a été étudiée, et elle n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur les expositions au contraceptif hormonal oral. Selon les données *in vitro*, le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor présentent un faible potentiel d'induction ou d'inhibition du CYP3A.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'ALYFTREK avec du jus de pamplemousse, lequel contient un ou plusieurs composants inhibant modérément le CYP3A, peut entraîner une augmentation de l'exposition au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor. Les aliments ou boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par ALYFTREK [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)].

La vitesse (C_{max}) et l'ampleur (AUC_T) de l'absorption du vanzacaftor et du deutivacaftor sont augmentées lorsque ALYFTREK est administré avec des aliments. Les aliments augmentent l'ampleur de l'absorption du tézacaftor, mais n'ont pas d'effet sur la vitesse d'absorption du tézacaftor. Par conséquent, ALYFTREK doit être administré avec des aliments contenant des matières grasses [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

L'administration concomitante avec le millepertuis (*Hypericum perforatum*) n'est pas recommandée. Comme avec d'autres inducteurs puissants du CYP3A, l'utilisation concomitante peut entraîner une diminution de l'exposition au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor, ce qui peut diminuer l'efficacité thérapeutique d'ALYFTREK [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 Mises en garde et précautions](#)].

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le vanzacaftor et le tézacaftor sont des correcteurs du CFTR qui se lient à différents sites sur la protéine CFTR et qui, par rapport à chaque molécule seule, exercent un effet additif pour faciliter la maturation et le trafic intracellulaires de certaines formes mutées de la protéine (dont *F508del*-CFTR), afin d'augmenter la quantité de protéines CFTR amenées à la surface cellulaire. Le deutivacaftor potentialise la probabilité d'ouverture (de régulation) du canal CFTR au niveau de la surface cellulaire.

L'effet combiné du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor est une augmentation de la quantité de protéines CFTR et de leur fonction à la surface cellulaire, entraînant une augmentation de l'activité de la protéine CFTR, mesurée par le transport des ions chlorures par le canal CFTR *in vitro* et par le taux de chlorure dans la sueur chez les patients atteints de fibrose kystique.

Analyse du transport du chlorure par le canal CFTR dans des cellules thyroïdiennes de rat Fisher (FRT) exprimant la protéine CFTR mutée

La réponse de la protéine CFTR mutée à l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor en termes de transport du chlorure a été déterminée dans des études d'électrophysiologie en chambre Ussing menées avec un panel de lignées cellulaires FRT exprimant de manière stable la protéine CFTR transfectées avec des mutations individuelles. L'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor a augmenté le transport du chlorure dans les cellules FRT exprimant les mutations de *CFTR* sélectionnées.

L'augmentation du seuil de réponse de la protéine CFTR pour le transport du chlorure induite par le traitement *in vitro* était définie comme une augmentation nette d'au moins 10 % de l'activité normale de la protéine par rapport à la valeur initiale parce qu'elle devrait être prédictive du bienfait clinique. Pour chaque mutation, l'amplitude de la variation nette du transport du chlorure par la protéine CFTR *in vitro* par rapport à la valeur initiale n'est pas corrélée à l'amplitude de la réponse clinique. Le système FRT ne permet pas de tester toutes les mutations, mais les patients porteurs de certaines mutations ne pouvant pas être testées dans ce système peuvent présenter un bienfait clinique.

En général, les résultats cliniques concordaient avec les résultats *in vitro* et indiquent qu'une mutation sur un seul allèle (incluant la mutation *F508del*) répondant à l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor suffit pour l'obtention d'une réponse clinique [voir [14 Études](#)].

[cliniques](#)].

Le [Tableau 8](#) présente la liste des mutations du gène *CFTR* répondant à ALYFTREK d'après les données cliniques et/ou les données *in vitro* dans les cellules FRT, indiquant que l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor augmente le transport du chlorure d'au moins 10 % l'activité normale de la protéine par rapport à la valeur initiale, ou selon les données *in vitro* issues d'analyses sur cellules d'épithélium bronchique humain (HBE). La détection chez un patient des mutations du gène *CFTR* répertoriées dans le [Tableau 8](#) ne doit pas remplacer le diagnostic de fibrose kystique, ni être utilisée comme seul déterminant à des fins de prescription.

Tableau 8 : Liste des mutations du gène <i>CFTR</i> répondant à ALYFTREK*							
Selon les données cliniques [†]							
A455E	G1244E	H1054D	L1077P	R1066H	S1159F	S549R	W1282R
D1152H	G551D	I336K	L206W	R347P	S1251N	S945L	Y563N
F508del	G85E	I502T	M1101K	R352Q	S549N	W1098C	
Selon les données <i>in vitro</i> [‡]							
1507_1515 del9	D443Y;G57 6A;R668C [§]	F587I	H1085R	L137P	Q1313K	R347L	T1086I
2183A->G	D513G	G1047R	H1375P	L1480P	Q237E	R352W	T1246I
3141del9	D565G	G1061R	H139R	L15P	Q237H	R516G	T1299I
3195del6	D579G	G1069R	H199R	L165S	Q359R	R516S	T338I
3199del6	D614G	G1123R	H199Y	L333F	Q372H	R555G	T351I
546insCTA	D924N	G1247R	H609R	L333H	Q452P	R560S	T604I
A1006E	D979V	G1249R	H620P	L346P	Q493R	R560T	V1153E
A1067P	D993Y	G126D	H939R;H94 9L [§]	L441P	Q552P	R74Q	V1240G
A1067T	E116K	G1349D	I105N	L453S	Q98R	R74W	V1293G
A107G	E116Q	G149R	I1139V	L619S	R1048G	R74W;D12 70N [§]	V201M
A120T	E193K	G178R	I1234Vdel6 aa	M1101R	R1066C	R74W;V201 M;D1270N [§]	V232D
A234D	E292K	G194R	I1269N	M1137V	R1066L	R74W;V201 M [§]	V392G
A309D	E474K	G194V	I1366N	M150K	R1066M	R751L	V456A
A349V	E56K	G27E	I1398S	M265R	R1070Q	R75L	V456F
A46D	E588V	G27R	I148N	M952I	R1070W	R933G	V520F
A554E	E60K	G314E	I331N	M952T	R117C	S1045Y	V603F
A559T	E822K	G424S	I506L	N1088D	R117C;G57 6A;R668C [§]	S108F	W361R

A559V	E92K	G463V	I506T	N1303I	R117G	S1118F	Y1014C
A561E	F1016S	G480C	I601F	N1303K [¶]	R117H	S1159P	Y1032C
A613T	F1052V	G480S	I618T	N186K	R117L	S1255P	Y109N
A62P	F1074L	G551A	I980K	N187K	R117P	S13F	Y161D
A72D	F1099L	G551S	K1060T	P205S	R1283M	S341P	Y161S
C491R	F1107L	G576A;R668C [§]	K162E	P574H	R1283S	S364P	Y569C
D110E	F191V	G622D	K464E	P5L	R258G	S492F	Y913C
D110H	F200I	G628R	L1011S	P67L	R297Q	S549I	
D1270N	F311del	G91R	L102R	P750L	R31L	S737F	
D1445N	F311L	G970D	L1065P	P99L	R334L	S912L	
D192G	F508C;S1251N [§]	G970S	L1324P	Q1100P	R334Q	S977F	
D443Y	F575Y	H1085P	L1335P	Q1291R	R347H	T1036N	
Selon une extrapolation[#]							
1898+3A→G	2789+5G→A	3272-26A→G	3849+10kb C→T	3849+4A→G	4005+2T→C	5T;TG13	711+3A→G
2789+2insA	3041-15T→G	3600G→A	3849+40A→G	3850-3T→G	5T;TG12	621+3A→G	E831X
<p>Abréviations : IVA : ivacaftor; TEZ : tézacaftor</p> <p>* Sur la base du mode d'action du vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor, on ne s'attend pas à ce que les mutations du gène <i>CFTR</i> qui ne permettent pas la production de la protéine CFTR répondent à ALYFTREK.</p> <p>† Les données cliniques sont issues des études 121-102 et 121-103.</p> <p>‡ Les mutations du gène <i>CFTR</i> répondaient à ALYFTREK ou répondaient à l'IVA et/ou au TEZ/IVA <i>in vitro</i> dans les lignées cellulaires FRT; une réponse à ALYFTREK est donc attendue.</p> <p>§ Mutations complexes ou composites où un seul allèle du gène <i>CFTR</i> porte plusieurs mutations; celles-ci sont observées indépendamment de la présence de mutations sur l'autre allèle.</p> <p>¶ Mutation N1303K : réponse prédite selon l'analyse sur cellules HBE uniquement. Pour toutes les autres mutations, la réponse prédite selon les données <i>in vitro</i> est étayée par les données obtenues sur les cellules FRT.</p> <p># L'efficacité est extrapolée à certaines mutations d'épissage non canoniques car des études cliniques sur toutes les mutations de ce sous-groupe ne sont pas faisables et que ces mutations ne se prêtent pas à une interrogation par le système FRT.</p>							

10.2 Pharmacodynamie

Effets sur le taux de chlorure dans la sueur

Les niveaux de chlorure dans la sueur ont été évalués dans des études cliniques de phase 3 chez des patients atteints de fibrose kystique, qui ont été traités par élexacaftor/tézacaftor/ ivacaftor pendant 4 semaines avant le traitement randomisé par ALYFTREK ou élexacaftor/ tézacaftor/ivacaftor (études 121-102 et 121-103) pendant les périodes de traitement.

Dans l'étude 121-102 (patients atteints de fibrose kystique âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* entraînant la synthèse d'une protéine ne répondant pas à l'ivacaftor ou à l'association tézacaftor/ivacaftor [mutation à fonction minimale]), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre les traitements par ALYFTREK et par l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor était de -8,4 mmol/l (IC à 95 % : -10,5 à -6,3; $p < 0,0001$).

Dans l'étude 121-103 (patients atteints de fibrose kystique âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del*, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation de défaut de régulation ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine *CFTR*, ou d'au moins une mutation répondant à l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor sans mutation *F508del*), la différence de la variation absolue moyenne du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre les traitements par ALYFTREK et par l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor était de -2,8 mmol/l (IC à 95 % : -4,7 à -0,9; $p = 0,0034$).

Dans l'étude 121-105, cohorte B1 (une étude clinique ouverte chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans porteurs d'au moins une mutation répondant à l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor), la variation absolue moyenne du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale était de -8,6 mmol/l (IC à 95 % : -11,0 à -6,3).

Effets cardiovasculaires

Électrophysiologie cardiaque

Vanzacaftor : Dans une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin positif chez des sujets adultes en bonne santé, les doses de vanzacaftor avec expositions représentant jusqu'à 6 fois celles observées avec la dose maximale recommandée de vanzacaftor, l'intervalle QTc n'a pas été prolongé de manière cliniquement pertinente.

Tézacaftor : Dans une étude sur les paramètres électrocardiographiques, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin positif, auprès de sujets adultes en bonne santé, à des doses de tézacaftor allant jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de 100 mg une fois par jour, l'intervalle QTcF n'a pas été prolongé de manière cliniquement pertinente.

Deutivacaftor : Dans une étude sur les évaluations électrocardiographiques menée à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par témoin positif, menée chez des sujets adultes en bonne santé, à des doses d'ivacaftor allant jusqu'à 3 fois la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour, l'intervalle QTcF n'a pas été prolongé de manière cliniquement pertinente. Compte tenu de la similarité entre le deutivacaftor et l'ivacaftor, et des expositions aux concentrations élevées, ces résultats corroborent un risque similaire attendu d'allongement de l'intervalle QTc pour le deutivacaftor.

10.3 Pharmacocinétique

Le profil pharmacocinétique du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor est similaire chez les adultes volontaires sains et les patients atteints de fibrose kystique. Après le début de l'administration une fois par jour de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 20 jours pour le vanzacaftor et dans les 8 jours pour le tézacaftor et deutivacaftor.

Après administration de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor jusqu'à l'état d'équilibre, les rapports d'accumulation d'après les ASC sont d'environ 6,09 pour le vanzacaftor, 1,92 pour le tézacaftor et 1,74 pour le deutivacaftor. Les principaux paramètres pharmacocinétiques du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor à l'état d'équilibre chez les patients atteints de fibrose kystique âgés de 12 ans et plus sont présentés dans le [Tableau 9](#).

Posologie	Médicament	C _{max} (mcg/ml)	Demi-vie (t _½) effective (h)	ASC _{0-24h} (mcg·h/ml)	Clairance apparente* (L/hr)	Volume apparent de distribution* (L)
Vanzacaftor 20 mg/ tézacafator 100 mg/ deutivacaftor 250 mg une fois par jour	Vanzacaftor	0,812 (0,344)	92,8 (30,2)	18,6 (8,08)	1,34 (0,819)	121 (28,6)
	Tézacaftor	6,77 (1,24)	22,5 (5,85)	89,5 (28,0)	1,22 (0,390)	73,1 (13,3)
	Deutivacaftor	2,33 (0,637)	19,2 (8,71)	39,0 (15,3)	7,29 (2,68)	159 (26,1)

ÉT = écart-type, ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration maximale.

Absorption

Le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor sont absorbés, avec un temps médian (plage) jusqu'à la concentration maximale (t_{max}) d'environ 7,80 heures (3,70 à 11,9 heures), 1,60 heure (1,40 à 1,70 heure) et 3,7 heures (2,7 à 11,4 heures) respectivement.

Après administration de comprimés d'ALYFTREK (2 × 10 mg/50 mg/125 mg) dans des conditions d'alimentation faible en graisses et hypocalorique et riche en graisses et hypercalorique, on a observé une augmentation de l'ASC_T et de la C_{max} du vanzacaftor et du deutivacaftor, atteignant respectivement environ 497 % et 534 %, et 320 % et 437 %, par rapport à l'administration à jeun. L'effet de l'alimentation (les deux types de repas) a entraîné une augmentation de l'ASC_T du tézacaftor d'environ 13 à 21 %, mais n'a pas eu d'effet sur la C_{max} du tézacaftor par rapport à l'administration à jeun. De ce fait, ALYFTREK doit être administré avec des aliments contenant des graisses [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)].

Distribution

Le taux de liaison du vanzacaftor et du deutivacaftor aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide, est supérieur à 99 %. Le taux de liaison du tézacaftor aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine, est d'environ 99 %.

Après administration par voie orale de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor, le volume apparent de distribution moyen (ÉT) du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor était respectivement de 121 (28,6) litres, 73,1 (13,3) litres et 159 (26,1) litres. Le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor ne se fixent pas de façon préférentielle dans les globules rouges humains.

Métabolisme

Le vanzacaftor est fortement métabolisé chez l'humain, principalement par les CYP3A4/5. Il n'y a pas

de métabolites majeurs du vanzacaftor en circulation.

Le tézacaftor est fortement métabolisé chez l'humain, principalement par les CYP3A4/5. Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de ¹⁴C-TEZ chez des hommes volontaires sains, M1-TEZ, M2-TEZ et M5-TEZ étaient les trois principaux métabolites du tézacaftor en circulation. L'activité de M1-TEZ est comparable à celle du TEZ, et ce métabolite est considéré comme actif sur le plan pharmacologique. L'activité pharmacologique de M2-TEZ est beaucoup plus faible que celle du TEZ ou de M1-TEZ, et M5-TEZ n'est pas considéré comme actif sur le plan pharmacologique. Un autre métabolite mineur en circulation, M3-TEZ, est formé par glucuronidation directe du tézacaftor.

Le deutivacaftor est métabolisé principalement par les CYP3A4/5, avec formation des deux principaux métabolites en circulation, M1-D-IVA et M6-D-IVA. Par rapport à l'ivacaftor, le deutivacaftor présentait une stabilité métabolique plus élevée, avec une formation moindre de M1-D-IVA, l'équivalent deutéré de M1-IVA. L'activité de M1-D-IVA correspond à environ un cinquième de celle du deutivacaftor, et ce métabolite est considéré comme actif sur le plan pharmacologique. M6-D-IVA, l'équivalent deutéré de M6-IVA, est l'autre principal métabolite du deutivacaftor, et il n'est pas considéré comme actif sur le plan pharmacologique.

Élimination

Après administration par voie orale de l'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor, les valeurs moyennes (ÉT) de la clairance apparente du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor étaient respectivement de 1,34 (0,819) L/h, 1,22 (0,390) L/h et 7,29 (2,68) L/h. Après administration de l'association à dose fixe vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor en comprimés, les demi-vies terminales moyennes (ÉT) du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor sont d'environ 54,0 (10,1) heures, 92,4 (23,1) heures et 17,3 (2,67) heures respectivement. Après administration de l'association à dose fixe vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor en comprimés, les demi-vies effectives moyennes (ÉT) du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor sont d'environ 92,8 (30,2) heures, 22,5 (5,85) heures et 19,2 (8,71) heures respectivement.

Excrétion

Après administration par voie orale de ¹⁴C-vanzacaftor seul, la majorité de la dose radioactive (91,6 %) a été éliminée dans les fèces, principalement sous forme de métabolites.

Après administration par voie orale de ¹⁴C-tézacaftor seul, la majorité de la dose (72 %) a été excrétée dans les fèces (sous forme inchangée ou sous forme de M2-TEZ) et environ 14 % a été retrouvée dans les urines (principalement sous forme de M2-TEZ), avec une récupération totale moyenne de 86 % jusqu'à 26 jours après l'administration de la dose.

Les données non cliniques indiquent que le ¹⁴C-deutivacaftor et le ¹⁴C-ivacaftor sont excrétés en majorité dans les fèces. Les principaux métabolites du deutivacaftor excrétés étaient M1-D-IVA et M6-D-IVA et les principaux métabolites de l'ivacaftor excrétés étaient M1-IVA et M6-IVA. Chez l'humain, l'excrétion du deutivacaftor devrait être comparable à celle de l'ivacaftor, en raison de la structure similaire du deutivacaftor (isotopologue deutéré) et sur la base des données non cliniques.

Après administration par voie orale de ¹⁴C-ivacaftor seul, la majorité de l'ivacaftor (87,8 %) a été éliminée dans les fèces sous forme métabolisée. L'élimination de l'ivacaftor et de ses métabolites dans les urines était négligeable (6,6 % seulement de la dose d'ivacaftor a été retrouvée dans les urines).

Populations et états pathologiques particulier

● Enfants et adolescent (6 ans à moins de 18 ans) :

Les expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor observées dans les études de phase 3, déterminées à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population, sont présentées par groupe d'âge dans le [Tableau 10](#). Les expositions au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor chez les patients atteints de fibrose kystique âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont dans la plage des valeurs observées chez les patients adultes.

Groupes d'âge	Poids (N)	Posologie	ASC _{0-24h} du vanzacaftor (mcg·h/ml)	ASC _{0-24h} du tézacaftor (mcg·h/ml)	ASC _{0-24h} du deutivacaftor (mcg·h/ml)
6 ans à < 12 ans	< 40 kg (N = 70)	vanzacaftor 12 mg qd/ tézacaftor 60 mg qd/ deutivacaftor 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	vanzacaftor 20 mg qd/ tézacaftor 100 mg qd/ deutivacaftor 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	48,5 (18,7)
12 ans à < 18 ans	(N = 66)	vanzacaftor 20 mg qd/ tézacaftor 100 mg qd/ deutivacaftor 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	37,1 (15,3)
≥ 18 ans	(N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	39,3 (15,3)

ÉT : écart-type; ASC_{0-24h} : aire sous la courbe de la concentration par rapport au temps à l'état d'équilibre; qd : une fois par jour.

● Enfants (< 6 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation pour les enfants de moins de 6 ans n'est pas autorisée par Santé Canada [voir [7.1 Populations particulières](#)].

● Personnes âgées :

Le nombre de patients âgés de 65 ans et plus inclus dans les études cliniques d'ALYFTREK n'était pas suffisant pour permettre de déterminer si la réponse chez ces patients est différente de la réponse chez les patients plus jeunes [voir [7.1 Populations particulières](#)].

● Sexe :

Selon l'analyse PK de population, il n'y a pas de différences cliniquement pertinentes de l'exposition au vanzacaftor, au tézacaftor et au deutivacaftor entre les patients de sexe masculin ou féminin.

● Grossesse et allaitement :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée d'ALYFTREK chez la femme enceinte n'a été réalisée. Aucune étude animale évaluant la toxicité pour la reproduction et le développement chez les rates et les lapines gestantes n'a été menée avec l'administration concomitante de vanzacaftor, de tézacaftor et de deutivacaftor. Les études animales menées avec le vanzacaftor ou le tézacaftor n'ont pas démontré d'effets nocifs sur la toxicité pour la reproduction chez les rates et les lapines gestantes. Comme les études de reproduction réalisées chez des animaux ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, ALYFTREK ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels prédominent sur les risques éventuels [voir [7.1 Populations particulières](#)].

On ignore si les ingrédients d'ALYFTREK (vanzacaftor, tézacaftor, deutivacaftor) ou leurs métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Le vanzacaftor et le tézacaftor sont excrétés dans le lait de rates allaitantes. L'effet du deutivacaftor n'a pas été étudié; cependant, l'ivacaftor est excrété dans le lait de rates allaitantes. ALYFTREK ne doit être utilisé pendant l'allaitement que si les bienfaits éventuels prédominent sur les risques éventuels pour le nourrisson [voir [7.1 Populations particulières](#)].

● **Insuffisance hépatique :**

L'association vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Après administration d'une dose unique de vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor, l'exposition au vanzacaftor total était diminuée de 30 %, l'exposition au tézacaftor total était comparable et l'exposition au deutivacaftor total était diminuée de 20 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée par rapport aux valeurs observées chez des volontaires sains appariés pour les données démographiques.

● **Insuffisance rénale :**

L'excrétion urinaire du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor est négligeable [voir [Élimination](#)].

Le vanzacaftor seul ou en association avec le tézacaftor et le deutivacaftor n'a pas été étudié chez les patients atteints de fibrose kystique présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe inférieur à 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale. Selon une analyse pharmacocinétique (PK) de population, l'exposition au vanzacaftor était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 126; DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 2; DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 580; DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).

Selon une analyse pharmacocinétique (PK) de population, l'exposition au tézacaftor était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 172; DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 8; DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 637; DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²).

Selon une analyse pharmacocinétique (PK) de population, l'exposition au deutivacaftor était comparable chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (N = 132; DFGe de 60 à < 90 ml/min/1,73 m²) ou modérée (N = 2; DFGe de 30 à < 60 ml/min/1,73 m²) et chez les sujets ayant une fonction rénale normale (N = 577; DFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²) [voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)].

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Pas d'exigences particulières quant à la mise au rebut.

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

Utiliser si possible les « systèmes de collecte » mis en place.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune des substances médicamenteuses : vanzacaftor calcique dihydraté/tézacaftor/deutivacaftor

Nom chimique : vanzacaftor calcique dihydraté : calcium bis((14S) 8 [3 (2 {dispiro[2.0.2⁴.1³]heptane 7 yl)éthoxy]pyrazole 1 yl] 12,12 diméthyl 2,2,4 trioxo 2λ⁶ thia 3,9,11,18,23-pentaazatétracyclo[17.3.1.1¹¹,¹⁴.0⁵,¹⁰]tétracosa 1(23),5,7,9,19,21 hexane 3 ide) dihydraté

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

deutivacaftor : N (2 (tert butyl) 5 hydroxy 4 (2 (méthyl d3)propan 2 yl 1,1,1,3,3,3 d6)phényl) 4 oxo 1,4 dihydroquinoline 3 carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire :

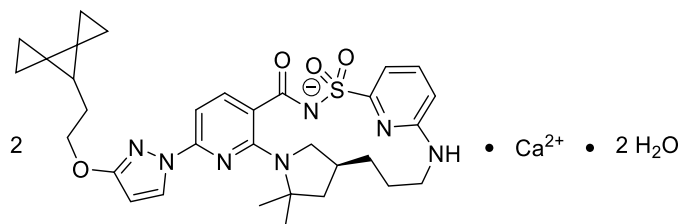
vanzacaftor calcique dihydraté : C₃₂H₃₈N₇O₄S·Ca_{0,5}·H₂O; 654,82

tézacaftor : C₂₆H₂₇N₂F₃O; 520,50

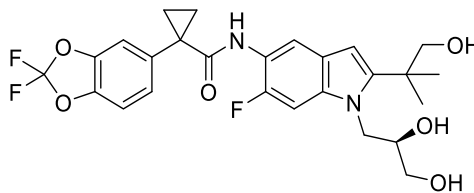
deutivacaftor : C₂₄H₁₉D₉N₂O₃; 401,55

Formule développée :

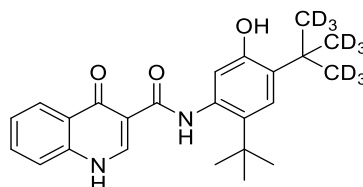
Vanzacaftor calcique dihydraté



Tézacaftor



Deutivacaftor



Propriétés physicochimiques : Le vanzacaftor calcique dihydraté est un solide de couleur blanche pratiquement insoluble dans l'eau (< 0,1 mg/ml).

Le tézacaftor est une poudre de couleur blanche à blanc cassé

pratiquement insoluble dans l'eau (< 5 µg/ml).

Le deutivacaftor est une poudre de couleur blanche à blanc cassé pratiquement insoluble dans l'eau (< 0,1 µg/ml).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Patients âgés de 6 ans et plus

L'efficacité d'ALYFTREK (vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor) chez les patients atteints de fibrose kystique âgés de 12 ans et plus qui ont au moins une mutation *F508del* ou une mutation sensible dans le gène *CFTR* a été évaluée dans deux études de phase 3 à répartition aléatoire, à double insu, contrôlées par comparateur actif (études 121-102 et 121-103) comparant ALYFTREK et une association à dose fixe d'élexacaftor/tézacaftor/ ivacaftor. Le profil pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité d'ALYFTREK chez les patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans sont étayés par les données provenant d'études d'ALYFTREK menées chez des patients âgés de 12 ans et plus (études 121-102 et 121-103), avec des données supplémentaires de patients âgés de 6 à moins de 12 ans provenant d'une étude de phase 3 ouverte (étude 121-105, cohorte B1).

Un résumé des caractéristiques démographiques des patients inclus dans les études cliniques d'ALYFTREK est présenté dans le [Tableau 11](#).

Tableau 11 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques sur la fibrose kystique

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude 121-102 (patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> , et porteurs d'une mutation à fonction minimale [F/MF])	Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif, en groupes parallèles	Période préliminaire de 4 semaines : élexacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h Répartis de façon aléatoire (rapport 1:1) pour recevoir : vanzacaftor 20 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/deutivacaftor 250 mg qd ou élexacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h Voie orale 52 semaines	398	30,8 ans (12 à 72 ans)	Sexe masculin : 59 % Sexe féminin : 41 %

<p>Étude 121-103 (patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> [F/F], hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs d'une mutation de défaut de régulation du canal chlorure ou d'une mutation associée à une activité résiduelle de la protéine CFTR [F/G ou F/RF] ou porteurs d'au moins une mutation du gène <i>CFTR</i> répondant à la triple association [TCR] sans mutation <i>F508del</i> [TCR/non-F])</p>	<p>Étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif, en groupes parallèles</p>	<p>Période préliminaire de 4 semaines :</p> <p>élexacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h</p> <p>Répartis de façon aléatoire (rapport 1:1) pour recevoir :</p> <p>vanzacaftor 20 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/deutivacaftor 250 mg qd</p> <p>ou</p> <p>élexacaftor 200 mg qd/tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h</p> <p>Voie orale</p> <p>52 semaines</p>	<p>573</p>	<p>33,7 ans (12 à 71 ans)</p>	<p>Sexe masculin : 51 %</p> <p>Sexe féminin : 49 %</p>
---	---	--	------------	-------------------------------	--

<p>Étude 121-105, cohorte B1 (patients porteurs d'au moins une mutation TCR [incluant la mutation <i>F508del</i>] du gène <i>CFTR</i>)</p>	<p>Étude multicentrique ouverte, en deux parties, à plusieurs cohortes</p>	<p>Période préliminaire de 4 semaines (pour les patients n'étant pas sous traitement par éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor à dose stable) :</p> <p>< 30 kg éléxacaftor 100 mg qd/ tézacaftor 50 mg qd/ivacaftor 75 mg q12h</p> <p>≥ 30 kg éléxacaftor 200 mg qd/ tézacaftor 100 mg qd/ivacaftor 150 mg q12h</p> <p>Traitement attribué :</p> <p>< 40 kg vanzacaftor 12 mg qd/ tézacaftor 60 mg qd/deutivacaftor 150 mg qd</p> <p>≥ 40 kg vanzacaftor 20 mg qd/ tézacaftor 100 mg qd/ deutivacaftor 250 mg qd</p> <p>Voie orale</p> <p>24 semaines</p>	<p>78</p>	<p>9,1 ans (6 à 12 ans)</p>	<p>Sexe masculin : 56 %</p> <p>Sexe féminin : 44 %</p>
--	--	---	-----------	---------------------------------	--

Études 121-102 et 121-103

L'étude 121-102 était une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor) d'une durée de 52 semaines menée chez des patients atteints de FK hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation du gène *CFTR* entraînant la synthèse d'une protéine ne répondant pas à l'ivacaftor ou à l'association tézacaftor/ivacaftor (mutation à fonction minimale [MF]). Au total, 398 patients âgés de 12 ans et plus ont reçu l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant une période préliminaire de quatre semaines et ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir ALYFTREK ou l'éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant la période de traitement de 52 semaines. L'âge moyen des patients était de 30,8 ans, 59 % étaient des hommes, 97,5 % étaient blancs et 14 % étaient âgés de 12 ans à moins de 18 ans. Après la période préliminaire de quatre semaines, le VEMS moyen initial était de 67,1 % de la valeur prédite (plage : 28,0 à 108,6) et le taux de chlorure dans la sueur moyen initial était de 53,9 mmol/l (plage : 10.0 mmol/l à 113.5 mmol/l).

L'étude 121-103 était une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif (éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor) d'une durée de 52 semaines menée chez des 573 patients atteints de

FK âgés de 12 ans et plus présentant l'un des génotypes suivants : homozygotes pour la mutation *F508del*, hétérozygotes pour la mutation *F508del* (F/F; n = 446 [78 %]), et porteurs d'une mutation de défaut de régulation du canal chlorure (F/G; n = 39 [6,8 %]) ou d'une mutation associée à une fonction résiduelle de la protéine CFTR (F/RF; n = 46 [8,0 %]), ou d'au moins une mutation répondant à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor sans mutation *F508del* (triple combinaison répondant [TCR]/non F; n = 42 [7,3 %]). L'âge moyen des patients était de 33,7 ans, 51 % étaient des hommes, 92,8 % étaient blancs et 14 % étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. Les patients ont reçu l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant une période préliminaire de quatre semaines et ont ensuite été répartis de façon aléatoire pour recevoir ALYFTREK ou l'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant la période de traitement de 52 semaines. Après la période préliminaire de 4 semaines, le VEMS moyen initial était de 66,8 % de la valeur prédite (plage : 36,4 à 112,5) et le taux de chlorure dans la sueur moyen initial était de 42,8 mmol/l (plage : 10,0 mmol/l à 113,3 mmol/l).

Les patients ayant des antécédents d'intolérance à l'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor étaient exclus des études 121-102 et 121-103 car tous les patients devaient recevoir l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor pendant la période préliminaire.

Dans les deux études, le paramètre d'évaluation primaire visait à établir la non-infériorité en termes de variation absolue moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur prédite jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale. Un paramètre secondaire clé visait à établir la supériorité en termes de variation absolue moyenne du taux de chlorure dans la sueur jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale.

Dans l'étude 121-102, la différence de la moyenne des moindres carrés (MC) de la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur prédite jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe recevant ALYFTREK et le groupe recevant l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor était de 0,2 points de pourcentage (valeur $p < 0,0001$ pour la non-infériorité, test unilatéral; IC à 95 % : -0,7 à 1,1). Dans l'étude 121-103, la différence de la moyenne des moindres carrés de la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur prédite jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale entre le groupe recevant ALYFTREK et le groupe recevant l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor était de 0,2 points de pourcentage (valeur $p < 0,0001$ pour la non-infériorité, test unilatéral; IC à 95 % : -0,5 à 0,9).

Puisque les limites inférieures de l'IC à 95 % de la variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur prédite jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale étaient supérieures à -3,0 points de pourcentage (la marge de non-infériorité prédéfinie) dans les études 121-102 et 121-103, ces résultats démontrent la non-infériorité d'ALYFTREK par rapport à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor.

Dans les deux études, la variation absolue moyenne du VEMS en pourcentage de la valeur prédite jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

Dans les études 121-102 et 121-103, ALYFTREK a été supérieur à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor pour tous les paramètres secondaires clés. Pour le premier paramètre secondaire clé, par rapport à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor, ALYFTREK a entraîné une réduction du taux de chlorure dans la sueur de respectivement -8,4 mmol/l (IC à 95 % : -10,5, à -6,3; $p < 0,0001$) et -2,8 mmol/l (IC à 95 % : -4,7 à -0,9; $p = 0,0034$) dans les études 121-102 et 121-103.

Les résultats des autres paramètres secondaires (taux d'exacerbations pulmonaires, variation du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R par rapport au score initial) ont montré un bienfait uniforme avec ALYFTREK et avec l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor.

Les résultats des autres paramètres secondaires sans ajustement pour multiplicité évalués dans les

études 121-102 et 121-103, incluant le taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 52 et la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial, étaient comparables entre les groupes de traitement par ALYFTREK et par l'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor. La différence des taux d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 52 était de 0,10 (IC à 95 % : 0,24; 0,04) dans l'étude 102 et de 0,03 (IC à 95 % : 0,07; 0,13) dans l'étude 103. La variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R jusqu'à la semaine 24 par rapport au score initial était de 2,3 (IC à 95 % : 0,6; 5,2) dans l'étude 102) et de 0,1 (IC à 95 % : 2,3; 2,1) dans l'étude 103.

Voir le [Tableau 12](#) pour un résumé des principaux résultats des paramètres d'efficacité dans les études 121-102 et 121-103.

Tableau 12 – Analyses des paramètres d'efficacité des études 121-102 et 121-103 chez les patients de 12 ans et plus					
Analyse*	Statistique	Étude 121-102		Étude 121-103	
		ALYFTREK N = 196	ELX/TEZ/IVA N = 202	ALYFTREK N = 284	ELX/TEZ/IVA N = 289
Paramètre primaire					
VEMS initial	Moyenne (ÉT)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Variation absolue du VEMS jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (points de pourcentage)	n	187	193	268	276
	Moyenne des MC (ES)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	Différence de la moyenne des MC, IC à 95 %	0,2 (-0,7 à 1,1)		0,2 (-0,5 à 0,9)	
	Valeur <i>p</i> (test unilatéral) pour la non-infériorité [#]	< 0,0001		< 0,0001	
Paramètres secondaires clés					
Taux de chlorure dans la sueur initial	Moyenne (ÉT)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Variation absolue du taux de chlorure dans la sueur initial jusqu'à la semaine 24 par rapport à la valeur initiale (mmol/l)	n	185	194	270	276
	Moyenne des MC (ES)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	Différence de la moyenne des MC, IC à 95 %	-8,4 (-10,5 à -6,3)		-2,8 (-4,7 à -0,9)	
	Valeur <i>p</i> (test bilatéral)	< 0,0001		0,0034	
VEMS : volume expiratoire maximal par seconde exprimé en pourcentage de la valeur prédite; IC : intervalle de confiance; ET : Écart type ; ES : erreur standard; ELX/TEZ/IVA : élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor.					
Remarque : sauf indication contraire, les analyses ont été effectuées sur la population complète d'analyse (FAS – <i>full analysis set</i>). La population FAS était définie comme l'ensemble des patients inclus porteurs d'une mutation relevant de l'indication sur un allèle du gène <i>CFTR</i> et ayant reçu au moins une dose du médicament expérimental.					
* Une période préliminaire de quatre semaines sous ELX/TEZ/IVA était utilisée afin d'établir les valeurs initiales sous traitement.					
[#] La marge de non-infériorité prédéfinie était de -3,0 points de pourcentage.					

Étude 121-105

L'étude 121-105 était une étude multicentrique ouverte de 24 semaines menée chez des patients atteints de FK âgés de 6 à moins de 12 ans porteurs d'au moins une mutation répondant à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (génotypes : F/F [47 % des patients], F/MF [31 %], F/G [3,8 %], F/RF [1,3 %], TCR/F [6,4 %] et TCR/non F [7,7 %]). La cohorte B1 visait à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité d'ALYFTREK. Un total de 78 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont été traités à une posologie déterminée en fonction du poids. Tous les patients ont été traités par l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (posologie en fonction du poids) pendant une période préliminaire d'au moins 4 semaines afin d'établir les valeurs initiales sous traitement et ont reçu ALYFTREK pendant la période de traitement de 24 semaines (voir le [tableau 11](#)). L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 9,1 ans et leur poids moyen était de 30,2 kg; 56 % étaient de sexe masculin et 91 % étaient blancs. Le VEMS moyen initial sous le traitement par élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor était de 99,7 % de la valeur prédite (plage : 29 à 146,0) et le taux de chlorure dans la sueur moyen initial était de 40,4 mmol/l (plage : 11,5 mmol/l à 109,5 mmol/l).

Les patients ayant des antécédents d'intolérance à l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor étaient exclus de l'étude 121-105.

L'innocuité, le profil pharmacocinétique et la tolérance étaient les paramètres principaux. Les paramètres d'évaluation de l'efficacité secondaires étaient : variation absolue du VEMS en pourcentage de la valeur prédite, variation absolue du taux de chlorure dans la sueur, variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R et nombre d'exacerbations pulmonaires jusqu'à la semaine 24. Les résultats observés avec ALYFTREK jusqu'à la semaine 24 présentaient une cohérence avec les valeurs initiales (après le traitement par l'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor avant la période de traitement par ALYFTREK) en termes de VEMS. La variation absolue du taux de chlorure dans la sueur entre le début et la semaine 24 était de -8,6 mmol/L (IC à 95 % : -11,0 à -6,3) et la variation absolue du score du domaine respiratoire du questionnaire CFQ-R était de 3,9 (IC à 95 % : 1,5 à 6,3) points.

L'efficacité d'ALYFTREK chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans a été extrapolée à partir des données observées chez les patients âgés de 12 ans et plus, et sont étayées par les analyses pharmacocinétiques de population montrant que les niveaux d'exposition du vanzacaftor, du tézacaftor et du deutivacaftor chez les patients âgés de 6 à moins de 12 ans se situaient dans la plage des expositions observées chez les patients âgés de 12 ans et plus.

15 Microbiologie

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit médicamenteux.

16 Toxicologie non clinique

Aucune étude de cancérogénicité, de mutagénicité ou de la fertilité n'a été réalisée avec l'association de vanzacaftor, tézacaftor et deutivacaftor; cependant, les études effectuées séparément avec le vanzacaftor, le tézacaftor et le deutivacaftor sont présentées ci-après.

Vanzacaftor

Les données non cliniques d'études conventionnelles pharmacologiques d'innocuité, de génotoxicité, de cancérogénicité et de toxicologie en administration répétée, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Toxicité à doses répétées :

Des études ont été effectuées sur des animaux pour évaluer l'administration orale quotidienne de vanzacaftor chez des rats et des chiens mâles et femelles pendant respectivement 26 et 39 semaines. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats mâles et femelles à des doses allant jusqu'à 12 mg/kg/jour et 12,5 mg/kg/jour respectivement (induisant une marge de sécurité d'environ 21 fois et 59 fois chez les rats mâles et femelles respectivement, d'après l'ASC du vanzacaftor à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) et 10 mg/kg/jour chez les chiens mâles et femelles (marge de sécurité d'environ 103 fois, d'après l'ASC du vanzacaftor à la DMRH).

Cancérogénicité

Le vanzacaftor n'a pas été mutagène ni clastogène dans l'essai de mutation sur bactéries *in vitro* (test d'Ames, dans l'essai des micronoyaux *in vitro* sur cellules TK6 et dans l'essai des micronoyaux *in vivo* sur des rats. Une étude de cancérogénicité de 6 mois menée sur des souris Tg.rasH2 n'a pas montré de signes de cancérogénicité à la dose la plus élevée évaluée dans l'étude de 30 mg/kg/jour (marge de sécurité d'environ 27 fois l'ASC mesurée à la DMRH).

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez le rat, le vanzacaftor n'a pas eu d'effets sur la fertilité et le développement embryonnaire précoce à des doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg/jour chez les mâles et 10 mg/kg/jour chez les femelles (représentant environ 19 fois chez les mâles et 30 fois chez les femelles à la DMRH d'après l'ASC du vanzacaftor).

Dans les études de développement embryonnaire et fœtal menées sur des rates gestantes, l'administration de vanzacaftor pendant la période d'organogenèse, du 6^e au 17^e jour de gestation, n'a pas entraîné d'effets indésirables chez les fœtus à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour chez le rat (exposition représentant environ 30 fois l'exposition chez l'humain d'après l'ASC du vanzacaftor à la DMRH). Une étude du développement embryonnaire et fœtal menée sur des lapines gestantes du 6^e au 20^e jour de gestation n'a montré aucun effet indésirable sur les femelles ni sur les petits à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 22 fois la DMRH d'après l'ASC du vanzacaftor).

Dans une étude de développement prénatal et postnatal sur des rates, l'administration par voie orale de vanzacaftor à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (environ 18 fois l'exposition mesurée à la DMRH) du 6^e jour de gestation au 18^e jour postnatal n'a entraîné aucun effet indésirable chez les petits. Le vanzacaftor a été détecté dans le plasma des petits allaités, ce qui semble indiquer un transfert du vanzacaftor par le lait maternel.

Un passage transplacentaire du vanzacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Étude sur des animaux juvéniles :

L'administration de vanzacaftor à des rats juvéniles mâles et femelles du 7^e au 70^e jour postnatal a été bien tolérée et n'a entraîné aucun effet indésirable à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour chez les mâles et 12,5 mg/kg/jour chez les femelles (28 et 58 fois l'exposition mesurée à la DMRH pour les mâles et les femelles respectivement).

Tézacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles pharmacologiques d'innocuité, de génotoxicité, de cancérogénicité, de toxicité sur la reproduction et le développement et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Un passage transplacentaire du tézacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Cancérogénicité :

Le tézacaftor n'a pas été cancérogène dans une étude de 6 mois sur des souris transgéniques Tg.rasH2 recevant par voie orale des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (environ 2,6 fois la DMRH d'après le total des ASC du tézacaftor et de M1-TEZ). Il n'a pas été observé de signes de cancérogénicité dans une étude de 2 ans menée sur des rats Sprague-Dawley recevant par voie orale des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour chez les mâles et 75 mg/kg/jour chez les femelles (environ 2 et 4 fois la DMRH d'après le total des ASC du tézacaftor et de M1-TEZ).

Le tézacaftor n'a pas été génotoxique dans les tests suivants : essai de mutation sur bactéries (test d'Ames, essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois et essai des micronoyaux *in vivo* chez la souris).

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle ni sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez le rat à des doses orales de tézacaftor allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (environ 3 fois la DMRH) d'après le total des ASC du tézacaftor et de M1-TEZ).

Un passage transplacentaire du tézacaftor a été observé chez des rates gestantes.

Deutivacaftor

Les données non cliniques issues des études conventionnelles pharmacologiques d'innocuité, de génotoxicité et de toxicologie en administration répétée menées avec l'ivacaftor et le deutivacaftor n'ont pas révélé de risque particulier pour l'humain.

Le deutivacaftor est un isotopologue deutéré de l'ivacaftor dont le profil de toxicité est comparable à celui de l'ivacaftor selon les résultats d'une étude de toxicologie en administration répétée de 13 semaines réalisée avec l'ivacaftor seul; par conséquent, les données de toxicité sur la reproduction et le développement et de cancérogénicité devraient être comparables pour l'ivacaftor et le deutivacaftor.

Cancérogénicité :

Des études de deux ans menées sur des souris CD-1 et des rats Sprague-Dawley afin d'évaluer le potentiel cancérogène de l'ivacaftor ont montré que l'ivacaftor n'était cancérogène chez aucune des deux espèces. Les expositions plasmatiques de l'ivacaftor d'après l'ASC à la dose non cancérogène chez la souris (200 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée) étaient environ 2 fois supérieures à l'exposition à la DMRH d'après le total des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites. Les expositions plasmatiques à l'ivacaftor d'après l'ASC à la dose non cancérogène chez le rat (50 mg/kg/jour, dose la plus élevée testée) étaient environ 6 fois supérieures (mâles) et 9 fois supérieures (femelles) à l'exposition à la DMRH d'après le total des ASC de l'ivacaftor et de ses métabolites.

L'ivacaftor n'a pas été génotoxique dans les tests suivants : essai de mutation sur bactéries (test d'Ames), essai d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur cellules d'ovaire de hamster chinois et essai des micronoyaux *in vivo* chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et développement

L'effet du deutivacaftor sur la fertilité et la gestation n'a pas été évalué; cependant, l'ivacaftor a entraîné une diminution de l'indice de fertilité global, du nombre de gestations, du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, ainsi que des modifications du cycle œstral chez les femelles à la dose

de 200 mg/kg/jour (environ 13 fois la DMRH d'après l'ASC de l'ivacaftor). De faibles diminutions du poids des vésicules séminales ont été observées chez les mâles à la dose de 200 mg/kg/jour (environ 15 fois la DMRH d'après l'ASC de l'ivacaftor).

Dans une étude du développement prénatal et postnatal chez des rates gestantes recevant des doses supérieures à 100 mg/kg/jour (environ 8 fois la DMRH), l'ivacaftor a entraîné une diminution des taux de survie et des indices de lactation, qui étaient de respectivement 92 % et 98 % des valeurs observées chez les animaux témoins, ainsi qu'une réduction du poids des petits.

Un passage transplacentaire de l'ivacaftor a été observé chez des rates et des lapines gestantes.

Toxicité juvénile

Des cataractes ont été observées chez de jeunes rats ayant reçu des jours 7 à 35 de la période postnatale des doses d'ivacaftor ≥ 10 mg/kg/jour (0,3 fois la DMRH d'après l'exposition systémique à l'ivacaftor et à ses métabolites). Ces anomalies n'ont pas été constatées chez les fœtus de rates traitées par l'ivacaftor du 7^e au 17^e jour de gestation, ni chez les petits exposés dans une certaine mesure à l'ivacaftor par l'intermédiaire du lait ingéré jusqu'au jour 20 de la période postnatale, ni chez des rats âgés de 7 semaines ou des chiens âgés de 3,5 à 5 mois traités par l'ivacaftor. La pertinence éventuelle de ces observations pour l'humain n'est pas connue [voir [7 Mises en garde et précautions](#)].

Vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor

Une étude de toxicologie à doses répétées de 13 semaines réalisée chez le rat impliquant l'administration concomitante de vanzacaftor, de tézacaftor et de deutivacaftor, afin d'évaluer le potentiel de toxicités additives et/ou synergiques, n'ont pas montré de toxicités ni d'interactions inattendues.

17. Monographies de référence

KALYDECO (ivacaftor) : Comprimés de 150 mg, granulés de 13,4 mg, 25 mg, 50 mg et 75 mg par sachet, numéro de contrôle 273575, Monographie de produit, Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated (27 novembre 2023).

SYMDEKO (tézacaftor/ivacaftor) : Comprimés de tézacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg et ivacaftor 150 mg, numéro de contrôle 237289, Monographie de produit, Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated (21 août 2020).

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Pr **ALYFTREK**^{MC}

Comprimés de vanzacaftor/tézacaftor/deutivacaftor

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **ALYFTREK**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'**ALYFTREK**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Troubles hépatiques : ALYFTREK peut provoquer une détérioration de votre fonction hépatique, même en l'absence d'antécédents de maladie hépatique. Cela peut entraîner des problèmes hépatiques graves. Des problèmes hépatiques graves, y compris des cas nécessitant une transplantation hépatique ou entraînant le décès, sont survenus chez des patients prenant l'élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor, un médicament dont les ingrédients sont identiques ou similaires à ceux d'ALYFTREK.

Votre professionnel de santé demandera des analyses de sang pour contrôler le fonctionnement de votre foie :

- avant le début du traitement par ALYFTREK,
- tous les trois mois pendant la première année de traitement,
- chaque année par la suite pendant le traitement par ALYFTREK.

Votre professionnel de santé pourra demander des analyses de sang pour contrôler le fonctionnement de votre foie plus fréquemment si :

- vous avez ou avez déjà eu des résultats anormaux aux analyses de sang pour le foie,
- vous avez des antécédents de problèmes hépatiques, ou
- vous n'avez jamais pris d'élexacaftor, de tézacaftor ou d'ivacaftor.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants pendant que vous le traitement par ALYFTREK, **cessez** de prendre le médicament et informez **immédiatement** votre professionnel de santé. Ils peuvent être des signes de problèmes hépatiques :

- douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen
- coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux
- perte d'appétit
- nausées ou vomissements
- urines foncées
- selles claires
- démangeaisons.

À quoi sert ALYFTREK :

ALYFTREK est utilisé pour le traitement de la fibrose kystique (FK) chez les patients âgés de 6 ans et plus qui présentent au moins une mutation *F508del* du gène *régulateur de la perméabilité transmembranaire de la fibrose kystique* (gène *CFTR*) ou une autre mutation du gène *CFTR* répondant à ALYFTREK.

Comment fonctionne ALYFTREK :

- Le gène *CFTR* donne des instructions à vos cellules pour 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.
- Les patients atteints de fibrose kystique ont une quantité moindre de protéines CFTR et/ou une fonction réduite de cette protéine.
- ALYFTREK contient trois ingrédients actifs :
 - le vanzacaftor et le tézacaftor : ce sont des correcteurs de la protéine CFTR. Ils augmentent la quantité de protéines CFTR à la surface cellulaire.
 - le deutivacaftor : c'est un potentialisateur de la protéine CFTR. Il améliore l'efficacité de la protéine CFTR à la surface cellulaire en permettant le passage des ions chlorures.

Les ingrédients d'ALYFTREK sont :

Ingrédients médicinaux : vanzacaftor calcique/tézacaftor/ deutivacaftor.

Ingrédients non médicinaux :

Noyau du comprimé : Croscarmellose sodique, hypromellose, succinate d'acétate d'hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium

Pelliculage : Laque aluminique bleu brillant FCF/indigotine, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane

ALYFTREK se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés :

- vanzacaftor 4 mg (sous forme de vanzacaftor calcique)/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg (comprimés ronds de couleur mauve portant la mention « V4 »).
- vanzacaftor 10 mg (sous forme de vanzacaftor calcique)/tézacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg (comprimés oblongs de couleur mauve portant la mention « V10 »).

N'utilisez pas ALYFTREK dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au vanzacaftor, au tézacaftor, au deutivacaftor ou à l'un des ingrédients non médicinaux (énumérés à la section « **Les ingrédients d'ALYFTREK sont** »).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ALYFTREK, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes hépatiques (y compris une maladie hépatique) ou en avez eus dans le passé.

- si vous avez pris un autre médicament contenant le tézacaftor ou l'ivacaftor et vous l'avez arrêté temporairement ou définitivement en raison d'effets secondaires. Votre professionnel de la santé pourra souhaiter vous voir plus souvent.
- si vous avez des problèmes rénaux ou en avez eus dans le passé.
- si vous êtes une femme et prenez des contraceptifs hormonaux.
- si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. On ne sait pas si ALYFTREK aura des effets nocifs sur votre enfant à naître. Vous devrez décider avec votre professionnel de la santé si vous devez prendre ALYFTREK pendant votre grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. On ne sait pas si ALYFTREK peut passer dans le lait maternel. Vous et votre professionnel de la santé devez décider si vous devez prendre ALYFTREK pendant que vous allaitez.

Autres mises en garde :

Cataracte : Des cas d'opacité du cristallin de l'œil (cataracte) sans effet sur la vision ont été observés chez certains enfants et adolescents prenant l'ivacaftor, qui est similaire au deutivacaftor, un ingrédient d'ALYFTREK. Votre professionnel de la santé pourra réaliser des examens ophtalmologiques avant et pendant le traitement par ALYFTREK.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec ALYFTREK :

- Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (tels que le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole, le posaconazole et le voriconazole).
- Médicaments utilisés pour traiter des infections bactériennes (tels que la clarithromycine, l'érythromycine, la rifampicine et la rifabutine).
- Médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie ou les convulsions (tels que le phénobarbital, la carbamazépine et la phénytoïne).
- Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), un médicament à base de plantes.
- Médicaments utilisés après une greffe d'organe (tels que la ciclosporine, l'évérolimus, le sirolimus et le tacrolimus).
- Éfavirenz (un médicament utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH-1).
- Digoxine (un médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive ou les troubles du rythme cardiaque appelés fibrillation auriculaire).
- Warfarine (un médicament utilisé pour prévenir la formation ou l'augmentation de taille de caillots sanguins).
- Médicaments qui sont des substrats de BCRP (*breast cancer resistance protein* – protéine de résistance du cancer du sein); tels que le méthotrexate et le glyburide).
- Médicaments antidiabétiques (tels que le glimépiride et le glipizide).
- Médicaments utilisés pour diminuer la pression artérielle (tels que le vérapamil).
- Pamplemousse, jus de pamplemousse ou produits contenant du pamplemousse. Vous devez éviter les aliments ou boissons contenant du pamplemousse pendant le traitement par ALYFTREK.

Vous devez savoir quels sont les médicaments que vous prenez. Tenez à jour une liste de ces médicaments, afin de la montrer à votre professionnel de la santé et à votre pharmacien lorsqu'un nouveau médicament vous est prescrit.

Comment prendre ALYFTREK :

- Prenez toujours ALYFTREK en suivant exactement les indications de votre professionnel de la santé. Vérifiez auprès de votre professionnel de la santé en cas de doute.
- Ne modifiez pas la dose d'ALYFTREK et n'arrêtez pas de prendre le médicament sans en avoir d'abord parlé à votre professionnel de la santé.
- **Prenez toujours ALYFTREK avec un repas ou une collation contenant des graisses.** Cela contribue à garantir que la quantité appropriée du médicament est absorbée dans votre organisme. Exemples de repas et d'aliments contenant des graisses :
 - repas préparés avec du beurre ou de l'huile;
 - œufs, beurre d'arachides, noix, produits laitiers entiers (tels que lait entier, fromage et yogourt) ou viandes.
- Pour sortir les comprimés, poussez-les à travers la pellicule de la plaquette.
- **Les comprimés doivent être avalés entiers** avec des aliments contenant des graisses. Ils NE DOIVENT PAS être croqués, écrasés, fractionnés ou dissous.
- Les aliments et boissons contenant du pamplemousse doivent être évités pendant le traitement par ALYFTREK.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de santé déterminera la dose qui vous convient. Cela peut dépendre de votre état de santé, de votre poids et des autres médicaments que vous prenez.
- La dose habituelle d'ALYFTREK chez les patients âgés de 6 ans et plus est la suivante :

Dose recommandée chez les patients âgés de 6 ans et plus

Âge	Poids	Dose quotidienne (prise une fois par jour)
6 ans et plus	Moins de 40 kg	Trois comprimés de vanzacaftor 4 mg/tézacaftor 20 mg/deutivacaftor 50 mg
	≥ 40 kg ou plus	Deux comprimés de vanzacaftor 10 mg/tézacaftor 50 mg/deutivacaftor 125 mg

- Le médicament doit être pris à peu près à la même heure chaque jour.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ALYFTREK, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si

Vous avez oublié de prendre une dose et qu'un délai de moins de 6 heures s'est écoulé :	<ul style="list-style-type: none">• Prenez la dose oubliée dès que possible avec un repas ou une collation contenant des graisses.• Prenez ensuite la dose suivante au moment habituel avec un repas ou une collation contenant des graisses.
Vous avez oublié de prendre une dose et	<ul style="list-style-type: none">• Sautez la dose oubliée.

qu'un délai de plus de 6 heures s'est écoulé :	<ul style="list-style-type: none"> Prenez ensuite la dose suivante au moment habituel avec un repas ou une collation contenant des graisses.
---	---

- Ne prenez pas 2 doses** en même temps pour compenser la dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'ALYFTREK :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ALYFTREK. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

- maux de tête;
- diarrhée.

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

- éruption cutanée;
- changements dans les résultats des analyses de sang:
 - augmentation des taux d'enzymes hépatiques (signes d'atteinte du foie);
 - augmentation du taux de créatine phosphokinase (signe d'atteinte du tissu musculaire).

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Problèmes hépatiques Douleur ou gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen, Coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, Perte d'appétit, Nausées ou vomissements, Urines foncées, selles pâles, démangeaisons.			v

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver à une température inférieure ou égale à 30 °C.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption (« EXP ») indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ALYFTREK :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)) et sur le site Web du fabricant <https://www.vrtx.ca/fr/maison> ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-634-8789.

Le présent feuillet a été rédigé par Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated.

Date d'autorisation : 2025-07-21

© 2025 Vertex Pharmaceuticals Incorporated