

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Oranje, capsulevormige tablet met aan een zijde ‘T100’ ingeslagen en aan de andere zijde glad (afmetingen 7,9 mm x 15,5 mm).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Kaftrio is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor 150 mg tabletten voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen of die heterozygoot zijn voor *F508del* in het *CFTR*-gen met een minimale functie-mutatie (MF-mutatie) (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Kaftrio dient uitsluitend te worden voorgeschreven door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van twee *F508del*-mutaties of de aanwezigheid van één *F508del*-mutatie en een minimale functie-mutatie te bevestigen met behulp van een genotyperingstest (zie rubriek 5.1).

#### Dosering

De aanbevolen dosis is twee tabletten (die elk ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg bevatten) 's ochtends, en één ivacaftor 150 mg tablet 's avonds in te nemen, met een tussentijd van ongeveer 12 uur (zie 'Wijze van toediening').

#### *Vergeten dosis*

Als er 6 uur of minder zijn verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen en het oorspronkelijke schema voortzetten.

Als er meer dan 6 uur zijn verstreken sinds:

- de vergeten ochtenddosering, moet de patiënt de vergeten dosering zo snel mogelijk innemen en mag de patiënt de avonddosering niet meer innemen. De volgende geplande ochtenddosering moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.
- de vergeten avonddosering, mag de patiënt de vergeten dosering niet meer innemen. De volgende geplande ochtenddosering moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

De ochtenddosering en avonddosering mogen niet gelijktijdig worden ingenomen.

#### *Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers*

Bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (bijv. fluconazol, erytromycine, verapamil) of met sterke CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine) moet de dosering worden verlaagd zoals in Tabel 1 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

<b>Tabel 1: Toedieningsschema voor gelijktijdig gebruik met matige en sterke CYP3A-remmers</b>				
<b>Matige CYP3A-remmers</b>				
	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>	<b>Dag 4*</b>
<b>Ochtend-dosis</b>	Twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten	Eén ivacaftor-tablet	Twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten	Eén ivacaftor-tablet
<b>Avond-dosis<sup>^</sup></b>	Geen dosering			
* Toediening van twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten en één ivacaftortablet om de andere dag voortzetten.				
<sup>^</sup> De avonddosering ivacaftortablet mag niet worden ingenomen.				
<b>Sterke CYP3A-remmers</b>				
	<b>Dag 1</b>	<b>Dag 2</b>	<b>Dag 3</b>	<b>Dag 4<sup>#</sup></b>
<b>Ochtenddosering</b>	Twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten	Geen dosering	Geen dosering	Twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten
<b>Avonddosering<sup>^</sup></b>	Geen dosering			
<sup>#</sup> Toediening van twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen, voortzetten.				
<sup>^</sup> De avonddosering ivacaftortablet mag niet worden ingenomen.				

#### Speciale populaties

##### *Oudere patiënten*

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor de oudere patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

##### *Leverfunctiestoornis*

Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt niet aanbevolen. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag het gebruik van Kaftrio alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in een verlaagde dosering (zie Tabel 2).

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C), maar de blootstelling is naar verwachting hoger dan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet worden behandeld met Kaftrio.

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte (Child-Pugh-klasse A) leverfunctiestoornis (zie Tabel 2) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

<b>Tabel 2: Aanbeveling voor gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis</b>			
	<b>Licht (Child-Pugh-klasse A)</b>	<b>Matig (Child-Pugh-klasse B)*</b>	<b>Ernstig (Child-Pugh-klasse C)</b>
<b>Ochtend</b>	Geen dosisaanpassing (twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten)	Gebruik niet aanbevolen* Indien gebruikt: wissel elke dag af tussen twee ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tabletten en één ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor-tablet	Mag niet worden gebruikt
<b>Avond</b>	Geen dosisaanpassing (één ivacaftortablet)	Geen ivacaftortablet	Mag niet worden gebruikt
* Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag het gebruik van Kaftrio alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.			

#### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Kaftrio in combinatie met ivacaftor bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 5.1).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. De tabletten mogen vóór het doorslikken niet gekauwd, fijngemaakt of gebroken worden, omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn om andere toedieningswijzen te ondersteunen. Het wordt niet aanbevolen om de tablet te kauwen of fijn te maken.

Kaftrio-tabletten moeten met vetbevattend voedsel worden ingenomen. Voorbeelden van maaltijden of snacks die vet bevatten, zijn deze welke met boter of olie zijn bereid of eieren, kazen, noten, volle melk of vlees bevatten (zie rubriek 5.2).

Voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling met Kaftrio worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Effect op leverfunctietests

Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij patiënten met CF en zijn waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in combinatie met ivacaftor. Voor alle patiënten worden bepalingen van transaminasen (ALAT en ASAT) aanbevolen vóór aanvang van de behandeling, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van behandeling en daarna jaarlijks. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van transaminaseverhogingen moet een frequentere controle van de leverfunctietests overwogen worden. Bij ALAT of ASAT > 5 x de bovengrens van normaal (ULN), of ALAT of ASAT > 3 x ULN met bilirubine > 2 x ULN moet de toediening worden onderbroken en moeten de laboratoriumonderzoeken zorgvuldig worden gecontroleerd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Nadat de transaminaseverhogingen zijn verdwenen, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

## Leverfunctiestoornis

Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag het gebruik van IVA/TEZ/ELX alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, moet het met voorzichtigheid worden gebruikt in een verlaagde dosis (zie Tabel 2).

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet worden behandeld met IVA/TEZ/ELX (zie rubriek 4.2 en 5.2).

## Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden in deze populatie (zie rubriek 5.2).

## Patiënten na orgaantransplantatie

IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.5 voor interacties met vaak gebruikte immunosuppressiva.

## Voorvallen van rash

De incidentie van voorvallen van rash lag hoger bij vrouwen dan bij mannen, in het bijzonder bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruikten. Het kan niet worden uitgesloten dat hormonale anticonceptiva een rol spelen bij het optreden van rash. Voor patiënten die hormonale anticonceptiva gebruiken en rash ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de rash is verdwenen, moet overwogen worden of het aangewezen is om IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor te hervatten zonder hormonale anticonceptiva. Als de rash niet opnieuw optreedt, kan overwogen worden om hormonale anticonceptiva te hervatten (zie rubriek 4.8).

## Oudere patiënten

In klinische onderzoeken naar IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor zijn geen patiënten ouder dan 59 jaar opgenomen. Dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op het farmacokinetische profiel en de kennis afkomstig van onderzoeken met tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor en ivacaftor in monotherapie.

## Interacties met geneesmiddelen

### *CYP3A-inductoren*

De blootstelling aan ivacaftor is aanzienlijk afgenomen en de verwachting is dat de blootstelling aan elexacaftor en tezacaftor afneemt door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat kan leiden tot de verminderde werkzaamheid van IVA/TEZ/ELX en ivacaftor. Daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### *CYP3A-remmers*

De blootstelling aan elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor is toegenomen bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis van IVA/TEZ/ELX en van ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5 en Tabel 1 in rubriek 4.2).

## Cataract

Gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met schema's die ivacaftor bevatten.

Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroiden, blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling met ivacaftor niet worden uitgesloten. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

#### Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van elexacaftor, tezacaftor en/of ivacaftor beïnvloeden

##### *CYP3A-inductoren*

Elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor zijn substraten van CYP3A (ivacaftor is een gevoelig substraat van CYP3A). Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstellingen en daardoor tot een verminderde werkzaamheid van IVA/TEZ/ELX. Gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagde de oppervlakte onder de curve (AUC) van ivacaftor met 89%. De blootstellingen aan elexacaftor en tezacaftor verlagen naar verwachting ook bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren; daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen.

Voorbeelden van sterke CYP3A-inductoren zijn:

- rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)

##### *CYP3A-remmers*

Gelijktijdige toediening met itraconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de AUC van elexacaftor 2,8 maal en de AUC van tezacaftor 4,0 tot 4,5 maal. Gelijktijdige toediening met itraconazol en ketoconazol verhoogde de AUC van ivacaftor respectievelijk 15,6 maal en 8,5 maal. De dosis IVA/TEZ/ELX en ivacaftor moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (zie Tabel 1 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Voorbeelden van sterke CYP3A-remmers zijn:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol
- telitromycine en claritromycine

Simulaties duiden erop dat gelijktijdige toediening met de matige CYP3A-remmers fluconazol, erytromycine en verapamil de AUC van elexacaftor en tezacaftor ongeveer 1,9 tot 2,3 maal kan verhogen. Gelijktijdige toediening van fluconazol resulteerde in een 2,9-voudige verhoging van de AUC van ivacaftor. De dosis IVA/TEZ/ELX en ivacaftor moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (zie Tabel 1 in rubriek 4.2 en rubriek 4.4).

Voorbeelden van matige CYP3A-remmers zijn:

- fluconazol
- erytromycine

Gelijktijdige toediening met grapefruitsap, dat een of meer bestanddelen bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor verhogen. Voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling met IVA/TEZ/ELX en ivacaftor worden vermeden (zie rubriek 4.2).

##### *Mogelijke interactie met transporteiwitten*

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat elexacaftor een substraat is voor de effluxtransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), maar niet voor OATP1B1 of

OATP1B3. De blootstelling aan elexacaftor wordt naar verwachting niet significant beïnvloed door gelijktijdig gebruik van remmers van P-gp of BCRP wegens de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat het intact wordt uitgescheiden.

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat tezacaftor een substraat is voor het opnametransporteurwit OATP1B1 en de effluxtransporteiwitten P-gp en BCRP. Tezacaftor is geen substraat voor OATP1B3. De blootstelling aan tezacaftor wordt naar verwachting niet significant beïnvloed door gelijktijdige remmers van OATP1B1, P-gp of BCRP wegens de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat het intact wordt uitgescheiden. De blootstelling aan M2-TEZ (een metabooliet van tezacaftor) kan echter toenemen door remmers van P-gp. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer P-gp-remmers (bijv. ciclosporine) samen met IVA/TEZ/ELX worden gebruikt.

*In-vitro*-onderzoeken toonden aan dat ivacaftor geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of P-gp. *In vitro* zijn ivacaftor en de metaboolieten ervan substraten van BCRP. Wegens de hoge intrinsieke permeabiliteit van ivacaftor en de beperkte waarschijnlijkheid dat het intact wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA wijzigt, terwijl niet wordt verwacht dat mogelijke wijzigingen in blootstelling aan M6-IVA klinisch relevant zijn.

#### Geneesmiddelen die beïnvloed worden door elexacaftor, tezacaftor en/of ivacaftor

##### *CYP2C9-substraten*

Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt aanbevolen de *international normalised ratio* (INR) te controleren tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met IVA/TEZ/ELX en ivacaftor. Andere geneesmiddelen met een mogelijk verhoogde blootstelling zijn glimepiride en glipizide. Bij het gebruik van deze geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden.

##### *Mogelijke interactie met transporteiwitten*

Gelijktijdige toediening van ivacaftor of tezacaftor/ivacaftor met digoxine, een gevoelig P-gp-substraat, verhoogde de AUC van digoxine 1,3 maal, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door ivacaftor. Toediening van IVA/TEZ/ELX en ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutisch effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische index, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus, zijn voorzichtigheid en gepaste controle geboden.

*In vitro* hebben elexacaftor en M23-ELX een remmend effect op de opname door OATP1B1 en OATP1B3. Tezacaftor/ivacaftor verhoogden de AUC van pitavastatine, een substraat van OATP1B1, met een factor 1,2. Gelijktijdige toediening met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor kan leiden tot verhoogde blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van deze transporteiwitten, zoals statines, glyburide, nateglinide en repaglinide. Bij gelijktijdig gebruik met substraten van OATP1B1 of OATP1B3 is voorzichtigheid geboden en moet gepaste monitoring plaatsvinden. Bilirubine is een substraat van OATP1B1 en OATP1B3. In onderzoek 445-102 zijn lichte stijgingen van het gemiddelde totaal bilirubine waargenomen (een wijziging van maximaal 4,0 µmol/l vanaf de uitgangssituatie). Deze bevinding stemt overeen met het *in vitro* remmende effect van elexacaftor en M23-ELX op de bilirubinetransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.

Elexacaftor en ivacaftor zijn remmers van BCRP. Gelijktijdige toediening van IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan geneesmiddelen die substraten zijn van BCRP, zoals rosuvastatine. Bij gelijktijdig gebruik met substraten van BCRP moet een gepaste monitoring plaatsvinden.

#### Hormonale anticonceptiva

IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor is onderzocht met ethinylestradiol/levonorgestrel en er werd vastgesteld dat het geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan het orale

anticonceptivum. Er wordt verwacht dat IVA/TEZ/ELX en ivacaftor geen invloed hebben op de werkzaamheid van orale anticonceptiva.

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van elexacaftor, tezacaftor of ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van IVA/TEZ/ELX te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor in de melk van zogende vrouwelijke ratten wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met IVA/TEZ/ELX moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor op de vruchtbaarheid bij de mens. Tezacaftor had geen effecten op de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij klinisch relevante blootstellingen. Elexacaftor en ivacaftor hadden een effect op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor heeft geringe invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld bij patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor ontvingen, bij patiënten die tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor ontvingen, en ook bij patiënten die ivacaftor als monotherapie ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten die duizeligheid ervaren, moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de symptomen verdwenen zijn.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die ervaren werden door patiënten van 12 jaar en ouder die IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor toegediend kregen, waren hoofdpijn (17,3%), diarree (12,9%) en bovensteluchtweginfectie (11,9%).

Ernstige bijwerkingen van rash zijn gemeld bij 3 (1,5%) patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor vergeleken met 1 (0,5%) voor placebo.



## Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft bijwerkingen weer die zijn waargenomen met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor en ivacaftor in monotherapie. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Tabel 3: Bijwerkingen</b>		
<b>MedDRA-systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Bovensteluchtweginfectie*, nasofaryngitis	Zeer vaak
	Rhinitis*, griep*	Vaak
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Hypoglykemie*	Vaak
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn*, duizeligheid*	Zeer vaak
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening	Vaak
	Oorcongestie	Soms
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Orofaryngeale pijn, neusverstopping*	Zeer vaak
	Rinorroe*, bijholteverstopping, farynx-erytheem, abnormale ademhaling*	Vaak
	Piepen*	Soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Diarree*, abdominale pijn*	Zeer vaak
	Nausea, bovenbuikpijn*, flatulentie*	Vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Transaminaseverhogingen	Zeer vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd*, aspartaataminotransferase verhoogd*	Vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Rash*	Zeer vaak
	Acne*, pruritus*	Vaak
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Borstgezwel	Vaak
	Borstontsteking, gynaecomastie, tepelaandoening, tepelpijn	Soms
<b>Onderzoeken</b>	Bacteriën in sputum	Zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd*	Vaak
	Bloeddruk verhoogd*	Soms

\*Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor.

Veiligheidsgegevens van de volgende onderzoeken kwamen overeen met de veiligheidsgegevens die zijn waargenomen in onderzoek 445-102.

- Een 4 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actief controlemiddel bij 107 patiënten (onderzoek 445-103).
- Een 96 weken durend, open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (onderzoek 445-105) voor patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 en 445-103, waarbij een tussentijdse analyse werd uitgevoerd op 510 patiënten, waaronder 271 patiënten met  $\geq 48$  weken cumulatieve behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor.

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Transaminaseverhogingen*

In onderzoek 445-102 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van  $> 8$ ,  $> 5$  of  $> 3$  x de ULN respectievelijk 1,5%, 2,5% en 7,9% bij patiënten die behandeld werden met IVA/TEZ/ELX en 1,0%, 1,5% en 5,5% bij patiënten die behandeld werden met placebo. De incidentie

van bijwerkingen van transaminaseverhogingen was 10,9% bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX en 4,0% bij patiënten die placebo kregen. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX staakte de behandeling als gevolg van verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.4).

#### *Voorvallen van rash*

In onderzoek 445-102 was de incidentie van voorvallen van rash (bijv. rash, rash pruritus) 10,9% bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX en 6,5% bij patiënten behandeld met placebo. De voorvallen van rash waren over het algemeen licht tot matig ernstig. De incidentie van voorvallen van rash volgens geslacht van de patiënt was 5,8% bij mannen en 16,3% bij vrouwen bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX en 4,8% bij mannen en 8,3% bij vrouwen bij patiënten behandeld met placebo. Bij patiënten die behandeld werden met IVA/TEZ/ELX was de incidentie van voorvallen van rash 20,5% bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruikten en 13,6% bij vrouwen die geen hormonale anticonceptiva gebruikten (zie rubriek 4.4).

#### *Verhoogde creatinefosfokinase*

In onderzoek 445-102 was de incidentie van maximale creatinefosfokinase  $> 5 \times$  de ULN 10,4% bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX en 5,0% bij patiënten behandeld met placebo. De waargenomen verhogingen van creatinefosfokinase waren over het algemeen tijdelijk van aard en asymptomatisch, en vele werden voorafgegaan door lichamelijke inspanningen. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX staakte de behandeling als gevolg van verhoogde creatinefosfokinase.

#### *Verhoogde bloeddruk*

In onderzoek 445-102 bedroeg de maximale stijging vanaf de uitgangssituatie voor gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 3,5 mmHg en 1,9 mmHg voor patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX (uitgangssituatie: 113 mmHg systolisch en 69 mmHg diastolisch) en respectievelijk 0,9 mmHg en 0,5 mmHg voor patiënten behandeld met placebo (uitgangssituatie: 114 mmHg systolisch en 70 mmHg diastolisch).

Het percentage patiënten die een systolische bloeddruk  $> 140$  mmHg of diastolische bloeddruk  $> 90$  mmHg hadden bij ten minste twee metingen bedroeg respectievelijk 5,0% en 3,0% bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX, vergeleken met respectievelijk 3,5% en 3,5% bij patiënten behandeld met placebo.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens van IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor zijn beoordeeld bij 72 patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij adolescenten en volwassen patiënten.

#### Andere speciale populaties

Met uitzondering van de verschillen in geslacht voor rash was het veiligheidsprofiel van IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor over het algemeen vergelijkbaar met dat van alle subgroepen van patiënten, met inbegrip van de analyse volgens leeftijd, procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in één seconde (ppFEV<sub>1</sub>) in de uitgangssituatie en geografisch gebied.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor overdosering met IVA/TEZ/ELX. De behandeling van overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere respiratoire middelen, ATC-code: R07AX32

#### Werkingsmechanisme

Elexacaftor en tezacaftor zijn selectieve CFTR-correctoren die binden aan verschillende locaties op het CFTR-eiwit en een aanvullend effect hebben bij het bevorderen van de cellulaire verwerking en het transport van *F508del*-CFTR waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd, toeneemt vergeleken met een van beide moleculen alleen. Ivacaftor versterkt de *channel-open probability* (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak.

Het gecombineerde effect van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor is een verhoogde hoeveelheid en werking van *F508del*-CFTR aan het celoppervlak, wat leidt tot een toegenomen activiteit van CFTR, zoals gemeten met door CFTR gemedieerd chloridetransport. Voor wat de MF-CFTR-variant betreft, is het niet duidelijk of en in welke mate de combinatie van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor ook de hoeveelheid gemuteerde MF-CFTR-variant aan het celoppervlak doet toenemen en de *channel-open probability* (of 'gating') ervan versterkt.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Effecten op zweetchloride*

In onderzoek 445-102 (patiënten met een *F508del*-mutatie op één allel en een mutatie op het tweede allel die ofwel geen productie van een CFTR-eiwit voorspelt, ofwel een CFTR-eiwit dat niet reageert op ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor *in vitro*) is in week 4 een afname van zweetchloride vanaf de uitgangssituatie waargenomen die werd gehandhaafd gedurende de hele behandelingsperiode van 24 weken. Het behandelingsverschil tussen IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor en placebo voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was -41,8 mmol/l (95%-BI: -44,4; -39,3;  $P < 0,0001$ ).

In onderzoek 445-103 (patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie) was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie in week 4 tussen IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor -45,1 mmol/l (95%-BI: -50,1; -40,1;  $P < 0,0001$ ).

##### *Cardiovasculaire effecten*

##### Effect op het QT-interval

Bij doses tot 2 maal de maximale aanbevolen dosis elexacaftor en 3 maal de maximale aanbevolen dosis tezacaftor en ivacaftor was er bij gezonde proefpersonen geen sprake van enige klinisch relevante verlenging van het QT/QTc-interval.

##### Hartslag

In onderzoek 445-102 zijn bij patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX gemiddelde dalingen van de hartslag met 3,7 tot 5,8 hartslagen per minuut (hpm) ten opzichte van de uitgangssituatie (76 hpm) waargenomen.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor bij patiënten met CF werd aangetoond in twee fase 3-onderzoeken. Onderzoek 445-102 was een onderzoek bij patiënten die één *F508del*-mutatie en daarnaast nog een minimale functie-mutatie (MF-mutatie) hadden. Een MF-mutatie is gedefinieerd als een mutatie die ertoe leidt dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt (bijv. klasse I-mutatie) of dat er een CFTR-eiwit wordt aangemaakt dat niet functioneel is als chloridetransporteiwit en dat waarschijnlijk niet reageert op andere CFTR-modulatoren (TEZ, IVA of TEZ/IVA). Onderzoek 445-103 was een onderzoek bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie. Niet alle CF-genotypes zijn klinisch beoordeeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor; tot op heden zijn er alleen klinische gegevens voor F/MF- en F/F-genotypes.

Onderzoek 445-102 was een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die een *F508del*-mutatie op één allel hadden en een MF-mutatie op het tweede allel. Patiënten met CF die in aanmerking kwamen voor dit onderzoek moesten klasse I-mutaties hebben die voorspellend waren voor geen aanmaak van CFTR-eiwit (waaronder *nonsense*-mutaties, *canonical splice*-mutaties en insertie-/deletie-frameshiftmutaties, zowel kleine ( $\leq 3$  nucleotiden) als niet-kleine ( $> 3$  nucleotiden)), evenals *missense*-mutaties waardoor CFTR-eiwit wordt aangemaakt dat niet functioneel is als chloridetransporteiwit en niet reageert op ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor *in vitro*. De meest frequente allelen met minimale functie die werden beoordeeld in het onderzoek waren *G542X*, *W1282X*, *R553X* en *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A* en *1898+1G→A*; *3659delC* en *394delTT*; *CFTRdele2,3*; en *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P* en *R560T*. Niet alle genotypes werden beoordeeld in het onderzoek. In totaal werden 403 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 26,2 jaar) gerandomiseerd en kregen ze IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor of placebo toegediend. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV<sub>1</sub> tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie bedroeg 61,4% (bereik: 32,3%; 97,1%).

Onderzoek 445-103 was een 4 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actief controlemiddel bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie. In totaal kregen 107 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 28,4 jaar) een schema met tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) gedurende een open-label inlooperperiode van 4 weken, waarna ze gerandomiseerd werden en IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor of tezacaftor/ivacaftor toegediend kregen gedurende een dubbelblinde behandelingsperiode van 4 weken. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV<sub>1</sub> tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie na de inlooperperiode met tezacaftor/ivacaftor bedroeg 60,9% (bereik: 35,0%; 89,0%).

De patiënten in onderzoek 445-102 en 445-103 gingen door met hun behandelingen voor CF (bijv. bronchodilatantia, antibiotica via inhalatie, dornase alfa en hypertone zoutoplossing), maar stopten met voorafgaande behandelingen met een CFTR-modulator. De patiënten hadden een bevestigde diagnose van CF.

Patiënten die een longinfectie hadden met organismen die in verband zijn gebracht met een snellere verslechtering van de pulmonale status, zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, of die bij de screening een afwijkende leverfunctietest hadden (ALAT, ASAT, alkalische fosfatase of gammaglutamyltransferase  $\geq 3$  x ULN, of totaalbilirubine  $\geq 2$  x ULN), werden uitgesloten van deelname. Patiënten in onderzoek 445-102 en 445-103 kwamen in aanmerking voor een overstap naar een 96 weken durend open-label extensieonderzoek.

### *Onderzoek 445-102*

In onderzoek 445-102 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. In vergelijking met placebo leidde een behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> van 14,3 procentpunten (95%-BI: 12,7; 15,8;  $P < 0,0001$ ) (Tabel 4). De gemiddelde verbetering in ppFEV<sub>1</sub> werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 en bleef aanhouden gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. De verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden waargenomen los van leeftijd, ppFEV<sub>1</sub> in de uitgangssituatie, geslacht en geografisch gebied.

In totaal hadden 18 patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor kregen een ppFEV<sub>1</sub> < 40 procentpunten in de uitgangssituatie. De veiligheid en werkzaamheid in deze subgroep kwam overeen met die zijn waargenomen bij de totale populatie. Het gemiddelde behandelingsverschil tussen patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor en patiënten behandeld met placebo voor absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> tot en met week 24 in deze subgroep bedroeg 18,4 procentpunten (95%-BI: 11,5; 25,3).

Zie Tabel 4 voor een samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten.

<b>Tabel 4: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)</b>			
<b>Analyse</b>	<b>Statistiek</b>	<b>Placebo N=203</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor N=200</b>
<b>Primaire</b>			
Uitgangswaarde ppFEV <sub>1</sub> (procentpunten)	Gemiddelde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute verandering in ppFEV <sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -0,4 (0,5)	14,3 (12,7; 15,8) <i>P</i> <0,0001 13,9 (0,6)
<b>Belangrijkste secundaire</b>			
Absolute verandering in ppFEV <sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie in week 4 (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -0,2 (0,6)	13,7 (12,0; 15,3) <i>P</i> <0,0001 13,5 (0,6)
Aantal pulmonale exacerbaties vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 <sup>‡</sup>	Aantal voorvallen (voorvalpercentage per jaar <sup>††</sup> ) Percentageverhouding (95-BI) <i>P</i> -waarde	113 (0,98) NVT NVT	41 (0,37) 0,37 (0,25; 0,55) <i>P</i> <0,0001
Uitgangswaarde zweetchloride (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	102,9 (9,8)	102,3 (11,9)
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (mmol/l)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -0,4 (0,9)	-41,8 (-44,4; -39,3) <i>P</i> <0,0001 -42,2 (0,9)
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie in week 4 (mmol/l)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,1 (1,0)	-41,2 (-44,0; -38,5) <i>P</i> <0,0001 -41,2 (1,0)
Uitgangswaarde herziene CF- vragenlijst (CFQ-R) respiratoire domeinscore (punten)	Gemiddelde (SD)	70,0 (17,8)	68,3 (16,9)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (punten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -2,7 (1,0)	20,2 (17,5; 23,0) <i>P</i> <0,0001 17,5 (1,0)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie in week 4 (punten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -1,9 (1,1)	20,1 (16,9; 23,2) <i>P</i> <0,0001 18,1 (1,1)
Uitgangswaarde BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Gemiddelde (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

<b>Tabel 4: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)</b>			
Analyse	Statistiek	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor N=200
Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie in week 24 (kg/m <sup>2</sup> )	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) P<0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV<sub>1</sub>: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BI: betrouwbaarheidsinterval; SD: standaardafwijking; SE: standaardfout; NVT: niet van toepassing; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst; BMI: body mass index.</p> <p>‡ Een pulmonale exacerbatie is gedefinieerd als een verandering in antibioticabehandeling (intraveneus, inhalatie of oraal) als gevolg van 4 of meer van 12 vooraf gespecificeerde sinopulmonale klachten/verschijnselen.</p> <p>†† Geschat percentage voorvallen per jaar berekend op basis van 48 weken per jaar.</p>			

### Onderzoek 445-103

In onderzoek 445-103 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV<sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie in week 4 van de dubbelblinde behandelingsperiode. Behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor vergeleken met het schema met tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV<sub>1</sub> van 10,0 procentpunten (95%-BI: 7,4; 12,6; P< 0,0001) (Tabel 5). Verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub> werden waargenomen los van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van ppFEV<sub>1</sub> en geografisch gebied.

Zie Tabel 5 voor een samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten in de hele onderzoekspopulatie.

In een post-hoc analyse van patiënten met (N=66) en zonder (N=41) recent gebruik van een CFTR-modulator werd een verbetering in ppFEV<sub>1</sub> van respectievelijk 7,8 procentpunten (95%-BI: 4,8; 10,8) en 13,2 procentpunten (95%-BI: 8,5; 17,9) waargenomen.

<b>Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-103)</b>			
Analyse*	Statistiek	Tezacaftor/ ivacaftor <sup>#</sup> N=52	IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor N=55
<b>Primaire</b>			
Uitgangswaarde ppFEV <sub>1</sub> (procentpunten)	Gemiddelde (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Gemiddelde absolute verandering in ppFEV <sub>1</sub> vanaf de uitgangssituatie in week 4 (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) P<0,0001 10,4 (0,9)
<b>Belangrijkste secundaire</b>			
Uitgangswaarde zweetchloride (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
Gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie in week 4 (mmol/l)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) P<0,0001 -43,4 (1,7)
Uitgangswaarde herziene CF-vragenlijst (CFQ-R) respiratoire domeinscore (punten)	Gemiddelde (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

<b>Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-103)</b>			
<b>Analyse*</b>	<b>Statistiek</b>	<b>Tezacaftor/ ivacaftor<sup>#</sup> N=52</b>	<b>IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor N=55</b>
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie in week 4 (punten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT -1,4 (2,0)	17,4 (11,8; 23,0) <i>P</i> <0,0001 16,0 (2,0)
ppFEV <sub>1</sub> : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BI: betrouwbaarheidsinterval; SD: standaardafwijking; SE: standaardfout; NVT: niet van toepassing; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst. * De uitgangswaarde voor de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten wordt gedefinieerd als het einde van de 4 weken durende inlooperperiode van tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor. # Schema met tezacaftor/ivacaftor en ivacaftor			

### Onderzoek 445-105

Een lopend, open-label extensieonderzoek van 96 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor wordt uitgevoerd bij patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 en 445-103. In dit open-label extensieonderzoek kregen alle patiënten IVA/TEZ/ELX. Voor patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 (N=400) en 445-103 (N=107) werd een tussentijdse werkzaamheidsanalyse uitgevoerd wanneer ze het bezoek van week 24 van onderzoek 445-105 hadden voltooid.

Patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie die IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor kregen in onderzoek 445-103, en dezelfde behandeling voortzetten in onderzoek 445-105, vertoonden verbeteringen in ppFEV<sub>1</sub>, de score van CFQ-R respiratoire domein en zweetchloride tot en met 28 weken cumulatieve behandeling (d.w.z. tot en met week 24 in onderzoek 445-105) die werden gehandhaafd. De uitkomsten van het jaarlijkse percentage voorvallen van pulmonale exacerbaties tot en met 28 weken cumulatieve behandeling (d.w.z. tot en met week 24 in onderzoek 445-105), en BMI en BMI-z-score na 28 weken cumulatieve behandeling (week 24 in onderzoek 445-105) stemden overeen met die zijn waargenomen bij patiënten met de in onderzoek 445-102 bestudeerde genotypes.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor is vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met CF. Na het instellen van een eenmaaldaagse dosis elexacaftor en tezacaftor en een tweemaaldaagse dosis ivacaftor bereiken de plasmaconcentraties van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor *steady state* binnen ongeveer 7 dagen voor elexacaftor, binnen 8 dagen voor tezacaftor en binnen 3-5 dagen voor ivacaftor. Na toediening van IVA/TEZ/ELX tot *steady state* bedraagt de accumulatieverhouding ongeveer 3,6 voor elexacaftor, 2,8 voor tezacaftor en 4,7 voor ivacaftor. De belangrijkste farmacokinetische parameters voor elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor bij *steady state* bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder zijn weergegeven in Tabel 6.

<b>Tabel 6: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor bij steady state bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder</b>			
	<b>Werkzame stof</b>	<b>C<sub>max</sub> (mcg/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24u</sub> of AUC<sub>0-12u</sub> (mcg·u/ml)*</b>
<b>Ivacaftor 150 mg elke 12 uur/tezacaftor 100 mg en elexacaftor 200 mg eenmaal daags</b>	Elexacaftor	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	Tezacaftor	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	Ivacaftor	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
*AUC <sub>0-24u</sub> voor elexacaftor en tezacaftor en AUC <sub>0-12u</sub> voor ivacaftor SD: standaardafwijking; C <sub>max</sub> : maximale concentratie waargenomen; AUC: oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve.			

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van elexacaftor bij orale toediening in gevoede toestand bedraagt ongeveer 80%. Elexacaftor wordt geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale concentratie (t<sub>max</sub>) van ongeveer 6 uur (4 tot 12 uur), terwijl de mediane (bereik) t<sub>max</sub> van tezacaftor en ivacaftor respectievelijk ongeveer 3 uur (2 tot 4 uur) en 4 uur (3 tot 6 uur) is.

De blootstelling aan elexacaftor (AUC) verhoogt met ongeveer 1,9 tot 2,5 maal bij toediening met een matig vetbevattende maaltijd ten opzichte van nuchtere toestand. De blootstelling aan ivacaftor vertoont een ongeveer 2,5- tot 4-voudige verhoging bij toediening met vetbevattende maaltijden ten opzichte van nuchtere toestand, terwijl voedsel geen effect heeft op de blootstelling aan tezacaftor.

### Distributie

Elexacaftor wordt voor > 99% gebonden aan plasma-eiwitten en tezacaftor voor ongeveer 99%, in beide gevallen voornamelijk albumine. Ivacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine, en ook aan alfa 1-zuurglycoproteïne en humaan gammaglobuline. Na orale toediening van IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor bedroeg het gemiddelde (±SD) schijnbaar distributievolume van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor respectievelijk 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) en 293 l (89,8). Elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor verdelen zich niet bij voorkeur in humane rode bloedcellen.

### Biotransformatie

Elexacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens, voornamelijk door CYP3A4/5. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 200 mg <sup>14</sup>C-elexacaftor bij gezonde mannelijke proefpersonen was M23-ELX de enige belangrijkste circulerende metaboliet. De werkzaamheid van M23-ELX is vergelijkbaar met die van elexacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd.

Tezacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens, voornamelijk door CYP3A4/5. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg <sup>14</sup>C-tezacaftor bij gezonde mannelijke proefpersonen waren M1-TEZ, M2-TEZ en M5-TEZ de 3 belangrijkste circulerende metabolieten van tezacaftor bij de mens. De werkzaamheid van M1-TEZ is vergelijkbaar met die van tezacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M2-TEZ is veel minder farmacologisch actief dan tezacaftor of M1-TEZ, en M5-TEZ wordt niet als farmacologisch actief beschouwd. Een andere minder belangrijke circulerende metaboliet, M3-TEZ, wordt gevormd door directe glucuronidering van tezacaftor.

Ivacaftor wordt ook uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat ivacaftor voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5. M1-IVA en M6-IVA zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1-IVA heeft ongeveer een zesde van de werkzaamheid van ivacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M6-IVA wordt niet als farmacologisch actief beschouwd.

Het effect van het heterozygote genotype CYP3A4\*22 op de blootstelling aan tezacaftor, ivacaftor en elexacaftor komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer. Dit is niet klinisch relevant. Er wordt geen dosisaanpassing van tezacaftor,



ivacaftor of elexacaftor nodig geacht. De verwachting is dat het effect op patiënten met een homozygoot genotype CYP3A4\*22 sterker is. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar voor die patiënten.

### Eliminatie

Na meervoudige dosering in gevoede toestand bedroegen de gemiddelde ( $\pm$ SD) schijnbare klaringswaarden van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor bij *steady state* respectievelijk 1,18 (0,29) l/u, 0,79 (0,10) l/u en 10,2 (3,13) l/u. De gemiddelde (SD) terminale halfwaardetijd van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedraagt respectievelijk ongeveer 24,7 (4,87) uur, 60,3 (15,7) uur en 13,1 (2,98) uur. De gemiddelde (SD) effectieve halfwaardetijd van tezacaftor na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bedraagt 11,9 (3,79) uur.

Na orale toediening van  $^{14}$ C-elexacaftor alleen werd het grootste deel van elexacaftor (87,3%) in de feces uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten.

Na orale toediening van  $^{14}$ C-tezacaftor alleen werd het grootste deel van de dosis (72%) in de feces uitgescheiden (onveranderd of als M2-TEZ) en ongeveer 14% werd in de urine teruggevonden (voornamelijk als M2-TEZ), zodat over het geheel genomen gemiddeld 86% werd teruggevonden tot 26 dagen na de toediening.

Na orale toediening van  $^{14}$ C-ivacaftor alleen werd ivacaftor grotendeels (87,8%) in de feces uitgescheiden na metabole omzetting.

Elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor werden in verwaarloosbare mate als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden.

### Leverfunctiestoornis

Elexacaftor alleen of in combinatie met tezacaftor en ivacaftor is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10-15). Na meervoudige doses van elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor gedurende 10 dagen was er bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) sprake van een ongeveer 25% hogere AUC en een 12% hogere  $C_{\max}$  voor elexacaftor, een 73% hogere AUC en een 70% hogere  $C_{\max}$  voor M23-ELX, een 20% hogere AUC maar een vergelijkbare  $C_{\max}$  voor tezacaftor, een 22% lagere AUC en een 20% lagere  $C_{\max}$  voor M1-TEZ en een 1,5 maal hogere AUC en een 10% hogere  $C_{\max}$  voor ivacaftor vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. Het effect van een matige leverfunctiestoornis op de totale blootstelling (op basis van de som van de waarden van elexacaftor en de metaboliet M23-ELX) was een 36% hogere AUC en een 24% hogere  $C_{\max}$  vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

#### *Tezacaftor en ivacaftor*

Na meervoudige doses tezacaftor en ivacaftor gedurende 10 dagen was er bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis sprake van een ongeveer 36% hogere AUC en een 10% hogere  $C_{\max}$  voor tezacaftor, en een 1,5 maal hogere AUC maar een vergelijkbare  $C_{\max}$  voor ivacaftor vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

#### *Ivacaftor*

In een onderzoek met ivacaftor alleen hadden proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis een vergelijkbare  $C_{\max}$  voor ivacaftor, maar een ongeveer 2,0 maal hogere  $AUC_{0-\infty}$  vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

## Nierfunctiestoornis

Elexacaftor alleen of in combinatie met tezacaftor en ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 30 ml/min) of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

In onderzoeken naar de farmacokinetiek bij de mens met elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor werden elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor in geringe mate uitgescheiden in de urine (respectievelijk slechts 0,23%, 13,7% [0,79% als onveranderd geneesmiddel] en 6,6% van de totale radioactiviteit).

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan elexacaftor bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (N=75, eGFR 60 tot minder dan 90 ml/min) vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie (N=341, eGFR 90 ml/min of hoger).

Een farmacokinetische populatieanalyse die is uitgevoerd bij 817 patiënten die tezacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor toegediend kregen in fase 2- of fase 3-onderzoeken toonde aan dat een lichte nierfunctiestoornis (N=172; eGFR 60 tot minder dan 90 ml/min) en een matige nierfunctiestoornis (N=8; eGFR 30 tot minder dan 60 ml/min) geen significante invloed had op de klaring van tezacaftor.

## Geslacht

De farmacokinetische parameters van elexacaftor (244 mannen ten opzichte van 174 vrouwen) tezacaftor en ivacaftor zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

## Ras

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan elexacaftor bij blanken (N=373) en niet-blanken (N=45). De niet-blanke rassen bestonden uit 30 zwarten of Afrikaans-Amerikanen, 1 met een meervoudige achtergrond van ras en 14 met een andere etnische achtergrond (niet Aziatisch).

Zeer beperkte farmacokinetische gegevens tonen aan dat de blootstelling aan tezacaftor vergelijkbaar is bij blanken (N=652) en niet-blanken (N=8). De niet-blanke rassen bestonden uit 5 zwarten of Afrikaans-Amerikanen en 3 inlandse Hawaïanen of bewoners van een ander eiland in de Stille Oceaan.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van ivacaftor bij blanken (N=379) en niet-blanken (N=29). De niet-blanke rassen bestonden uit 27 Afrikaans-Amerikanen en 2 Aziaten.

## Ouderen

In klinische onderzoeken naar IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor werd geen enkele patiënt ouder dan 59 jaar opgenomen om te bepalen of de respons bij deze patiënten verschilt van die bij jongere volwassenen.

## Pediatrische patiënten

De blootstelling aan elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor die is waargenomen in fase 3-onderzoeken, zoals bepaald met een farmacokinetische populatieanalyse, wordt volgens leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 7. De blootstelling aan elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor bij patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar is vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten.

<b>Tabel 7. Gemiddelde (SD) blootstelling aan elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor volgens leeftijdsgroep</b>				
<b>Leeftijdsgroep</b>	<b>Dosis</b>	<b>Elexacaftor AUC<sub>0-24u,SS</sub> (mcg·u/ml)</b>	<b>Tezacaftor AUC<sub>0-24u,SS</sub> (mcg·u/ml)</b>	<b>Ivacaftor AUC<sub>0-12u,SS</sub> (mcg·u/ml)</b>
Adolescente patiënten (12 tot 18 jaar) (N=72)	ivacaftor 150 mg iedere 12 uur/tezacaftor 100 mg eenmaal daags/elexacaftor 200 mg eenmaal daags	147 (36,8)	88,8 (21,8)	10,6 (3,35)
Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) (N=179)		168 (49,9)	89,5 (23,7)	12,1 (4,17)

SD: standaardafwijking; AUC<sub>ss</sub>: oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij *steady state*.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

#### Elexacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit. De beoordeling van het carcinogeen potentieel van elexacaftor wordt op dit moment uitgevoerd.

#### *Vruchtbaarheid en zwangerschap*

De 'No Observed Adverse Effect Level' (NOAEL) voor vruchtbaarheidsbevindingen was 55 mg/kg/dag (2 maal de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD) op basis van de som van de AUC van elexacaftor en de metaboliet ervan) bij mannelijke ratten en 25 mg/kg/dag (4 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van elexacaftor en de metaboliet ervan) bij vrouwelijke ratten. Bij ratten worden bij doses hoger dan de maximale verdraagbare dosis (MTD) degeneratie en atrofie van de tubuli seminiferi in verband gebracht met oligospermie/aspermie en cellulair débris in de epididymides. In de testes van honden was er sprake van minimale of lichte, bilaterale degeneratie/atrofie van de tubuli seminiferi bij mannetjes die 14 mg/kg/dag elexacaftor (14 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van elexacaftor en de metaboliet ervan) toegediend kregen die niet verdween tijdens de herstelperiode, hoewel het geen verdere gevolgen had. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Elexacaftor was niet teratogeen bij ratten bij 40 mg/kg/dag of bij konijnen bij 125 mg/kg/dag (respectievelijk ongeveer 9 en 4 maal de MRHD op basis van de som van de AUC van elexacaftor en de metabolieten ervan [voor ratten] en de AUC van elexacaftor [voor konijnen]), waarbij de bevindingen voor de ontwikkeling beperkt zijn tot een lager gemiddeld foetaal lichaamsgewicht bij  $\geq 25$  mg/kg/dag.

Bij drachtige ratten werd overdracht van elexacaftor via de placenta waargenomen.

#### Tezacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij drachtige ratten werd overdracht van tezacaftor via de placenta waargenomen.

#### Ivacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

#### *Vruchtbaarheid en zwangerschap*

De NOAEL voor vruchtbaarheidsbevindingen was 100 mg/kg/dag (5 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van ivacaftor en de metabolieten ervan) bij mannelijke ratten en 100 mg/kg/dag

(3 maal de MRHD op basis van de som van de AUC van ivacaftor en de metaboliet ervan) bij vrouwelijke ratten.

In het pre- en postnataal onderzoek veroorzaakte ivacaftor een daling in de overlevings- en lactatie-index evenals een verlaging van het lichaamsgewicht van de jongen. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 3 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan bij volwassen mensen met de MRHD. Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van ivacaftor via de placenta waargenomen.

#### *Jonge dieren*

Bij jonge ratten die werden gedoseerd vanaf dag 7 tot en met dag 35 na de geboorte werden bevindingen van cataract waargenomen bij blootstellingsniveaus aan ivacaftor van 0,21 maal de MRHD op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan. Deze bevinding is niet waargenomen bij foetussen van vrouwelijke ratten die behandeld werden met ivacaftor van dag 7 tot dag 17 van de dracht, bij rattenjongen die werden blootgesteld aan ivacaftor via de inname van moedermelk tot dag 20 na de geboorte, bij ratten van 7 weken oud noch bij honden van 3,5 - 5 maanden oud die met ivacaftor werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend.

#### Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met combinatietherapie bij ratten en honden waarbij elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor gelijktijdig werden toegediend ter beoordeling van de kans op additieve en/of synergistische toxiciteit duidde niet op onverwachte toxiciteiten of interacties. De kans op synergistische toxiciteit op de voortplanting bij mannetjes is niet beoordeeld.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hypromellose (E464)  
Hypromellose-acetaatsuccinaat  
Natriumlaurilsulfaat (E487)  
Croscarmellose-natrium (E468)  
Microkristallijne cellulose (E460(i))  
Magnesiumstearaat (E470b)

#### Filmomhulling tablet

Hypromellose (E464)  
Hydroxypropylcellulose (E463)  
Titaandioxide (E171)  
Talk (E553b)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakking van PCTFE (polychloortrifluorethyleen)/PVC (polyvinylchloride) afgesloten met aluminiumfolie met een papierlaag.

Verpakkingsgrootte van 56 tabletten (4 blisterkaarten, elk met 14 tabletten).

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Ierland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1468/001

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 augustus 2020

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Ierland

Almac Pharma Services Ltd.  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

56 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

U kunt met de inname van Kaftrio starten op elke dag van de week.

Open

Schuif het flapje hieronder om te sluiten

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1468/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Kaftrio

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERKAART**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke tablet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

U kunt met de inname van Kafrio starten op elke dag van de week.

ma di woe don vrij zat zon

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Ierland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1468/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERFOLIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg tabletten  
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Vertex

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten** ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Kaftrio en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Kaftrio en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

**Kaftrio bevat drie werkzame stoffen:** ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor. Het geneesmiddel helpt longcellen beter te werken bij sommige patiënten met cystische fibrose. Cystische fibrose is een erfelijke aandoening waarbij de longen en het spijsverteringsstelsel verstopt kunnen raken met dik, kleverig slijm.

Kaftrio, ingenomen met ivacaftor, is voor **patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose, die bepaalde genetische mutaties hebben**. Dit kunnen twee *F508del*-mutaties zijn, of een *F508del*-mutatie en daarnaast nog een mutatie die ‘minimale functie-mutatie’ wordt genoemd. Een minimale functie-mutatie is gedefinieerd als een mutatie die ertoe leidt dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt of dat er een CFTR-eiwit wordt aangemaakt dat niet werkt en dat waarschijnlijk niet reageert op behandelingen met andere CFTR-modulators (ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor). Kaftrio is bedoeld als langdurige behandeling.

Kaftrio werkt op een eiwit genaamd CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Dit eiwit is beschadigd bij sommige mensen met cystische fibrose, als ze een mutatie in het *CFTR*-gen hebben.

**Kaftrio wordt doorgaans gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel**, ivacaftor. Ivacaftor zorgt ervoor dat het eiwit beter werkt, terwijl tezacaftor en elexacaftor de hoeveelheid van het eiwit aan het celoppervlak verhogen.

Kaftrio (gebruikt in combinatie met ivacaftor) helpt uw ademhaling door uw longfunctie te verbeteren. U kunt ook merken dat u niet zo vaak ziek wordt of dat u gemakkelijker aankomt in gewicht.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- **U bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

**Neem contact op met uw arts** en neem de tabletten niet in, als dit van toepassing is op u.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Neem contact op met uw arts als u leverproblemen heeft** of in het verleden heeft gehad. Uw arts moet mogelijk uw dosis aanpassen.
- Uw arts zal een aantal **bloedonderzoeken uitvoeren om uw lever te controleren** vóór en tijdens de behandeling met Kaftrio, vooral als uw bloedonderzoeken in het verleden hoge leverenzymwaarden vertoonden. Leverenzymen in het bloed kunnen verhoogd zijn bij patiënten die Kaftrio krijgen.

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u verschijnselen van leverproblemen heeft. Deze vindt u in rubriek 4.

- **Neem contact op met uw arts als u nierproblemen heeft** of als u die in het verleden heeft gehad.
- **Neem contact op met uw arts** voordat u met de behandeling met Kaftrio start als u een **orgaantransplantatie** heeft ondergaan.
- **Neem contact op met uw arts** als u een hormonaal voorbehoedsmiddel gebruikt – bijvoorbeeld vrouwen die de pil gebruiken. Als u tijdens het gebruik van Kaftrio ook een hormonaal voorbehoedsmiddel gebruikt is er mogelijk een grotere kans dat u huiduitslag krijgt.
- **Uw arts kan oogonderzoeken uitvoeren** vóór en tijdens de behandeling met Kaftrio. vertroebeling van de ooglenzen (cataract) zonder enig effect op het gezichtsvermogen is voorgekomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die deze behandeling kregen.

### Kinderen jonger dan 12 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar, omdat niet bekend is of Kaftrio veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kaftrio nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Kaftrio werkt of kunnen leiden tot een grotere kans op bijwerkingen. Vertel het in het bijzonder aan uw arts als u een van de geneesmiddelen hieronder gebruikt. Uw arts kan de dosis van een van de geneesmiddelen veranderen als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

- **Antischimmelmiddelen** (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties), zoals fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol.
- **Antibiotica** (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties), zoals claritromycine, erytromycine, rifampicine, rifabutine en telitromycine.
- **Geneesmiddelen tegen epilepsie** (gebruikt voor de behandeling van epileptische aanvallen of stuipen), zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- **Kruidengeneesmiddelen**, zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressiva** (gebruikt na een orgaantransplantatie), zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus.
- **Hartglycosiden** (gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen), zoals digoxine.
- **Antistollingsmiddelen** (gebruikt om bloedstolsels te voorkomen), zoals warfarine.
- **Geneesmiddelen voor diabetes**, zoals glicemipiride, glipizide, glyburide, nateglinide en repaglinide.
- **Geneesmiddelen die het cholesterolgehalte in het bloed verlagen**, zoals pitavastatine en rosuvastatine.
- **Geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen.** Hiertoe behoort verapamil.

### Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd tijdens de behandeling eten of drinken waar grapefruit in zit. Grapefruit zorgt ervoor dat er een grotere hoeveelheid Kafrio in uw lichaam aanwezig is. Hierdoor kunnen de bijwerkingen van Kafrio erger zijn.

### Zwangerschap en borstvoeding

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
  - **Zwangerschap:** Het kan beter zijn om het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden tijdens de zwangerschap. Uw arts zal u helpen beslissen wat het beste is voor u en uw kind.
  - **Borstvoeding:** Het is niet bekend of ivacaftor, tezacaftor of elexacaftor in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal het voordeel van borstvoeding voor uw baby en het voordeel van de behandeling voor u tegen elkaar afwegen om u te helpen een beslissing te nemen over eventuele stopzetting van de borstvoeding of stopzetting van de behandeling.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kafrio kan u duizelig maken. Als u zich duizelig voelt, bestuur dan geen voertuig of fiets en gebruik geen machines tenzij u geen last ondervindt.

### Kafrio bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## 3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### Aanbevolen dosering voor patiënten van 12 jaar en ouder

Kafrio wordt doorgaans in combinatie met ivacaftor ingenomen.

- 's Ochtends neemt u twee Kafrio-tabletten in. Deze hebben de opdruk 'T100'.
- 's Avonds neemt u één ivacaftor 150 mg tablet in.

Neem de tabletten 's ochtends en 's avonds in met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

De tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik (via de mond).

**Neem zowel de Kaftrio-tabletten als de ivacaftor-tabletten met vetbevattend voedsel in.** Dit zijn bijvoorbeeld maaltijden of snacks die met boter of oliën zijn bereid of die eieren bevatten. Andere vetbevattende voedingsmiddelen zijn:

- Kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk, yoghurt, chocolade
- Vlees, vette vis
- Avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- Noten, vetbevattende voedzame repen of drank

Vermijd voedingsmiddelen en drank die grapefruit bevatten terwijl u Kaftrio gebruikt. Zie *Waarop moet u letten met eten en drinken?* in rubriek 2 voor meer informatie.

**Slik de tabletten in hun geheel door.** U mag de tabletten vóór het doorslikken niet kauwen, fijnmaken of breken.

Ga door met het gebruik van al uw andere geneesmiddelen, tenzij uw arts u opdraagt om daarmee te stoppen.

**Als u leverproblemen heeft,** ofwel matig, ofwel ernstig, kan uw arts de dosis van uw tabletten verlagen of beslissen om de behandeling met Kaftrio stop te zetten. Zie ook *Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?* in rubriek 2.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

**Neem contact op met uw arts of apotheker** voor advies. Neem uw geneesmiddel en deze bijsluiter, indien mogelijk, met u mee. U kunt bijwerkingen krijgen, waaronder de bijwerkingen die in rubriek 4 hieronder worden vermeld.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis bent vergeten, moet u nagaan hoelang geleden het is sinds de dosis die u bent vergeten.

- **Als er minder dan 6 uur** verstreken is sinds u een dosis bent vergeten, ofwel 's ochtends, ofwel 's avonds, neem de vergeten tablet of tabletten dan zo snel mogelijk in. Ga daarna verder met uw normale schema.
- **Als er meer dan 6 uur** verstreken is:
  - **Als u een ochtenddosis** Kaftrio **bent vergeten**, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem de avonddosis ivacaftor niet in. Neem de volgende ochtenddosis op het gebruikelijke tijdstip in.
  - **Als u een avonddosis** ivacaftor **bent vergeten**, neem de vergeten dosis dan niet in. Wacht tot de volgende dag en neem de ochtenddosis Kaftrio-tabletten op het gebruikelijke tijdstip in.

**Neem geen** dubbele dosis om vergeten tabletten in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven innemen. Het is belangrijk om dit geneesmiddel regelmatig in te nemen. Breng geen veranderingen aan, tenzij uw arts u dit opdraagt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

## **Ernstige bijwerkingen**

### **Mogelijke tekenen van leverproblemen**

Verhoogd gehalte van leverenzymen in het bloed komt vaak voor bij patiënten met cystische fibrose.

Dit kunnen tekenen van leverproblemen zijn:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Vergeling van de huid of het wit van de ogen
- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een van deze symptomen heeft.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Huiduitslag (vaker bij vrouwen dan bij mannen)

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u huiduitslag opmerkt.

### **Andere bijwerkingen die zijn waargenomen met Kaftrio:**

**Zeer vaak voorkomend** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid)
- Keelpijn (orofaryngeale pijn)
- Neusverstopping
- Maagpijn of buikpijn
- Diarree
- Verhoogde leverenzymen (tekenen van stress op de lever)
- Veranderingen in het type bacteriën in slijm

**Vaak voorkomend** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Griep
- Abnormale ademhaling (kortademigheid of problemen met ademen)
- Lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- Loopneus
- Sinusproblemen (verstopping van de neusbijholten)
- Roodheid of pijn in de keel
- Oorproblemen: oorpijn of oorongemak, oorsuizen, ontstoken trommelvlies
- Draaierig gevoel (binnenooraandoening)
- Winderigheid (flatulentie)
- Puistjes (acne)
- Jeukende huid
- Borstgezwel
- Misselijkheid
- Verhoogd creatinefosfokinase (teken van spierafbraak) vastgesteld in bloedonderzoeken

**Soms voorkomend** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Borst- en tepelproblemen: ontsteking, pijn
- Vergroting van de borst bij mannen
- Verhogingen van de bloeddruk
- Piepende ademhaling
- Verstopte oren (oorcongestie)

### **Extra bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Bijwerkingen die bij jongeren tot 18 jaar optreden, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de omdoos en op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor. Elke filmomhulde tablet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: hypromellose (E464), hypromellose-acetaatsuccinaat, natriumlaurilsulfaat (E487), croscarmellosenatrium (E468), microkristallijne cellulose (E460(i)) en magnesiumstearaat (E470b).
  - Filmomhulling tablet: hypromellose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), talk (E553b), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).

Zie aan het einde van rubriek 2 voor belangrijke informatie over de inhoud van Kaftrio.

### Hoe ziet Kaftrio eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten zijn oranje, capsulevormige tabletten met de opdruk 'T100' aan een zijde en aan de andere zijde glad.

Kaftrio is verkrijgbaar in de verpakkingsgrootte van 56 tabletten (4 blisterkaarten, met 14 tabletten elk).

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Ierland  
Tel: +353 (0)1 761 7299

**Fabrikant**

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Ierland

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Verenigd Koninkrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarország, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:  
+353 (0) 1 761 7299

**España**

Vertex Pharmaceuticals Spain, S.L.  
Tel: + 34 91 7892800

**Ελλάδα**

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη  
Εταιρία  
Λ. Κηφισίας 62  
GR-151 25 Αθήνα  
Τηλ: +30 (211) 2120535

**Italia**

Vertex Pharmaceuticals  
(Italy) S.r.l.  
Tel: +39 0697794000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.