

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

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor, en vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 4 mg vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor, en vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 10 mg vanzacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten

Paarse, ronde tablet met aan een zijde 'V4' ingeslagen en aan de andere zijde glad (diameter van 7,35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Paarse, capsulevormige tablet met aan een zijde 'V10' ingeslagen en aan de andere zijde glad (afmetingen 15 mm × 7 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Alyftrek-tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij personen van 6 jaar en ouder die ten minste één niet-klasse I-mutatie in het 'cystic fibrosis transmembrane conductance regulator' (*CFTR*)-gen hebben (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Alyftrek dient uitsluitend te worden voorgeschreven door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de persoon met CF niet bekend is, moet een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode worden uitgevoerd om de aanwezigheid te bevestigen van ten minste één responsieve *CFTR*-mutatie op basis van klinische en/of in-vitrogegevens (door middel van een genotyperingsassay) (zie rubriek 5.1). Alyftrek dient

uitsluitend te worden gebruikt bij mensen met de diagnose CF. De diagnose CF moet worden gesteld op basis van diagnostische richtlijnen en het klinisch oordeel.

Er is een beperkt aantal mensen met CF met mutaties die niet in tabel 4 staan, die mogelijk responsief zijn voor behandeling. In deze gevallen kan behandeling worden overwogen wanneer de arts van mening is dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's, en de behandeling onder nauwlettend medisch toezicht staat. Dit geldt niet voor mensen met CF met twee klasse I-mutaties (nulmutaties: mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt), omdat deze mensen naar verwachting niet zullen reageren op behandeling met een modulator (zie rubriek 4.1, 4.4 en 5.1).

Dosering

Bij alle patiënten wordt een controle van transaminasen (ALAT en ASAT) en totaalbilirubine aanbevolen vóór aanvang van de behandeling, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van behandeling en daarna jaarlijks. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet frequentere controle overwogen worden (zie rubriek 4.4).

De dosering voor volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder moet worden bepaald op basis van tabel 1.

Tabel 1: Doseringadviezen voor personen met CF van 6 jaar en ouder		
Leeftijd	Gewicht	Dagelijkse dosis (eenmaal daags)
≥ 6 jaar	< 40 kg	Drie tabletten deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Twee tabletten deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Elke dosis moet in zijn geheel worden ingenomen met vetbevattend voedsel, eenmaal daags, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip (zie 'Wijze van toediening').

Vergeten dosis

Als er 6 uur of minder is verstreken sinds de vergeten dosis, moet de vergeten dosis zo snel mogelijk worden ingenomen en moet het oorspronkelijke schema de volgende dag worden voortgezet.

Als er meer dan 6 uur is verstreken sinds de vergeten dosis, moet de vergeten dosis worden overgeslagen en moet het oorspronkelijke schema de volgende dag worden voortgezet.

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 of claritromycine) moet de dosis worden verlaagd zoals aanbevolen in tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 2: Toedieningsschema voor gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A-remmers			
Leeftijd	Gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
≥ 6 jaar	< 40 kg	Twee tabletten deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg om de andere dag	Twee tabletten deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg eenmaal per week

Tabel 2: Toedieningsschema voor gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A-remmers			
Leeftijd	Gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
	≥ 40 kg	Eén tablet deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg om de andere dag	Eén tablet deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg eenmaal per week

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

Lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A)

Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Leverfunctietests moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B)

Gebruik niet aanbevolen. Het gebruik van D-IVA/TEZ/VNZ mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en het voordeel opweegt tegen het risico. Indien gebruikt, wordt er geen dosisaanpassing aanbevolen. Leverfunctietests moeten nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C)

Mag niet worden gebruikt (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor personen met CF die een lichte of matige nierfunctiestoornis hebben, 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 D-IVA/TEZ/VNZ bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens uit klinisch onderzoek beschikbaar. D-IVA/TEZ/VNZ mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar, vanwege bevindingen ten aanzien van de veiligheid in onderzoeken met tezacaftor bij jonge ratten (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Personen met CF moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. De tabletten mogen vóór het doorslikken niet gekauwd, fijn gemaakt of gebroken worden, omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn om andere toedieningswijzen te ondersteunen.

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 dranken die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Gevallen van leverfalen resulterend in transplantatie zijn gemeld in de eerste 6 maanden van de behandeling bij patiënten met en zonder reeds bestaande gevorderde leverziekte die een geneesmiddel gebruikten dat elexacaftor, tezacaftor en ivacaftor bevat en dat één identieke werkzame stof (tezacaftor) en één vergelijkbare werkzame stof (ivacaftor) bevat als Alyftrek. Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij personen met CF en zijn waargenomen bij sommige personen met CF die behandeld werden met D-IVA/TEZ/VNZ (zie rubriek 4.8). Bij patiënten die IVA/TEZ/ELX gebruiken in combinatie met IVA zijn in sommige gevallen verhoogde transaminasen in verband gebracht met een gelijktijdige verhoging van het totaalbilirubine. Voor alle personen met CF wordt een controle van transaminasen (ALAT en ASAT) en totaalbilirubine aanbevolen vóór aanvang van de behandeling, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van behandeling en daarna jaarlijks. Voor personen met CF met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet een frequentere controle overwogen worden.

De behandeling moet worden onderbroken en serumtransaminasen en totaalbilirubine moeten onmiddellijk worden gemeten als een patiënt klinische tekenen of symptomen ontwikkelt die duiden op leverletsel (bijv. geelzucht en/of donkere urine, onverklaarde nausea of braken, pijn in het bovenste rechterkwadrant of anorexie). De toediening moet worden onderbroken bij ALAT of ASAT $> 5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN), of ALAT of ASAT $> 3 \times$ ULN met bilirubine $> 2 \times$ ULN. De laboratoriumonderzoeken moeten zorgvuldig worden opgevolgd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Wanneer de afwijkingen verdwenen zijn, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2). Patiënten die na onderbreking de behandeling hervatten, moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij personen met CF en een reeds bestaande gevorderde leverziekte (bijv. cirrose, portale hypertensie) dient D-IVA/TEZ/VNZ met voorzichtigheid te worden gebruikt en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik bij deze patiënten moeten zij na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Patiënten die behandeling met een geneesmiddel dat tezacaftor of ivacaftor bevatte, stopzetten of onderbraken vanwege bijwerkingen

Voor D-IVA/TEZ/VNZ zijn er geen veiligheidsgegevens beschikbaar van patiënten die eerder een behandeling met een geneesmiddel dat tezacaftor of ivacaftor bevatte, stopzetten of onderbraken vanwege bijwerkingen. Bij deze patiënten moeten vóór gebruik van D-IVA/TEZ/VNZ de voordelen en risico's tegen elkaar worden afgewogen. Als D-IVA/TEZ/VNZ wordt gebruikt bij deze patiënten, moeten zij nauwlettend worden gecontroleerd, zoals klinisch aangewezen.

Leverfunctiestoornis

Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Voor personen met CF die een matige leverfunctiestoornis hebben, mag het gebruik van D-IVA/TEZ/VNZ alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Als het wordt gebruikt, is een dosisaanpassing niet noodzakelijk.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen niet worden behandeld met D-IVA/TEZ/VNZ (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Depressie en andere psychische stoornissen

Depressie en angst zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met D-IVA/TEZ/VNZ.

In sommige gevallen werd een afname van symptomen gemeld na het staken van de behandeling. Patiënten (en hun verzorgers) moeten gewezen worden op de noodzaak alert te blijven op het optreden van een neerslachtige stemming, suïcidale gedachten, insomnia, angst of ongebruikelijke veranderingen in het gedrag, en moeten de instructie krijgen dat ze hun arts op de hoogte moeten brengen indien deze symptomen zich voordoen (zie rubriek 4.8).

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring met D-IVA/TEZ/VNZ bij personen met CF die een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierinsufficiëntie hebben en daarom is voorzichtigheid geboden bij deze populatie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Mutaties die waarschijnlijk niet zullen reageren op behandeling met een modulator

Patiënten met een genotype bestaande uit twee *CFTR*-mutaties waarbij bekend is dat er geen *CFTR*-eiwit wordt aangemaakt (d.w.z. twee klasse I-mutaties) zullen naar verwachting niet reageren op behandeling.

Klinische onderzoeken waarin D-IVA/TEZ/VNZ wordt vergeleken met TEZ/IVA of IVA

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd waarin D-IVA/TEZ/VNZ rechtstreeks wordt vergeleken met TEZ/IVA of IVA bij patiënten die geen *F508del*-variant hebben.

Patiënten na orgaantransplantatie

D-IVA/TEZ/VNZ is niet onderzocht bij personen met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. Bij gebruik, 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 personen met CF die hormonale anticonceptiva gebruiken en rash ontwikkelen, moet overwogen worden om de behandeling met D-IVA/TEZ/VNZ en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Wanneer de rash verdwenen is, moet overwogen worden of het aangewezen is om D-IVA/TEZ/VNZ te hervatten zonder de hormonale anticonceptiva. Als de rash niet opnieuw optreedt, kan overwogen worden om de hormonale anticonceptiva te hervatten (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Ouderen

In klinische onderzoeken naar D-IVA/TEZ/VNZ is het aantal personen met CF van 65 jaar en ouder dat werd opgenomen onvoldoende om te bepalen of de respons bij deze patiënten verschilt van die bij jongere volwassenen. Dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op het farmacokinetische profiel en de kennis afkomstig van onderzoeken met tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) in combinatie met ivacaftor (IVA), en ivacaftor (IVA) als monotherapie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

De verwachting is dat de blootstelling aan vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) en deutivacaftor (D-IVA) afneemt bij gelijktijdig gebruik van matige of sterke CYP3A-inductoren, wat kan leiden tot de verminderde werkzaamheid van D-IVA/TEZ/VNZ. Daarom wordt gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De blootstelling aan VNZ, TEZ en D-IVA is toegenomen bij gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A-remmers. Daarom moet de dosis worden verlaagd bij gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Cataract

Gevallen van niet-congenitale lenticulaire troebeling zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij personen met CF jonger dan 18 jaar die behandeld werden met schema's die ivacaftor (IVA) bevatten. Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroïden, blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling met IVA niet worden uitgesloten. Aangezien D-IVA een gedeutereerd isotopoloog van IVA is, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen bij personen met CF jonger dan 18 jaar die een behandeling met D-IVA/TEZ/VNZ starten (zie rubriek 5.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Natrium

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 D-IVA/TEZ/VNZ beïnvloeden

CYP3A-inductoren

VNZ, TEZ en D-IVA zijn substraten van CYP3A. VNZ en D-IVA zijn gevoelige substraten van CYP3A. Gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstellingen en daardoor tot een verminderde werkzaamheid van D-IVA/TEZ/VNZ. Gelijktijdige toediening met matige of sterke CYP3A-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Voorbeelden van matige of sterke CYP3A-inductoren zijn:

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

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening met itraconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de AUC van VNZ 10,5 maal, de AUC van TEZ 4,0 tot 4,5 maal en de AUC van D-IVA 11,1 maal. De dosis D-IVA/TEZ/VNZ moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Voorbeelden van sterke CYP3A-remmers zijn:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol

- telitromycine en claritromycine

Simulaties duiden erop dat gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers de AUC van VNZ, TEZ en D-IVA respectievelijk ongeveer 2,4 tot 3,9 maal, 2,1 maal en 2,9 tot 4,8 maal kan verhogen. De dosis D-IVA/TEZ/VNZ moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Voorbeelden van matige CYP3A-remmers zijn:

- fluconazol
- erytromycine
- verapamil

Gelijktijdige toediening van D-IVA/TEZ/VNZ met grapefruitsap, dat een of meer bestanddelen bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan VNZ, TEZ en D-IVA verhogen.

Voedingsmiddelen of dranken die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Ciprofloxacin

D-IVA/TEZ/VNZ is niet onderzocht op gelijktijdig gebruik met ciprofloxacin. Ciprofloxacin had echter geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan TEZ of IVA en heeft naar verwachting geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan VNZ of D-IVA. Daarom is een dosisaanpassing niet noodzakelijk bij gelijktijdige toediening van D-IVA/TEZ/VNZ met ciprofloxacin.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door VNZ, TEZ en D-IVA

CYP2C9-substraten

D-IVA kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt aanbevolen de *international normalised ratio* (INR) te controleren tijdens gelijktijdige toediening van D-IVA/TEZ/VNZ met warfarine. Andere geneesmiddelen waarvan de blootstelling verhoogd kan zijn door D-IVA/TEZ/VNZ zijn glimepiride en glipizide. Bij gebruik van deze geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden.

Mogelijke interactie met transporteiwitten

D-IVA/TEZ/VNZ is niet onderzocht op gelijktijdig gebruik met substraten van P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) met digoxine, een gevoelig P-gp-substraat, verhoogde de AUC van digoxine 1,3 maal. Toediening van D-IVA/TEZ/VNZ kan de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, verhogen. Daardoor kunnen het therapeutisch effect en de bijwerkingen ervan toenemen of langer aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische index, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus, is voorzichtigheid geboden en is gepaste controle aangewezen.

Op basis van in-vitrogegevens is de kans klein dat VNZ, TEZ en D-IVA bij klinisch relevante concentraties een remmend effect hebben op OATP1B1. De kans bestaat dat D-IVA *in vitro* een remmend effect heeft op OATP1B1, vergelijkbaar met dat van IVA. Gelijktijdige toediening van TEZ/IVA met pitavastatine, een OATP1B1-substraat, had geen klinisch relevant effect op de blootstelling aan pitavastatine.

Substraten van Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)

VNZ en D-IVA zijn remmers van BCRP *in vitro*. Gelijktijdig gebruik van D-IVA/TEZ/VNZ met BCRP-substraten kan de blootstelling aan deze substraten verhogen. Dit is echter niet klinisch onderzocht. Bij gelijktijdige toediening met substraten van BCRP, is voorzichtigheid geboden en is gepaste controle aangewezen.

Hormonale anticonceptiva

D-IVA/TEZ/VNZ is niet onderzocht op gelijktijdig gebruik met orale anticonceptiva. TEZ in combinatie met IVA en IVA alleen zijn onderzocht met ethinyloestradiol/norethisteron en er werd vastgesteld dat ze geen klinisch relevant effect hadden op de blootstelling aan het orale anticonceptivum. VNZ, TEZ en D-IVA hebben weinig potentieel voor het induceren of remmen van CYP3A *in vitro*. De verwachting is dat D-IVA/TEZ/VNZ geen invloed heeft 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 D-IVA/TEZ/VNZ 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 Alyftrek te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Beperkte gegevens duiden erop dat TEZ wordt uitgescheiden in de moedermelk en TEZ is gekwantificeerd in plasma van pasgeborenen/zuigelingen die moedermelk kregen van vrouwen die dit middel gebruikten. VNZ wordt uitgescheiden in de melk van zogende vrouwelijke ratten. Het effect van D-IVA is niet beoordeeld, hoewel beperkte gegevens erop duiden dat IVA wordt uitgescheiden in de moedermelk en IVA is gekwantificeerd in plasma van pasgeborenen/zuigelingen die moedermelk kregen van vrouwen die dit middel gebruikten.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Alyftrek 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 VNZ, TEZ en D-IVA op de vruchtbaarheid bij de mens. De effecten van D-IVA op de vruchtbaarheid zijn niet beoordeeld bij ratten; IVA had echter een effect op de vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten. VNZ en TEZ hadden geen effect op de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

D-IVA/TEZ/VNZ heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld bij personen met CF die TEZ/IVA in combinatie met IVA kregen en ook bij personen met CF die IVA kregen als monotherapie (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 bij personen met CF van 12 jaar en ouder die behandeld werden met Alyftrek, zijn hoofdpijn (15,8%) en diarree (12,1%). In klinische onderzoeken is de frequentie van stopzetting van behandeling vanwege bijwerkingen 3,8%. De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van behandeling, waren alanineaminotransferase verhoogd (1,5%) en aspartaataminotransferase verhoogd (1,3%).

De vaakst voorkomende ernstige bijwerkingen die optraden met Alyftrek, zijn ALAT verhoogd (0,4%) en ASAT verhoogd (0,4%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft bijwerkingen weer die zijn waargenomen met D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA in combinatie met IVA en IVA als monotherapie. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-classificatie 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).

Tabel 3: Bijwerkingen volgens voorkeursterm, incidentie en frequentie		
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie	zeer vaak
	Nasofaryngitis	zeer vaak
	Griep*	zeer vaak
	Rinitis	vaak
Psychische stoornissen	Depressie*	vaak
	Angst*	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*	zeer vaak
	Duizeligheid	zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn	vaak
	Oorongemak	vaak
	Tinnitus	vaak
	Trommelvlieshyperemie	vaak
	Vestibulaire aandoening	vaak
	Oorcongestie	soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn	zeer vaak
	Neusverstopping	zeer vaak
	Bijholteverstopping	vaak
	Farynxerytheem	vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	zeer vaak
	Diarree*	zeer vaak
	Nausea	vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	zeer vaak
	Alanineaminotransferase verhoogd*	vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd*	vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash*	vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	vaak
	Borstontsteking	soms
	Gynaecomastie	soms

Tabel 3: Bijwerkingen volgens voorkeursterm, incidentie en frequentie		
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Onderzoeken	Tepelaandoening	soms
	Tepelpijn	soms
	Bacteriën in sputum	zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd*	vaak

* Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken met deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

In onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ of $> 3 \times$ ULN met D-IVA/TEZ/VNZ respectievelijk 1,3%, 2,5% en 6,0%. De incidentie van bijwerkingen van transaminaseverhogingen was 9,0% met D-IVA/TEZ/VNZ. Van de met D-IVA/TEZ/VNZ behandelde deelnemers zette 1,5% de behandeling stop vanwege verhoogde transaminasen.

In cohort B1 van onderzoek 121-105 was bij personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ en $> 3 \times$ ULN respectievelijk 0%, 1,3% en 3,8%.

Voorvallen van rash

In onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103 was de incidentie van voorvallen van rash (bijv. rash, rash pruritus) 11,0% met D-IVA/TEZ/VNZ. De voorvallen van rash waren over het algemeen licht tot matig van ernst. De incidentie van voorvallen van rash was 9,4% bij mannen en 13,0% bij vrouwen (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Verhoogde creatinefosfokinase

In onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103 was de incidentie van maximale creatinefosfokinase $> 5 \times$ ULN 7,9% met D-IVA/TEZ/VNZ. Van de met D-IVA/TEZ/VNZ behandelde deelnemers zette 0,2% de behandeling stop vanwege verhoogde creatinefosfokinase.

Pediatrische patiënten

De veiligheidsgegevens van D-IVA/TEZ/VNZ in cohort B1 van onderzoek 121-105 zijn beoordeeld bij 78 personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar. De veiligheidsgegevens van D-IVA/TEZ/VNZ in onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103 zijn beoordeeld bij 67 personen met CF in de leeftijd van 12 tot jonger dan 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrie en volwassen patiënten.

Transaminaseverhogingen

In cohort B1 van onderzoek 121-105 was bij personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) $> 8 \times$, $> 5 \times$ en $> 3 \times$ ULN respectievelijk 0,0%, 1,3% en 3,8%. Geen enkele patiënt die behandeld werd met Alyftrek, had een transaminaseverhoging $> 3 \times$ ULN in combinatie met een stijging van totaalbilirubine $> 2 \times$ ULN of staakte de behandeling vanwege transaminaseverhogingen (zie rubriek 4.4).

Rash

In onderzoek 121-105 bij patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar hadden 4 proefpersonen (5,1%) ten minste 1 voorval van rash. De voorvallen van rash waren licht van ernst. Deze gevallen van rash leidden niet tot stopzetting of onderbreking van de behandeling.

Lenticulaire troebeling

In onderzoek 121-105 bij patiënten in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar had 1 persoon (1,3%) een voorval van lenticulaire troebeling.

Andere speciale populaties

Het veiligheidsprofiel van D-IVA/TEZ/VNZ was over het algemeen vergelijkbaar voor alle subgroepen van patiënten, met inbegrip van de analyse volgens leeftijd, geslacht, procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in één seconde (ppFEV₁) 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 Alyftrek. 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: R07AX33

Werkingsmechanisme

VNZ en TEZ zijn 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 specifieke mutatievormen van *CFTR* (waaronder *F508del-CFTR*) waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd, toeneemt vergeleken met een van beide moleculen alleen. D-IVA versterkt de *channel-open probability* (of *gating*) van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak.

Het gecombineerde effect van VNZ, TEZ en D-IVA is een verhoogde hoeveelheid en werking van CFTR aan het celoppervlak, wat leidt tot een toegenomen activiteit van CFTR, zoals gemeten bij personen met CF met zowel door CFTR gemedieerd chloridetransport *in vitro* als met zweetchloride (SwCl).

CFTR-chloridetransportassay in 'Fischer Rat Thyroid' (FRT)-cellen die mutant CFTR tot expressie brengen

De respons van mutant CFTR-eiwit op D-IVA/TEZ/VNZ wat betreft chloridetransport werd bepaald in elektrofysiologisch onderzoek met een Ussing-kamer middels een panel van FRT-cellijnen getransfecteerd met individuele *CFTR*-mutaties. D-IVA/TEZ/VNZ verhoogde het chloridetransport in FRT-cellen die specifieke *CFTR*-mutaties tot expressie brachten.

Als drempelwaarde voor een CFTR-chloridetransportrespons *in vitro* werd een nettostijging van ten minste 10% van de normale waarde ten opzichte van de uitgangswaarde genomen, omdat dit voorspellend is voor klinisch voordeel of omdat redelijkerwijs verwacht mag worden dat dit klinisch

voordeel voorspelt. Voor individuele mutaties vertoont de mate van de nettoverandering in CFTR-gemedieerd chloridetransport *in vitro* ten opzichte van de uitgangssituatie geen correlatie met de mate van klinische respons.

Bij CF resulteert de aanwezigheid van één *CFTR*-mutatie die responsief is voor D-IVA/TEZ/VNZ op basis van in-vitrogegevens in FRT-cellen waarschijnlijk in een klinische respons.

In tabel 4 staan *CFTR*-mutaties die zijn opgenomen in de indicatie voor behandeling met Alyftrek. De aanwezigheid van *CFTR*-mutaties die in deze tabel staan, mag niet worden gebruikt in plaats van een diagnose van cystische fibrose, noch als enige determinant voor voorschrijven.

Tabel 4: <i>CFTR</i>-mutaties waarvan is vastgesteld dat deze responsief zijn voor D-IVA/TEZ/VNZ op basis van klinische en/of in-vitrogegevens				
1140-1151dup	E116K [#]	H939R;H949L	N396Y	S1159F*
1461insGAT	E116Q	‡	N418S	S1159P [#]
1507_1515del9	E1221V	H949L	N847S	S1188L
1650C/G	E1228K	H954P	N900K	S1188P
2055del9	E1401G	I1023R	P1013H	S1251N*
2183A→G	E1409K	I105N	P1013L	S1255P
2789+5G→A [†]	E1433K	I1051V	P1021L	S13F
2851A/G	E193K [#]	I1139V [#]	P1021T	S13P
293A→G	E217G	I119M	P1050A	S1362N
3007del6	E257G	I119V	P111A	S158G
3131del15	E264V	I1203V	P111L	S158N
3132T→G	E279D	I1230T	P1372T	S158R
3141del9	E282D	I1234L	P140S	S158T
3143del9	E292K	I1234Vdel6aa	P205S [#]	S182R
314del9	E384K	I125T	P355L	S18I
3195del6	E403D [#]	I1269N [#]	P41R	S18N
3199del6	E474K	I1366N [#]	P439S	S308P
3272-26A→G [†]	E479D	I1366T	P477S	S341P
3331del6	E527G	I1398S	P499A	S364P
3410T→C	E528A	I148L	P499S	S42F
3523A→G	E56K [#]	I148N	P574H	S434P
3601A→C	E588K	I148T;H609R [‡]	P5L [#]	S485C
3761T→G	E588V [#]	I175V [#]	P67L [#]	S492F
3791C/T	E60K [#]	I203M	P731L	S50P
3849+10kbC→T [†]	E725K	I331N	P750L	S519G
3850G→A	E822K [#]	I336K*	P798S	S531P
3978G→C	E826K	I336L	P988R	S549I
4193T→G	E831X [†]	I444S	P99L	S549N*
546insCTA [#]	E92K [#]	I444T	P99R	S549R*
548insTAC	F1016S [#]	I497S	Q1012P	S557F
711+3A→G [†]	F1052V [#]	I502N	Q1100P	S589I
A1006E [#]	F1074L [#]	I502T*	Q1209P	S589N [#]
A1018E	F1078S	I506L	Q1238R	S624R
A1025D	F1099L [#]	I506T	Q1291H	S686Y
A1067P	F1107L	I506V	Q1291R [#]	S737F [#]
A1067T [#]	F1286S	I506V;D1168	Q1309H	S821G
A1067V	F191V [#]	G [‡]	Q1313K	S898R
A107G	F200I	I521S	Q1352H	S912L [#]
A1081V	F311del [#]	I530N	Q151K	S912L;G1244
A1087P	F311L [#]	I539T	Q179K	V [‡]
A1136T	F312del	I556V	Q2X	S912T
A120T [#]	F433L	I586V	Q237E [#]	S912W
A1285G	F508C;S1251N ^{‡#}	I601F [#]	Q237H [#]	S945L*
A1285V	F508del*	I601T	Q237P	S955P

Tabel 4: CFTR-mutaties waarvan is vastgesteld dat deze responsief zijn voor D-IVA/TEZ/VNZ op basis van klinische en/of in-vitrogegevens

A1319E	F508del;R1438W [‡]	I616T	Q30P	S977F [#]
A1364V	F575Y [#]	I618N	Q359K/T360K [‡]	S977F;R1438
A1374D	F587I	I618T [#]	Q359R [#]	W [‡]
A141D	F587L	I86M	Q372H	T1036I
A1466S	F693L(TTG)	I980K [#]	Q452P	T1036N [#]
A155P	F834L	I982M	Q493L	T1057R
A209S	F87L	I991M	Q493R	T1086A
A234D [#]	F932S	K1060T [#]	Q552P	T1086I
A234V	F994C	K1080Q	Q715H	T1246I
A238V	G1047D	K162E	Q799K	T1299I
A300D	G1047R	K464E	Q890R	T1299K
A309D	G1061R	K464N	Q98P	T1396P
A349V [#]	G1069R [#]	K481E	Q98R [#]	T164P
A357T	G1123R	K522E	R1048G	T338I [#]
A455E*	G1127E	K522Q	R1066C	T351I
A455V	G1173S	K536E	R1066G	T351S
A457P	G1237V	K564E	R1066H*	T351S;R851L [‡]
A457T	G1244E*	K598E	R1066L	T388M
A462P	G1244R	K68E	R1066M	T465I
A46D	G1247R	K951E	R1066P	T465N
A46V	G1249E	L100V	R1070P	T501A
A534E	G1249R [#]	L1011S	R1070Q [#]	T582I
A554E [#]	G1265V	L102R	R1070W [#]	T582S
A559T	G126D [#]	L102R;F1016	R1097H	T604I
A559V	G1298V	S [‡]	R1128G	T896I
A561E	G1349D [#]	L1040F	R1162Q	T908N
A566D	G149R	L1065P	R117C	T990I
A613T	G149R;G576A;R6	L1065R	R117C;G576A;R6	V1008D
A62P	68C [‡]	L1077P*	68C [‡]	V1010D
A72D	G178E [#]	L1227S	R117G [#]	V1108L
A872E	G178R [#]	L1260P	R117H	V1114L
A959V	G194R [#]	L1324P [#]	R117L [#]	V1153E [#]
A9V	G194V [#]	L1335F	R117L;L997F [‡]	V11I
C128R	G213E	L1335P [#]	R117P [#]	V1240G [#]
C1355F	G213E;R668C [‡]	L1339F	R1239S	V1293G [#]
c.1367_1369dupTT	G213V	L137P	R1283G	V1293I
G	G226R	L137R	R1283M [#]	V1318A
C225R	G239R	L1388P	R1283S [#]	V1415F
C225Y	G241W	L145H	R1422W	V201M [#]
C491R	G253R	L145V	R1438W	V232A
C590Y	G27E	L1480P [#]	R1453W	V232D [#]
C76W	G27R	L159S	R170C	V317A
C866W	G314A	L15P [#]	R248K	V322M
C866Y	G314E [#]	L15P;L1253F [‡]	R248T	V392G
CFTRdup22,23	G314R	L165S	R258G [#]	V393L
CFTRdup1-3	G424S	L167R	R297Q	V456A
D110E [#]	G437D	L183I	R31L [#]	V456F
D110H [#]	G451V	L206W*	R334L [#]	V520F
D110N	G461R	L210P	R334Q [#]	V520I
D112N	G461V	L227P	R334W [§]	V562I;A1006
D1152A	G463D	L293P	R347H [#]	E [‡]
D1152H*	G463V	L327P	R347L [#]	V562L
D1154G	G480C	L32P	R347P*	V591A
D1154N	G480D	L333F	R352G	V603F
D1168G	G480S	L333H	R352Q*	V855I

Tabel 4: CFTR-mutaties waarvan is vastgesteld dat deze responsief zijn voor D-IVA/TEZ/VNZ op basis van klinische en/of in-vitrogegevens

D1270N [#]	G500D	L346P [#]	R352W [#]	V915L
D1270Y	G544S	L365P	R3M	V920L
D1305E	G545R	L441P	R516G	V920M
D1312G	G551A	L453S	R516S	V93D
D1377H	G551D*	L467F	R553Q [#]	V938G
D1445N	G551R	L558F	R555G	V93G
D192G [#]	G551S [#]	L568F	R55K	W1098C*
D192N	G576A;R668C [‡] #	L594P	R560S	W1282G
D249Y	G576A;S1359Y [‡]	L610S	R560T	W1282R*
D373N	G622D [#]	L619S	R600S	W202C
D426N	G622V	L633P	R709Q	W361R
D44G	G628A	L636P	R74Q [#]	W496R
D443Y [#]	G628R	L88S	R74Q;R297Q [‡]	W79R
D443Y;G576A;R668C [‡] #	G723V	L927P	R74Q;V201M;D1270N [‡]	Y1014C [#]
D513G	G85E*	L967F;L1096R [‡]	R74W [#]	Y1014DEL
D529G	G85V	L973F	R74W;D1270N [‡] #	Y1032C [#]
D537N	G91R	L986P	R74W;R1070W;D1270N [‡]	Y1032N
D565G	G930E	M1028R	R74W;S945L [‡]	Y1073C
D567N	G970D [#]	M1101K*	R74W;V201M [‡] #	Y1092H
D572N	G970S	M1101R	R74W;V201M;D1270N [‡] #	Y109C
D579G [#]	G970V	M1137R	R74W;V201M;L997F [‡]	Y109H
D58H	H1054D*	M1137V	R74W;V201M;Q1268R [‡]	Y109N [#]
D58V	H1054Y	M1157I	R75L	Y122C
D614G [#]	H1079P	M1210K	R75Q;L1065P [‡]	Y1381H
D651H	H1085P	M1354T	R75Q;N1088D [‡]	Y161C
D651N	H1085R	M150K	R75Q;S549N [‡]	Y161D
D806G	H1197L	M150R	R765S	Y161S [#]
D828G	H1375N	M152L	R766K	Y301C
D891G	H1375R	M152V [#]	R792G [#]	Y517C
D924N [#]	H139L	M265R [#]	R792Q	Y563N*
D979A	H139R	M348K	R810G	Y569C
D979V [#]	H139Y	M394L	R851L	Y569H
D985H	H146R	M469V	R933G [#]	Y577F
D985Y	H147del	M498I	S1045Y	Y84H
D993A	H147P	M595V	S108F	Y89C
D993G	H199Q	M952I [#]	S1118F	Y913C
D993Y	H199R	M952T [#]	S1141N	Y913S
deltaM1140	H199Y	M961L		Y919C
E1104K	H609L	N1088D		
E1104V	H609R	N1195T		
E1123del	H620P	N1303I		
E1126K	H620Q	N1303K [¶]		
	H939R [#]	N186K		
		N187K		
		N287K		
		N287Y		

Er zijn mensen met CF met twee zeldzame, niet-*F508del*-CFTR-mutaties die niet in tabel 4 staan. Mits zij geen twee klasse I-mutaties hebben (nulmutaties: mutaties waarbij bekend is dat er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt) (zie rubriek 4.1), kan het zijn dat zij wel reageren op behandeling. In deze gevallen kan Alyftrek worden overwogen wanneer de arts van mening is dat de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's, en onder nauwlettend medisch toezicht.

De individuele diagnose van CF dient gebaseerd te zijn op diagnostische richtlijnen en het klinisch oordeel, aangezien er aanzienlijke verschillen kunnen zijn in fenotype bij patiënten met hetzelfde genotype.

* Mutaties met onderbouwing in de vorm van klinische gegevens.

† Niet-canonieke ‘splicing’-mutaties waarbij de werkzaamheid is geëxtrapoleerd van klinische gegevens bij andere CFTR-modulatoren omdat deze mutaties niet kunnen worden onderzocht door middel van een FRT-assay.

‡ Complexe/samengestelde mutaties waarbij een enkel allel van het *CFTR*-gen meerdere mutaties heeft; deze bestaan onafhankelijk van de aanwezigheid van mutaties op het andere allel.

¶ N1303K is geëxtrapoleerd van klinische gegevens bij IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA en onderbouwd door gegevens uit een assay in humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen).

Mutaties zijn geëxtrapoleerd uit FRT-gegevens met TEZ/IVA of IVA-monotherapie, waarbij een positieve respons indicatief is voor een klinische respons.

§ R334W is naar verwachting responsief op basis van extrapolatie van klinische gegevens uit gepubliceerde literatuur over IVA/TEZ/ELX.

Niet-geannoteerde mutaties zijn in de tabel opgenomen op basis van de FRT-assay met D-IVA/TEZ/VNZ, waarbij een positieve respons indicatief is voor een klinische respons.

Farmacodynamische effecten

Effecten op zweetchloride

In onderzoek 121-102 (personen met CF die heterozygoot waren voor een *F508del*- en een *CFTR*-mutatie die ofwel geen productie van een CFTR-eiwit voorspelt, ofwel een CFTR-eiwit dat geen chloride transporteert en dat niet reageert op andere CFTR-modulatoren (IVA en TEZ/IVA) *in vitro*), bedroeg het behandelingsverschil van D-IVA/TEZ/VNZ ten opzichte van IVA/TEZ/ELX wat betreft de gemiddelde absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -8,4 mmol/l (95%-BI: -10,5; -6,3; $P < 0,0001$).

In onderzoek 121-103 (personen met CF die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie, heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en ofwel een *gating*- of een residuele-functiemutatie, of ten minste één mutatie die reageert op IVA/TEZ/ELX zonder *F508del*-mutatie) bedroeg het behandelingsverschil van D-IVA/TEZ/VNZ ten opzichte van IVA/TEZ/ELX wat betreft de gemiddelde absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -2,8 mmol/l (95%-BI: -4,7; -0,9; $P < 0,0034$).

In cohort B1 van onderzoek 121-105 (personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar met ten minste één mutatie die reageert op IVA/TEZ/ELX), bedroeg de gemiddelde absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -8,6 mmol/l (95%-BI: -11,0; -6,3).

Cardiovasculaire effecten

Effect op het QT-interval

Bij blootstellingen die overeenkwamen met maximaal 6 maal de blootstellingen die zijn waargenomen met de aanbevolen maximumdosis VNZ en doses van maximaal 3 maal de aanbevolen maximumdosis TEZ en D-IVA was er bij gezonde proefpersonen geen sprake van enige klinisch relevante verlenging van het QT/QTc-interval.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van D-IVA/TEZ/VNZ bij personen met CF van 12 jaar en ouder is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoeken met IVA/TEZ/ELX als controle (onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103). Het farmacokinetische profiel, de veiligheid en de

werkzaamheid van D-IVA/TEZ/VNZ bij personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar worden ondersteund door aanwijzingen uit onderzoeken met D-IVA/TEZ/VNZ bij personen met CF van 12 jaar en ouder (onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103) en aanvullende gegevens van een open-label fase 3-onderzoek (onderzoek 121-105, cohort B1).

Onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103

Onderzoek 121-102 was een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met IVA/TEZ/ELX als controle bij personen met CF die heterozygoot waren voor een *F508del*- en een *CFTR*-mutatie die ofwel geen productie van een *CFTR*-eiwit voorspelt, ofwel een *CFTR*-eiwit dat geen chloride transporteert en dat niet reageert op andere *CFTR*-modulatoren (IVA en TEZ/IVA) *in vitro*. In totaal kregen 398 personen met CF van 12 jaar en ouder IVA/TEZ/ELX tijdens een 4 weken durende inlooperperiode en werden ze daarna gerandomiseerd naar toediening van D-IVA/TEZ/VNZ of IVA/TEZ/ELX tijdens de 52 weken durende behandelingsperiode. De gemiddelde leeftijd was 30,8 jaar (bereik: 12,2 jaar; 71,6 jaar; 14,3% was jonger dan 18 jaar); 41% was vrouw en 59% man. Na de 4 weken durende inlooperperiode was de gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie 67,1 procentpunten (bereik: 28,0; 108,6), de gemiddelde score op de herziene cystische fibrose-vragenlijst (respiratoir domein) (CFQ-R RD, *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised, Respiratory Domain*) in de uitgangssituatie was 84,4 (bereik: 22,2; 100) en de gemiddelde SwCl in de uitgangssituatie was 53,9 mmol/l (bereik: 10,0 mmol/l; 113,5 mmol/l).

Onderzoek 121-103 was een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met IVA/TEZ/ELX als controle bij personen met CF die een van de volgende genotypes hadden: homozygoot voor de *F508del*-mutatie, heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en ofwel een *gating*- of een residuele-functiemutatie, of ten minste één mutatie die reageert op IVA/TEZ/ELX zonder *F508del*-mutatie. In totaal kregen 573 personen met CF van 12 jaar en ouder IVA/TEZ/ELX tijdens een 4 weken durende inlooperperiode en werden ze daarna gerandomiseerd naar toediening van D-IVA/TEZ/VNZ of IVA/TEZ/ELX tijdens de 52 weken durende behandelingsperiode. De gemiddelde leeftijd was 33,7 jaar (bereik: 12,2 jaar; 71,2 jaar; 13,8% was jonger dan 18 jaar); 48,9% was vrouw en 51,1% man. Na de 4 weken durende inlooperperiode was de gemiddelde ppFEV₁ bij de uitgangssituatie 66,8 procentpunten (bereik: 36,4; 112,5), de gemiddelde score op de CFQ-R RD in de uitgangssituatie was 85,7 (bereik: 27,8; 100) en de gemiddelde SwCl in de uitgangssituatie was 42,8 mmol/l (bereik: 10,0 mmol/l; 113,3 mmol/l).

In beide onderzoeken werd bij beoordeling van het primaire eindpunt niet-inferioriteit geconstateerd wat betreft de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. Bij beoordeling van het belangrijkste secundaire eindpunt werd superioriteit geconstateerd wat betreft de gemiddelde absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24.

Zie tabel 5 voor een samenvatting van de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten voor onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103.

Tabel 5: Werkzaamheidsanalyses van onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103					
Analyse*	Statistiek	Onderzoek 121-102		Onderzoek 121-103	
		D-IVA/TEZ/V NZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primaire					
Uitgangswaarde ppFEV ₁ (procentpunten)	Gemiddelde (SD)	67,0 (15,3)	67,2 (14,6)	67,2 (14,6)	66,4 (14,9)
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (procentpunten)	n	187	193	268	276
	KKG (SE)	0,5 (0,3)	0,3 (0,3)	0,2 (0,3)	0,0 (0,2)
	KKG verschil, 95%-BI	0,2 (-0,7; 1,1)		0,2 (-0,5; 0,9)	
	P-waarde (eenzijdig voor niet-inferioriteit†	< 0,0001		< 0,0001	

Tabel 5: Werkzaamheidsanalyses van onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103					
Analyse*	Statistiek	Onderzoek 121-102		Onderzoek 121-103	
		D-IVA/TEZ/VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Belangrijkste secundaire					
Uitgangswaarde SwCl (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	53,6 (17,0)	54,3 (18,2)	43,4 (18,5)	42,1 (17,9)
Absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (mmol/l)	n	185	194	270	276
	KKG (SE)	-7,5 (0,8)	0,9 (0,8)	-5,1 (0,7)	-2,3 (0,7)
	KKG verschil, 95%-BI	-8,4 (-10,5; -6,3)		-2,8 (-4,7; -0,9)	
	P-waarde (tweezijdig)	< 0,0001		0,0034	
Overige secundaire [§]					
Aantal pulmonale exacerbaties t/m week 52	Aantal voorvallen	67	90	86	79
	Percentage voorvallen per jaar	0,32	0,42	0,29	0,26
	Verskil in percentage, 95%-BI	-0,10 (-0,24; -0,04)		0,03 (-0,07; 0,13)	
Absolute verandering in score op de CFQ-R RD vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (punten)	n	186	192	268	270
	KKG (SE)	0,5 (1,1)	-1,7 (1,0)	-1,2 (0,8)	-1,2 (0,8)
	KKG verschil, 95%-BI	2,3 (-0,6; 5,2)		-0,1 (-2,3; 2,1)	
ppFEV ₁ : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BI: betrouwbaarheidsinterval; SD: standaardafwijking; SE: standaardfout; CFQ-R RD: herziene cystische fibrose-vragenlijst (respiratoir domein); SwCl: zweetchloride					
Opmerking: Analyses zijn gebaseerd op de volledige analyseset (<i>full analysis set</i> , FAS). De FAS is gedefinieerd als alle gerandomiseerde proefpersonen die drager zijn van de beoogde mutatie in het <i>CFTR</i> -allel en ten minste 1 dosis van de onderzoeksbehandeling hebben gekregen.					
* Een 4 weken durende inlooperperiode met IVA/TEZ/ELX vond plaats om een uitgangswaarde met behandeling te bepalen.					
† De vooraf gespecificeerde marge voor niet-inferioriteit was -3,0 procentpunten.					
§ Niet gecorrigeerd voor multiplicititeit.					

In onderzoek 121-102 en onderzoek 121-103 bleven de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ en absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 behouden tot en met week 52.

Onderzoek 121-105

Onderzoek 121-105 was een open-label onderzoek met personen met CF en ten minste één mutatie die reageerde op IVA/TEZ/ELX. In cohort B1 werden de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van D-IVA/TEZ/VNZ beoordeeld bij in totaal 78 personen met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 12 jaar (gemiddelde leeftijd: 9,1 jaar (bereik: 6,2 jaar tot 12,0 jaar); 43,6% vrouw; 56,4% man) tijdens een 24 weken durende behandelingsperiode. In cohort B1 kregen alle deelnemers in de uitgangssituatie IVA/TEZ/ELX. De gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie bij behandeling met IVA/TEZ/ELX was 99,7 procentpunten (bereik: 29,3; 146,0), de gemiddelde score op de CFQ-R RD in de uitgangssituatie met behandeling met IVA/TEZ/ELX was 84,8 (bereik: 16,7; 100) en de gemiddelde SwCl in de uitgangssituatie met behandeling met IVA/TEZ/ELX was 40,4 mmol/l (bereik: 11,5 mmol/l; 109,5 mmol/l).

In cohort B1 van onderzoek 121-105 waren veiligheid en verdraagbaarheid de primaire eindpunten. Werkzaamheidseindpunten waren onder andere de absolute verandering in ppFEV₁, absolute

verandering in SwCl, absolute verandering in de respiratoire domeinscore van de CFQ-R, en aantal pulmonale exacerbaties (PEX) tot en met week 24.

Zie tabel 6 voor een samenvatting van de werkzaamheidsuitkomsten.

Tabel 6: Werkzaamheidsanalyses, onderzoek 121-105 (cohort B1)		
Analyse	Statistiek	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Secundaire werkzaamheid		
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	99,7 (15,1)
Uitgangswaarde SwCl	Gemiddelde (SD)	40,4 (20,9)
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (procentpunten)	KKG (95%-BI)	0,0 (-2,0; 1,9)
Absolute verandering in SwCl vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (mmol/l)	KKG (95%-BI)	-8,6 (-11,0; -6,3)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (punten)	KKG (95%-BI)	3,9 (1,5; 6,3)
Aantal pulmonale exacerbaties t/m week 24	Percentage voorvallen per jaar	0,15
BI: betrouwbaarheidsinterval; ppFEV ₁ : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; SD: standaardafwijking; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst		

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met D-IVA/TEZ/VNZ 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 VNZ, TEZ en D-IVA is vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en personen met CF. Na het instellen van een eenmaaldaagse dosis D-IVA/TEZ/VNZ bereiken de plasmaconcentraties *steady state* binnen 20 dagen voor VNZ, binnen 8 dagen voor TEZ en binnen 8 dagen voor D-IVA.

Na toediening van D-IVA/TEZ/VNZ tot *steady state* bedraagt de accumulatiefactor op basis van de AUC ongeveer 6,09 voor VNZ, 1,92 voor TEZ en 1,74 voor D-IVA. De belangrijkste farmacokinetische parameters voor D-IVA/TEZ/VNZ bij *steady state* bij personen met CF van 12 jaar en ouder zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van VNZ, TEZ en D-IVA bij <i>steady state</i> bij personen met CF van 12 jaar en ouder			
Dosis	Werkzame stof	C_{max} (mcg/ml)	AUC_{0-24u} (mcg u/ml)
D-IVA 250 mg/TEZ 100 mg/VNZ 20 mg	VNZ	0,812 (0,344)	18,6 (8,08)
	TEZ	6,77 (1,24)	89,5 (28,0)
	D-IVA	2,33 (0,637)	39,0 (15,3)
SD: standaardafwijking; C _{max} : maximale concentratie waargenomen; AUC _{0-24u} : oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij <i>steady state</i> .			

Absorptie

VNZ, TEZ en D-IVA worden geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale concentratie (t_{max}) van respectievelijk ongeveer 7,80 uur (3,70 tot 11,9 uur), 1,60 uur (1,40 tot 1,70 uur) en 3,7 uur (2,7 tot 11,4 uur).

De blootstelling aan VNZ (AUC) verhoogt met ongeveer 4 maal tot 6 maal bij toediening met een vetbevattende maaltijd ten opzichte van nuchtere toestand. De blootstelling aan D-IVA verhoogt met ongeveer 3 maal tot 4 maal bij toediening met een vetbevattende maaltijd ten opzichte van nuchtere toestand, terwijl voedsel geen klinisch significant effect heeft op de blootstelling aan TEZ (zie rubriek 4.2).

Distributie

VNZ en D-IVA worden voor > 99% gebonden aan plasma-eiwit, voornamelijk aan albumine en alfa 1-zuurglycoproteïne. TEZ wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk aan albumine.

Na orale toediening van D-IVA/TEZ/VNZ bedroeg het gemiddeld (SD) schijnbaar distributievolume van VNZ, TEZ en D-IVA respectievelijk 90,4 l (31,3), 123 l (43,2) en 157 l (47,3). VNZ, TEZ en D-IVA vertonen geen preferentiële distributie naar humane rode bloedcellen.

Biotransformatie

VNZ wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens, voornamelijk door CYP3A4/5. VNZ heeft geen belangrijke circulerende metabolieten.

TEZ wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens, voornamelijk door CYP3A4/5. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg ^{14}C -TEZ bij gezonde mannelijke proefpersonen waren M1-TEZ, M2-TEZ en M5-TEZ de drie belangrijkste circulerende metabolieten van TEZ bij de mens. De werkzaamheid van M1-TEZ is vergelijkbaar met die van TEZ en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M2-TEZ is veel minder farmacologisch actief dan TEZ 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 TEZ.

D-IVA wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4/5, waarbij de twee belangrijkste circulerende metabolieten, M1-D-IVA en M6-D-IVA, worden gevormd. M1-D-IVA heeft ongeveer één vijfde van de werkzaamheid van D-IVA en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M6-D-IVA wordt niet als farmacologisch actief beschouwd.

Eliminatie

Na orale toediening van D-IVA/TEZ/VNZ bedroeg de gemiddelde (SD) schijnbare klaringswaarde van VNZ, TEZ en D-IVA respectievelijk 1,18 (0,455) l/uur, 0,937 (0,338) l/uur en 6,52 (2,77) l/uur. De gemiddelde (SD) terminale halfwaardetijd van VNZ, TEZ en D-IVA na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis D-IVA/TEZ/VNZ bedraagt respectievelijk ongeveer 54,0 (10,1) uur, 92,4 (23,1) uur en 17,3 (2,67) uur. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedraagt de gemiddelde (SD) effectieve halfwaardetijd van VNZ, TEZ en D-IVA na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis D-IVA/TEZ/VNZ bij personen met CF respectievelijk ongeveer 92,8 (30,2) uur, 22,5 (5,85) uur en 19,2 (8,71) uur.

Uitscheiding

Na orale toediening van ^{14}C -VNZ alleen werd het grootste deel van de radioactiviteit (91,6%) uitgescheiden in de feces, voornamelijk als metabolieten.

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

Gegevens uit preklinisch onderzoek duiden erop dat het grootste deel van ^{14}C -D-IVA wordt uitgescheiden in de feces. De belangrijkste metabolieten van D-IVA die werden uitgescheiden, waren M1-D-IVA en M6-D-IVA. Op basis van de vergelijkbare structuur (gedeutereerd isotopoloog) en niet-klinische gegevens is de uitscheiding van D-IVA bij de mens naar verwachting vergelijkbaar met die van IVA.

Na orale toediening van ^{14}C -IVA alleen werd het grootste deel van IVA (87,8%) in de feces uitgescheiden na metabole omzetting. IVA en zijn metabolieten werden in minimale mate in de urine uitgescheiden (slechts 6,6% van IVA werd in de urine teruggevonden).

Leverfunctiestoornis

D-IVA/TEZ/VNZ is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Na een enkelvoudige dosis D-IVA/TEZ/VNZ hadden proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis een ongeveer 30% lagere blootstelling dan de totale blootstelling aan VNZ, een vergelijkbare totale blootstelling aan TEZ en een 20% lagere totale blootstelling aan D-IVA vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

Nierfunctiestoornis

Uitscheiding van VNZ, TEZ en D-IVA in de urine is verwaarloosbaar (zie 'Uitscheiding').

VNZ alleen of in combinatie met TEZ en D-IVA is niet onderzocht bij personen met CF en een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR minder dan 30 ml/min) of bij personen met CF en terminale nierinsufficiëntie. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bleek de blootstelling aan VNZ bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($N = 126$; eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) en een matige nierfunctiestoornis ($N = 2$; eGFR 30 tot 60 ml/min/1,73 m²) vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie ($N = 580$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² of meer).

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan TEZ bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($N = 172$; eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) en een matige nierfunctiestoornis ($N = 8$; eGFR 30 tot 60 ml/min/1,73 m²) vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie ($N = 637$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² of meer).

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan D-IVA bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis ($N = 132$; eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) en een matige nierfunctiestoornis ($N = 2$; eGFR 30 tot 60 ml/min/1,73 m²) vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie ($N = 577$; eGFR 90 ml/min/1,73 m² of meer) (zie rubriek 4.2).

Ras

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan VNZ bij witte personen ($N = 664$) en niet-witte personen ($N = 44$). De rassen met niet-witte personen bestonden uit 9 zwarte of Afrikaans-Amerikanen, 7 Aziaten, 7 met een meervoudige achtergrond van ras, 2 inheems Amerikaans of inheems Alaskaans, 2 met een andere etnische achtergrond en 17 personen van wie het ras niet is verzameld.

Zeer beperkte farmacokinetische populatiegegevens duiden erop dat de blootstelling aan TEZ vergelijkbaar is bij witte personen ($N = 652$) en niet-witte personen ($N = 8$). De rassen met niet-witte personen bestonden uit 5 zwarte of Afrikaans-Amerikanen en 3 inheemse Hawaïanen of bewoners van een ander eiland in de Stille Oceaan.

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van D-IVA bij witte personen (N = 670) en niet-witte personen (N = 41). De rassen met niet-witte personen bestonden uit 18 zwarte of Afrikaans-Amerikanen, 2 Aziaten, 3 met een meervoudige achtergrond van ras, 1 met een andere etnische achtergrond en 17 personen van wie het ras niet is verzameld.

Geslacht

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse zijn er geen klinisch relevante verschillen in blootstelling aan VNZ (433 mannen in vergelijking met 275 vrouwen), TEZ en D-IVA tussen mannen en vrouwen.

Ouderen

In klinische onderzoeken naar D-IVA/TEZ/VNZ waren 2 personen met CF van 65 jaar en ouder opgenomen. Dit aantal is onvoldoende om te bepalen of de respons bij deze personen verschilt van die bij jongere personen met CF (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten met CF in de leeftijd van 6 tot jonger dan 18 jaar

De blootstelling aan VNZ, TEZ en D-IVA die is waargenomen in fase 3-onderzoeken, zoals bepaald met een farmacokinetische populatieanalyse, wordt volgens leeftijdsgroep weergegeven in tabel 8. De blootstelling aan VNZ, TEZ en D-IVA in de leeftijd van 6 tot 18 jaar ligt binnen het bereik dat is waargenomen bij volwassenen met CF.

Tabel 8: Gemiddelde (SD) blootstelling aan vanzacaftor, tezacaftor en deutivacaftor volgens leeftijdsgroep						
Leeftijds- groep	Gewicht	Dosis	VNZ AUC _{0-24u} (mcg u/ml)	TEZ AUC _{0-24u} (mcg u/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24u, ss} (mcg·u/ml)	D-IVA AUC _{0-24u} (mcg u/ml)
6 tot < 12 jaar	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13,0 (4,90)	69,1 (20,7)	163 (42,2)	30,2 (11,6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18,6 (7,49)	101 (33,7)	162 (51,5)	48,5 (18,7)
12 tot < 18 jaar	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	15,8 (6,52)	93,0 (32,5)	149 (41,2)	37,1 (15,3)
≥ 18 jaar	- (N = 414)		19,0 (8,22)	89,0 (27,2)	130 (35,2)	39,3 (15,3)
SD: standaardafwijking; AUC _{0-24u} : oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij <i>steady state</i> ; qd: eenmaal daags.						

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vanzacaftor

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

VNZ was niet teratogeen bij ratten bij 10 mg/kg/dag of bij konijnen bij 40 mg/kg/dag (respectievelijk ongeveer 30 en 22 maal de MRHD op basis van de AUC's van VNZ).

VNZ had geen effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten bij orale doses tot 12,5 mg/kg/dag bij mannelijke ratten en 10 mg/kg/dag bij vrouwelijke ratten (voor mannelijke ratten ongeveer 19 maal en voor vrouwelijke ratten ongeveer 30 maal de MRHD op basis van de AUC van vanzacaftor). Bij drachtige ratten werd overdracht van VNZ 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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij drachtige ratten werd overdracht van TEZ via de placenta waargenomen.

Bij onderzoek naar de toxiciteit bij jonge ratten die werden blootgesteld vanaf dag 7 tot en met dag 35 na de geboorte (PND 7-35) waren er dode en stervende dieren, zelfs bij lage doses. De bevindingen waren dosisgerelateerd en waren over het algemeen ernstiger wanneer eerder na de geboorte werd begonnen met de toediening van tezacaftor. Bij blootstelling van ratten vanaf PND 21-49 werd geen toxiciteit gevonden bij de hoogste dosis, die ongeveer gelijk was aan tweemaal de beoogde menselijke blootstelling. Tezacaftor en zijn metaboliet, M1-TEZ, zijn substraten van P-glycoproteïne. Bij jongere ratten resulteerde een lagere activiteit van P-glycoproteïne in de hersenen in een hoger gehalte tezacaftor en M1-TEZ in de hersenen. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk niet relevant voor de geïndiceerde pediatrie populatie met een leeftijd van 6 jaar en ouder, bij wie de expressieniveaus van P-glycoproteïne overeenkomen met de niveaus bij volwassenen.

Vruchtbaarheid en zwangerschap

TEZ had geen effect op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling bij ratten bij orale doses tot 200 mg/kg/dag bij mannelijke ratten en 100 mg/kg/dag bij vrouwelijke ratten (voor mannelijke ratten ongeveer 3 maal en voor vrouwelijke ratten ongeveer 3 maal de MRHD op basis van de AUC van tezacaftor).

Deutivacaftor

D-IVA is een gedeuteerd isotopoloog van IVA, waarbij door middel van een toxiciteitsonderzoek van 13 weken bij ratten de toxiciteitsprofielen van beide stoffen zijn vergeleken. Er zijn geen aanvullende toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd voor D-IVA, omdat gegevens over de toxiciteit uit onderzoeken met IVA voldoende worden geacht voor het aantonen van het toxiciteitsprofiel van D-IVA.

Voor IVA duiden niet-klinische gegevens 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 (IVA)

De NOAEL voor vruchtbaarheidsbevindingen was 100 mg/kg/dag (8 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van IVA en de metabolieten ervan) bij mannelijke ratten en 100 mg/kg/dag (5 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van IVA en de metabolieten ervan) bij vrouwelijke ratten.

In het pre- en postnataal onderzoek veroorzaakte IVA 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 5 maal de systemische blootstelling aan IVA en de metabolieten ervan bij volwassen mensen met de MRHD. Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van IVA 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 dosisniveaus van IVA van 10 mg/kg/dag en hoger (0,3 maal de MRHD op basis van systemische blootstelling aan IVA en de metabolieten ervan). Deze bevinding is niet waargenomen bij foetussen van vrouwelijke ratten die behandeld werden met IVA van dag 7 tot dag 17 van de dracht, bij rattenjongen die in bepaalde mate werden blootgesteld aan IVA 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 IVA werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend (zie rubriek 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met combinatietherapie bij ratten waarbij VNZ, TEZ en D-IVA gelijktijdig werden toegediend ter beoordeling van de kans op additieve en/of synergistische toxiciteit leidde niet tot onverwachte toxiciteiten of interacties.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Croscarmellosextrium (E468)
Hypromellose (E464)
Hypromellose-acetaatsuccinaat
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Natriumlaurylsulfaat (E487)

Filmomhulling van de tablet

Karmijn (E120)
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E133)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Rood ijzeroxide (E172)
Talk (E553b)
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Thermogevormde blisterverpakking van PCTFE (polychloortrifluorethyleen)-film gelamineerd aan PVC (polyvinylchloride)-film en afgesloten met blisterfolie (aluminium).

Verpakkingsgrootten

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg filmomhulde tabletten

Alyftrek verpakkingsgrootte van 56 tabletten (4 blisterfolieverpakkingen, elk met 14 tabletten)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg filmomhulde tabletten

Alyftrek verpakkingsgrootte van 84 tabletten (4 blisterfolieverpakkingen, elk met 21 tabletten)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland
Tel.: +353 (0)1 761 7299

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

EU/1/25/1943/001
EU/1/25/1943/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 juni 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
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 voor dit geneesmiddel 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.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (<i>Post-authorisation efficacy study, PAES</i>) (VX24-121-107): Teneinde de werkzaamheid en veiligheid van deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor verder te karakteriseren bij de behandeling van cystische fibrose bij personen van 6 jaar en ouder die ten minste één niet-klasse I-mutatie hebben in het ‘cystic fibrosis transmembrane conductance regulator’ (<i>CFTR</i>)-gen, met inbegrip van personen met twee niet- <i>F508del</i> -mutaties (bijv. <i>N1303K</i> , niet-canonieke ‘splicing’-mutaties en mutaties met onderbouwing van FRT-gegevens) moet de vergunninghouder een niet-interventiestudie uitvoeren en de resultaten hiervan indienen, op basis van gegevens afkomstig van een patiëntenregister, volgens een overeengekomen protocol.	Definitief klinisch onderzoeksrapport (CSR): december 2030

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor, en
vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 10 mg vanzacaftor.

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

Slik de tabletten heel door.

Neem de tabletten met vetbevattend voedsel in.

Neem eenmaal per dag twee tabletten in.

Openen

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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/25/1943/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg
tabletten
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor, en vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 4 mg vanzacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

84 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Slik de tabletten heel door.

Neem de tabletten met vetbevattend voedsel in.

Neem eenmaal per dag drie tabletten in.

Openen

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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/25/1943/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

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

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg tabletten
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ 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 gebruiken 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 Alyftrek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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 Alyftrek en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Alyftrek is een tablet met drie werkzame stoffen: deutivacaftor, tezacaftor en vanzacaftor.

Alyftrek is bestemd voor personen van 6 jaar en ouder met cystische fibrose die ten minste één mutatie hebben in het *CFTR*-gen ('cystic fibrosis transmembrane conductance regulator'-gen) die reageert op Alyftrek. Cystische fibrose (CF) is een erfelijke ziekte. Bij die ziekte kunnen de longen en het spijsverteringsstelsel verstopt raken met dik, kleverig slijm. Dit middel is bedoeld als langdurige behandeling.

Alyftrek heeft een werking op een eiwit, CFTR genaamd. Dit eiwit is beschadigd bij sommige mensen met CF, als ze een mutatie (verandering) in het *CFTR*-gen hebben. Vanzacaftor en tezacaftor verhogen de hoeveelheid van het CFTR-eiwit aan het oppervlak van de cel. Deutivacaftor zorgt ervoor dat het eiwit beter werkt.

Alyftrek helpt uw ademhaling door uw longfunctie te verbeteren. U kunt ook merken dat u niet zo vaak ziek wordt. Of dat het gemakkelijker is om aan te komen in gewicht.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken 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.

Is dit op u van toepassing? Neem dan contact op met uw arts. En neem de tabletten niet in.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Leverschade en het minder goed werken van de lever bij mensen met en zonder leverziekte zijn gezien** bij sommige patiënten die ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor gebruikten. Dat is een geneesmiddel met dezelfde of vergelijkbare bestanddelen als die van Alyftrek. Het minder goed werken van de lever kan ernstig zijn. Het is mogelijk dat hierdoor een transplantatie nodig is.

- **Heeft u problemen met uw lever?** Of heeft u eerder problemen met uw lever gehad? **Neem dan contact op met uw arts.**

Uw arts zal een aantal **bloedonderzoeken laten doen om uw lever te controleren** vóór en tijdens de behandeling met dit middel, vooral als uw bloedonderzoeken in het verleden hoge leverenzymwaarden vertoonden. Een verhoogd gehalte van leverenzymen in het bloed komt vaak voor bij patiënten met CF en bij mensen die Alyftrek gebruiken.

Heeft u verschijnselen van problemen met uw lever? **Vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.** Deze verschijnselen vindt u in rubriek 4.

- Depressie en angst zijn gemeld bij patiënten die dit middel gebruikten. **Zeg het onmiddellijk tegen uw arts als u (of iemand die dit middel gebruikt) een van de volgende klachten krijgt. Dit kunnen tekenen zijn van depressie of andere psychische stoornissen:** een verdrietige of veranderde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak of gedachten over zichzelf iets aandoen of doden, slaapproblemen en/of ongewoon gedrag (zie rubriek 4).
- **Heeft u problemen met uw nieren?** Of heeft u eerder problemen met uw nieren gehad? **Neem dan contact op met uw arts.**
- **Als u twee 'klasse I-mutaties'** heeft (mutaties waardoor er geen CFTR-eiwit wordt aangemaakt), mag u dit middel niet gebruiken. U reageert dan waarschijnlijk niet op dit geneesmiddel.
- Heeft u **een orgaantransplantatie** ondergaan? **Neem dan contact op met uw arts** voordat u met de behandeling met dit middel begint.
- **Heeft u al eens een ander product met tezacaftor of ivacaftor gebruikt? En moest u die behandeling tijdelijk of permanent stopzetten vanwege bijwerkingen?** **Neem dan contact op met uw arts.** Het kan zijn dat uw arts u vaker wil zien.
- **Gebruikt u een hormonaal middel dat zorgt dat u of uw partner niet zwanger wordt?** (Een anticonceptiemiddel, ook wel voorbehoedsmiddel genoemd.) Bijvoorbeeld vrouwen die de pil gebruiken. **Neem dan contact op met uw arts.** Gebruikt u een dergelijk hormonaal middel terwijl u ook Alyftrek gebruikt? Dan is de kans groter dat u huiduitslag krijgt. Krijgt u last van huiduitslag terwijl u Alyftrek gebruikt? **Neem dan contact op met uw arts.**
- **Uw arts kan oogonderzoeken doen** vóór en tijdens een behandeling met dit middel. Troebel worden van de ooglenzen (staar) zonder enig effect op het gezichtsvermogen is voorgekomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die ivacaftor kregen. Ivacaftor is vergelijkbaar met deutivacaftor, een van de werkzame stoffen in Alyftrek.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 6 jaar. Het is namelijk niet bekend of Alyftrek bij deze leeftijdsgroep veilig is en goed werkt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Alyftrek 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 een invloed hebben op de manier waarop Alyftrek

werkt. Of ze kunnen leiden tot een grotere kans op bijwerkingen. Vertel het vooral aan uw arts als u een van de geneesmiddelen hieronder gebruikt. Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Uw arts kan dan de dosis van een van deze geneesmiddelen veranderen.

- **Antischimmelmiddelen** (worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties), zoals fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol en voriconazol.
- **Antibiotica** (worden gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties), zoals claritromycine, erytromycine, rifampicine, rifabutine en telitromycine.
- **Geneesmiddelen tegen epilepsie** (worden gebruikt voor de behandeling van aanvallen van epilepsie of stuipen), zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.
- **Kruidenmiddelen**, zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).
- **Geneesmiddelen die zorgen dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt** (worden gebruikt na een orgaantransplantatie), zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus.
- **Geneesmiddelen die het hart met meer kracht laten pompen (hartglycosiden)** (worden gebruikt voor de behandeling van sommige hartziekten), zoals digoxine.
- **Bloedverdunders** (worden gebruikt om bloedpropjes te voorkomen), zoals warfarine.
- **Geneesmiddelen tegen diabetes (suikerziekte)**, zoals glimepiride en glipizide.
- **Geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen**, zoals verapamil.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd tijdens de behandeling eten of drinken waar grapefruit in zit. Deze kunnen er namelijk voor zorgen dat er meer Alyftrek in uw lichaam aanwezig is. Hierdoor kunnen de bijwerkingen van Alyftrek 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:** Uw arts zal u helpen beslissen wat het beste is voor u en uw kind.
- **Borstvoeding:** Tezacator is teruggevonden in baby's die borstvoeding kregen. Er is onvoldoende informatie om te bepalen of vanzacator of deutivacaftor in de moedermelk terechtkomt. Ivacaftor is wel teruggevonden in baby's die borstvoeding kregen. Uw arts zal het voordeel van borstvoeding voor uw baby en het voordeel van de behandeling voor u tegen elkaar afwegen. Dit helpt u een beslissing te nemen over eventuele stopzetting van de borstvoeding of stopzetting van de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan u duizelig maken. Voelt u zich duizelig? Bestuur dan geen voertuig, fiets niet en gebruik geen machines behalve wanneer u daar geen last van heeft.

Alyftrek bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, 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.

Alyftrek-tabletten zijn er in twee verschillende sterktes. Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen.

De aanbevolen dosering voor personen van 6 jaar en ouder:

Gewicht	Dosis per dag	Sterkte van de tablet
Minder dan 40 kg	Drie ronde tabletten , eenmaal per dag	deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
40 kg of meer	Twee capsulevormige tabletten , eenmaal per dag	deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/ vanzacator 10 mg

Neem de Alyftrek-tabletten in met voedsel dat vet bevat. Dit zijn bijvoorbeeld maaltijden of snacks die met boter of oliën zijn bereid of die eieren bevatten. Andere voedingsmiddelen die vet bevatten, zijn:

- Kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk, yoghurt, chocolade
- Vlees, vette vis
- Avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofoe)
- Noten, voedzame repen of dranken die vet bevatten

Vermijd eten en drinken waar grapefruit in zit zolang u Alyftrek gebruikt. Zie voor meer informatie het gedeelte 'Waarop moet u letten met eten en drinken?' in rubriek 2.

Slik de tabletten heel door. U mag de tabletten vóór het doorslikken niet kauwen, fijnmaken of breken.

Neem de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in. De tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik (via de mond).

Ga door met het gebruik van al uw andere geneesmiddelen, behalve als uw arts u zegt dat u ermee moet stoppen.

Heeft u matige problemen met uw lever? Dan is dit geneesmiddel niet aanbevolen. Maar uw arts zal bepalen of u dit geneesmiddel beter wel of juist niet kunt gebruiken.

Heeft u ernstige problemen met uw lever? Dan mag u dit geneesmiddel niet gebruiken. 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 staan.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Bent u een dosis vergeten? Dan moet u nagaan hoelang geleden het is sinds de dosis die u bent vergeten.

- Is er **minder dan 6 uur** verstreken sinds u een dosis bent vergeten? Neem dan de vergeten tabletten zo snel mogelijk in. Ga daarna weer verder met uw normale schema.
- Is er **meer dan 6 uur** verstreken sinds de vergeten dosis? Sla dan de vergeten dosis over. Ga de volgende dag verder met uw normale schema.

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

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken. Het is belangrijk dat u dit geneesmiddel regelmatig inneemt. Breng geen veranderingen aan, behalve als uw arts zegt dat u dat moet doen.

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 verschijnselen van problemen met de lever

Een verhoogd gehalte van leverenzymen in het bloed komt vaak voor bij personen met CF en bij personen die dit middel gebruiken. Dit kunnen verschijnselen zijn van problemen met uw lever:

- Pijn of ongemak rechts bovenin de buik
- Uw huid of oogwit wordt geel
- Geen trek meer hebben in eten
- Misselijk zijn of overgeven
- Donkere urine

Depressie. Teken hiervan zijn onder andere een verdrietige of veranderde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak.

Heeft u een van deze klachten? **Vertel het dan uw arts onmiddellijk.**

Andere bijwerkingen

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

- Verhoogd gehalte leverenzymen (verschijnselen dat de lever het zwaar heeft)
- Hoofdpijn
- Diarree
- Buikpijn
- Verstopte neus
- Infectie van de bovenste luchtwegen (neus en keel)
- Griep (influenza)
- Roodheid of pijn in de keel (pijn in de mond of de keelholte)
- Duizelig zijn
- Bacteriën in het slijm in de luchtwegen (sputum)

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

- Depressie
- Huiduitslag
- Verhoogde creatinefosfokinasewaarde (duidt op afbraak van spieren) vastgesteld in bloedonderzoeken
- Angst
- Loopneus (rinitis)
- Oorpijn
- Oorongemak
- Roodheid van de keel (erytheem van de keelholte)
- Een piepend, ruisend of fluitend geluid in de oren (oorsuizen)
- Toename van de bloedstroom naar het trommelveel. Dit kan leiden tot roodheid en ontsteking (hyperemie van het trommelveel)
- Problemen met de zenuwen in het binnenoor. Dit kan invloed hebben op het gehoor en het evenwicht (binnenoorandoening)
- Problemen met de bijholten (verstopte bijholten)
- Misselijk zijn
- Knobbeltjes in de borst (borstgezwel)

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

- Borstontsteking
- Verstopt oor (ophoping van vocht in de oren)
- Vergroting van de borst bij mannen (gynaecomastie)
- Problemen met de tepel
- Pijn aan de tepel

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 verpakking 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 deutivacaftor, tezacaftor en vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg deutivacaftor, 20 mg tezacaftor, en vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 4 mg vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 125 mg deutivacaftor, 50 mg tezacaftor, en vanzacaftorcalciumdihydraat overeenkomend met 10 mg vanzacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: croscarmellose-natrium (E468), hypromellose (E464), hypromellose-acetaatsuccinaat, magnesiumstearaat (E470b), microkristallijne cellulose (E460(i)) en natriumlaurylsulfaat (E487).
- Filmomhulling van de tablet: karmijn (E120), briljantblauw FCF aluminiumlak (E133), hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), rood ijzeroxide (E172), talk (E553b) en titaandioxide (E171).

Aan het einde van rubriek 2 staat belangrijke informatie over de inhoud van dit middel.

Hoe ziet Alyftrek eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, ronde tabletten met aan een zijde 'V4' ingeslagen en aan de andere zijde glad.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn paarse, capsulevormige tabletten met aan een zijde 'V10' ingeslagen en aan de andere zijde glad.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
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
Northern Ireland
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

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