

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 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor en 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

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)

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Lichtoranje, capsulevormige tablet met aan een zijde ‘T50’ ingeslagen en aan de andere zijde glad (afmetingen 6,4 mm x 12,2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

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-tabletten zijn geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij patiënten van 6 jaar en ouder die ten minste één *F508del*-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen hebben (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 ten minste één *F508del*-mutatie te bevestigen met behulp van een genotyperingstest (zie rubriek 5.1).

Voor 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. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet een frequentere controle overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Dosering

De dosering voor volwassenen en pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder moet worden bepaald op basis van Tabel 1.

Leeftijd	Gewicht	Ochtenddos	Avonddos
6 tot 12 jaar	< 30 kg	Twee tabletten ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Eén tablet ivacaftor 75 mg
6 tot 12 jaar	≥ 30 kg	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet ivacaftor 150 mg
12 jaar en ouder	-	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet ivacaftor 150 mg

De ochtend- en avonddosis moeten worden ingenomen met een tussentijd van ongeveer 12 uur, met vetbevattend voedsel (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 ochtenddos, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen en mag de patiënt de avonddosis niet meer innemen. De volgende geplande ochtenddos moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.
- de vergeten avonddosis, mag de patiënt de vergeten dosis niet meer innemen. De volgende geplande ochtenddos moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

De ochtenddos en avonddosis 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 dosis worden verlaagd zoals in Tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 2: Toedieningsschema voor gelijktijdig gebruik met matige en sterke CYP3A-remmers			
Leeftijd	Gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
6 tot 12 jaar	< 30 kg	Wissel elke dag af: <ul style="list-style-type: none"> • Twee tabletten ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) de eerste dag • één tablet ivacaftor 75 mg (IVA) de volgende dag Geen avonddosis IVA-tablet.	Twee tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis IVA-tablet.
6 tot 12 jaar	≥ 30 kg	Wissel elke dag af: <ul style="list-style-type: none"> • Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) de eerste dag • één tablet ivacaftor 150 mg (IVA) de volgende dag Geen avonddosis IVA-tablet.	Twee tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis IVA-tablet.
12 jaar en ouder	-	Wissel elke dag af: <ul style="list-style-type: none"> • Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) de eerste dag • één tablet ivacaftor 150 mg (IVA) de volgende dag Geen avonddosis IVA-tablet.	Twee tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis IVA-tablet.

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 dosis (zie Tabel 3).

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 3) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Tabel 3: Aanbeveling voor gebruik bij patiënten van 6 jaar en ouder met een leverfunctiestoornis				
Leeftijd	Gewicht	Licht (Child-Pugh- klasse A)	Matig (Child-Pugh- klasse B)	Ernstig (Child-Pugh- klasse C)
6 tot 12 jaar	< 30 kg	Geen dosisaanpassing	<p>Gebruik niet aanbevolen. Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Indien gebruikt, moet Kafrio met voorzichtigheid als volgt worden gebruikt in een verlaagde dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: twee tabletten IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg 's ochtends • Dag 2: één tablet IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg 's ochtends <p>Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen.</p> <p>De avonddosis van de IVA-tablet mag niet worden ingenomen.</p>	Mag niet worden gebruikt
6 tot 12 jaar	≥ 30 kg	Geen dosisaanpassing	<p>Gebruik niet aanbevolen. Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Indien gebruikt, moet Kafrio met voorzichtigheid als volgt worden gebruikt in een verlaagde dosis:</p>	Mag niet worden gebruikt

			<ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: twee tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends • Dag 2: één tablet IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends <p>Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen.</p> <p>De avonddosis van de IVA-tablet mag niet worden ingenomen.</p>	
12 jaar en ouder	-	Geen dosisaanpassing	<p>Gebruik niet aanbevolen. Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Indien gebruikt, moet Kafrio met voorzichtigheid als volgt worden gebruikt in een verlaagde dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1: twee tabletten IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends • Dag 2: één tablet IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends <p>Blijf daarna de dosering van dag 1 en dag 2 afwisselen.</p> <p>De avonddosis van de IVA-tablet mag niet worden ingenomen.</p>	Mag niet worden gebruikt

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 Kafrio in combinatie met ivacaftor bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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, fijn gemaakt 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.

Kafrio moet 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 Kafrio 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

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Bij een patiënt met cirrose en portale hypertensie werd tijdens de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande gevorderde leverziekte (bijv. cirrose, portale hypertensie) en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik moeten deze patiënten na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij patiënten met CF. In klinische onderzoeken werden verhoogde transaminasen frequenter waargenomen bij patiënten die behandeld werden met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA in vergelijking met placebo. Bij patiënten die behandeld werden met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA gingen deze verhogingen soms gepaard met gelijktijdige verhogingen in totaalbilirubine. Voor alle patiënten worden bepalingen 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 (zie rubriek 4.2).

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of 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 4.2, 4.8 en 5.2).

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 3).

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

Depressie

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring voor zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden in deze populatie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten na orgaantransplantatie

IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de rash is verdwenen, moet overwogen worden of het aangewezen is om IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA is het aantal patiënten 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 blootstelling aan IVA is aanzienlijk afgenomen en de verwachting is dat de blootstelling aan ELX en TEZ afneemt door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat kan leiden tot de verminderde werkzaamheid van IVA/TEZ/ELX en IVA. Daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA is toegenomen bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis van IVA/TEZ/ELX en van IVA moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5 en Tabel 2 in rubriek 4.2).

Cataract

Gevallen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglens zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrie patiënten die behandeld werden met schema's die IVA 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 IVA niet worden uitgesloten. Bij pediatrie patiënten die de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (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 ELX, TEZ en/of IVA beïnvloeden

CYP3A-inductoren

ELX, TEZ en IVA zijn substraten van CYP3A (IVA 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 IVA met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagde de oppervlakte onder de curve (AUC) van IVA met 89%. De blootstelling aan ELX en TEZ wordt naar verwachting ook lager bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren; daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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 ELX 2,8 maal en de AUC van TEZ 4,0 tot 4,5 maal. Gelijktijdige toediening met itraconazol en ketoconazol verhoogde de AUC van IVA respectievelijk 15,6 maal en 8,5 maal. De dosis IVA/TEZ/ELX en IVA moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (zie Tabel 2 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 ELX en TEZ ongeveer 1,9 tot 2,3 maal kan verhogen. Gelijktijdige toediening van fluconazol resulteerde in een 2,9-voudige verhoging van de AUC van IVA. De dosis IVA/TEZ/ELX en IVA moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (zie Tabel 2 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 ELX, TEZ en IVA verhogen. Voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling met IVA/TEZ/ELX en IVA worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat ELX 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 ELX 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 TEZ een substraat is voor het opnametransporteiwit OATP1B1 en de effluxtransporteiwitten P-gp en BCRP. TEZ is geen substraat voor OATP1B3. De blootstelling aan TEZ 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 metaboliet van TEZ) 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 IVA geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of P-gp. *In vitro* zijn IVA en de metabolieten 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 IVA en M1-IVA wijzigt, terwijl niet wordt verwacht dat mogelijke wijzigingen in blootstelling aan M6-IVA klinisch relevant zijn.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door ELX, TEZ en/of IVA

CYP2C9-substraten

IVA kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt aanbevolen de *international normalised ratio* (INR) te controleren tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met IVA/TEZ/ELX en IVA. 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 IVA of TEZ/IVA 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 IVA. Toediening van IVA/TEZ/ELX en IVA 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 ELX en M23-ELX een remmend effect op de opname door OATP1B1 en OATP1B3. TEZ/IVA verhoogden de AUC van pitavastatine, een substraat van OATP1B1, met een factor 1,2. Gelijktijdige toediening met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 totaalbilirubine waargenomen (een wijziging van maximaal 4,0 µmol/l vanaf de uitgangssituatie). Deze bevinding stemt overeen met het *in vitro* remmende effect van ELX en M23-ELX op de bilirubinetransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.

ELX en IVA zijn remmers van BCRP. Gelijktijdige toediening van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA 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 IVA 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 ELX, TEZ of IVA 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

Uit beperkte gegevens blijkt dat ELX, TEZ en IVA in de moedermelk worden uitgescheiden. 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 ELX, TEZ en IVA op de vruchtbaarheid bij de mens. TEZ had geen effecten op de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij klinisch relevante blootstellingen. ELX en IVA 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 IVA 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 IVA ontvingen, bij patiënten die TEZ/IVA in combinatie met IVA ontvingen, en ook bij patiënten die IVA 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 IVA toegediend kregen, waren hoofdpijn (17,3%), diarree (12,9%) en bovensteluchtweginfectie (11,9%) en aminotransferase verhoogd (10,9%).

Ernstige bijwerkingen van rash die ervaren werden door patiënten van 12 jaar en ouder, zijn gemeld bij 1,5% van de patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft bijwerkingen weer die zijn waargenomen met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA, TEZ/IVA in combinatie met IVA en IVA als 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen		
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie*, nasofaryngitis	Zeer vaak
	Rhinitis*, griep*	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie*	Vaak
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*, duizeligheid*	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening	Vaak
	Oorcongestie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn, neusverstopping*	Zeer vaak
	Rinorroe*, bijholteverstopping, farynx-erytheem, abnormale ademhaling*	Vaak
	Piepen*	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree*, abdominale pijn*	Zeer vaak
	Nausea, bovenbuikpijn*, flatulentie*	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	Zeer vaak
	Alanine-aminotransferase verhoogd*	Zeer vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd*	Zeer vaak
	Leverletsel†	Niet bekend
	Totaalbilirubine verhoogd†	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash*	Zeer vaak
	Acne*, pruritus*	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	Vaak
	Borstontsteking, gynaecomastie, tepelaandoening, tepelpijn	Soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	Zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd*	Zeer vaak
	Bloeddruk verhoogd*	Soms

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

† Leverletsel (ALAT, ASAT en totaalbilirubine verhoogd) gemeld op basis van postmarketinggegevens met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Dit omvatte ook leverfalen resulterend in transplantatie bij een patiënt met reeds bestaande cirrose en portale hypertensie. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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 van 12 jaar en ouder (onderzoek 445-103).
- Een 192 weken durend, open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (onderzoek 445-105) bij 506 patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 en 445-103.
- Een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actief controlemiddel bij 258 patiënten van 12 jaar en ouder (onderzoek 445-104).
- Een 24 weken durend, open-label onderzoek (onderzoek 445-106) bij 66 patiënten van 6 tot 12 jaar.
- Een 24 weken durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (onderzoek 445-116) bij 121 patiënten van 6 tot 12 jaar.
- Een 192 weken durend, tweedelig (deel A en deel B), open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (onderzoek 445-107) bij patiënten van 6 jaar en ouder die overstapten van onderzoek 445-106, waarbij een analyse van deel A (96 weken) werd uitgevoerd op 64 patiënten.
- Een 24 weken durend, open-label onderzoek (onderzoek 445-111) bij 75 patiënten van 2 tot 6 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

In onderzoek 445-102 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8 , > 5 of $> 3 \times \text{ULN}$ 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.

Tijdens de open-label onderzoeken zetten sommige patiënten de behandeling stop vanwege verhoogde transaminasen. In de postmarketingfase zijn gevallen gemeld van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasen (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 $> 5 \times \text{ULN}$ 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 vanwege 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 IVA in onderzoek 102, 103, 104, 106 en 111 zijn beoordeeld bij 228 patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten.

In onderzoek 445-106 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 0,0%, 1,5% en 10,6% bij patiënten van 6 tot 12 jaar. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX had een transaminaseverhoging van > 3 x ULN in combinatie met een stijging van het totaalbilirubine van > 2 x ULN of staakte de behandeling vanwege verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.4).

In onderzoek 445-111 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 1,3%, 2,7% en 8,0% bij patiënten van 2 tot 6 jaar. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX had een transaminaseverhoging van > 3 x ULN in combinatie met een stijging van het totaalbilirubine van > 2 x ULN of staakte de behandeling vanwege verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.4).

Rash

In onderzoek 445-102 met patiënten van 2 tot jonger dan 6 jaar hadden 15 (20,0%) patiënten ten minste 1 voorval van rash, 4 (9,8%) meisjes en 11 (32,4%) jongens.

Lenticulaire troebeling

Eén patiënt had een bijwerking van lenticulaire troebeling.

Andere speciale populaties

Met uitzondering van de verschillen in geslacht voor rash was het veiligheidsprofiel van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 (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 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

ELX en TZE 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. IVA versterkt de *channel-open probability* (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak.

Het gecombineerde effect van ELX, TEZ en IVA 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 niet-*F508del*-CFTR-varianten op het tweede allel betreft, is het niet duidelijk of en in welke mate de combinatie van ELX, TEZ en IVA ook de hoeveelheid van deze gemuteerde CFTR-varianten 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 geen chloride transporteert en dat niet reageert op andere CFTR-modulators [IVA en TEZ/IVA] *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 van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van 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 van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van TEZ/IVA in combinatie met IVA -45,1 mmol/l (95%-BI: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

In onderzoek 445-104 (patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie op het tweede allel met een 'gating'-defect of residuele CFTR-activiteit) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA, -22,3 mmol/l (95%-BI: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van de controlegroep (IVA-groep of de groep die behandeld werd met TEZ/IVA in combinatie met IVA) was -23,1 mmol/l (95%-BI: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

In onderzoek 445-106 (patiënten van 6 tot 12 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie ($n = 62$) tot en met week 24 ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95%-BI: -63,7; -58,2)*. De gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 12 ($n = 59$) was -58,6 mmol/l (95%-BI: -61,1; -56,1).

* Niet alle deelnemers die zijn opgenomen in de analyses hadden beschikbare gegevens voor alle controlebezoeken, met name vanaf week 16. Het vermogen om gegevens te verzamelen in week 24 werd belemmerd door de COVID-19-pandemie. De gegevens van week 12 waren minder geïmpacteerd door de pandemie.

In onderzoek 445-116 (patiënten van 6 tot 12 jaar die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) resulteerde behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA in een afname van zweetchloride tot en met week 24 ten opzichte van placebo. Het kleinste-kwadratengemiddelde van het behandelingsverschil voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van placebo met betrekking tot de absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was -51,2 mmol/l (95%-BI: -55,3; -47,1; nominale $P < 0,0001$).

Cardiovasculaire effecten

Effect op het QT-interval

Bij doses tot 2 maal de maximale aanbevolen dosis ELX en 3 maal de maximale aanbevolen dosis TEZ en IVA 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 IVA bij patiënten met CF werd aangetoond in zes fase 3-onderzoeken. De patiënten die in deze onderzoeken werden opgenomen, waren homozygoot voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie (MF), een 'gating'-defect of residuele CFTR-activiteit op het tweede allel. Niet alle *F508del*-heterozygote patiënten zijn klinisch beoordeeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA.

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 ofwel 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 (≤ 3 nucleotiden) als niet-kleine (> 3 nucleotiden)), ofwel *missense*-mutaties waardoor CFTR-eiwit wordt aangemaakt dat niet functioneel is als chloridetransporteiwit en niet reageert op IVA en TEZ/IVA *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*. In totaal werden 403 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 26,2 jaar) gerandomiseerd en kregen ze placebo of IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA toegediend. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ 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) TEZ/IVA in combinatie met IVA gedurende een open-label inlooperperiode van 4 weken, waarna ze gerandomiseerd werden en ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ofwel TEZ/IVA in combinatie met IVA toegediend kregen gedurende een dubbelblinde behandelingsperiode van 4 weken. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie na de inlooperperiode bedroeg 60,9% (bereik: 35,0%; 89,0%).

Onderzoek 445-104 was een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met een actief controlemiddel bij patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie op het tweede allel met een 'gating'-defect (*Gating*) of residuele CFTR-activiteit (RF). In totaal kregen 258 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 37,7 jaar) ofwel IVA (*F/Gating*) ofwel

TEZ/IVA in combinatie met IVA (F/RF) gedurende een open-label inlooperperiode van 4 weken en kregen ze de desbetreffende behandeling tijdens de behandelingsperiode, en patiënten met het F/3117H-genotype kregen IVA tijdens de inlooperperiode. Patiënten werden daarna gerandomiseerd en kregen ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ofwel bleven de behandeling met een CFTR-modulator ontvangen die ze tijdens de inlooperperiode hadden gekregen. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie na de inlooperperiode bedroeg 67,6% (bereik: 29,7%; 113,5%).

Onderzoek 445-106 was een 24 weken durend, open-label onderzoek bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie. In totaal kregen 66 patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 9,3 jaar) een dosis in overeenstemming met hun gewicht. Patiënten die in de uitgangssituatie < 30 kg wogen, kregen 's ochtends twee tabletten met 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX en 's avonds één tablet met 75 mg IVA. Patiënten die in de uitgangssituatie ≥ 30 kg wogen, kregen 's ochtends twee tabletten met 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX en 's avonds één tablet met 150 mg IVA. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ ≥ 40% en een gewicht ≥ 15 kg. De gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie was 88,8% (bereik: 39,0%; 127,1%).

Onderzoek 445-116 was een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 9,2 jaar) die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie. In totaal werden 121 patiënten gerandomiseerd en kregen ze ofwel placebo ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. De patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen en die < 30 kg wogen in de uitgangssituatie kregen twee tabletten met IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg 's ochtends en één tablet met IVA 75 mg 's avonds toegediend. Patiënten die ≥ 30 kg wogen in de uitgangssituatie kregen twee tabletten met IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends en één tablet met IVA 150 mg 's avonds toegediend. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ ≥ 70% [gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie van 89,3% (bereik: 44,6%; 121,8%)], een LCI_{2,5} ≥ 7,5 [gemiddelde LCI_{2,5} in de uitgangssituatie van 10,01 (bereik: 6,91; 18,36)] en wogen ze ≥ 15 kg.

De patiënten in deze onderzoeken 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, met uitzondering van onderzoeksgeneesmiddelen. De patiënten hadden een bevestigde diagnose van CF.

In onderzoek 445-102, 445-103, 445-104 en 445-106 werden 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 ≥ 3 x ULN, of totaalbilirubine ≥ 2 x ULN), uitgesloten van deelname. Patiënten in onderzoek 445-102 en 445-103 kwamen in aanmerking voor een overstap naar een 192 weken durend open-label extensieonderzoek (onderzoek 445-105).

Patiënten in onderzoek 445-104, 445-106 en 445-116 kwamen in aanmerking voor een overstap naar afzonderlijke open-label extensieonderzoeken.

Onderzoek 445-102

In onderzoek 445-102 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. In vergelijking met placebo leidde een behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ van 14,3 procentpunten (95%-BI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (zie Tabel 5). De gemiddelde verbetering in ppFEV₁ werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 en bleef aanhouden gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. De verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, ppFEV₁ in de uitgangssituatie, geslacht en geografisch gebied.

In totaal hadden 18 patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen een ppFEV₁ < 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 van patiënten behandeld met

IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van patiënten behandeld met placebo voor absolute verandering in ppFEV₁ tot en met week 24 in deze subgroep bedroeg 18,4 procentpunten (95%-BI: 11,5; 25,3).

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

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)			
Analyse	Statistiek	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 200
Primaire			
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute verandering in ppFEV ₁ 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)
Belangrijkste secundaire			
Absolute verandering in ppFEV ₁ 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*	Aantal voorvallen (voorvalpercentage per jaar [†]) 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 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 ²)	Gemiddelde (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)

Analyse	Statistiek	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 200
Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie in week 24 (kg/m ²)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
ppFEV ₁ : 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. * Een pulmonale exacerbatie werd gedefinieerd als een verandering in antibioticabehandeling (intraveneus, inhalatie of oraal) vanwege 4 of meer van 12 vooraf gespecificeerde sinopulmonale klachten/verschijnselen. † Geschat percentage voorvallen per jaar berekend op basis van 48 weken per jaar.			

Onderzoek 445-103

In onderzoek 445-103 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie in week 4 van de dubbelblinde behandelingsperiode. Behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA vergeleken met TEZ/IVA in combinatie met IVA leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ van 10,0 procentpunten (95%-BI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (zie Tabel 6). Verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van ppFEV₁ en geografisch gebied.

Zie Tabel 6 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 ppFEV₁ van respectievelijk 7,8 procentpunten (95%-BI: 4,8; 10,8) en 13,2 procentpunten (95%-BI: 8,5; 17,9) waargenomen.

Tabel 6: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-103)

Analyse*	Statistiek	TEZ/IVA in combinatie met IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 55
Primaire			
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	60,2 (14,4)	61,6 (15,4)
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie in week 4 (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,4 (0,9)	10,0 (7,4; 12,6) <i>P</i> < 0,0001 10,4 (0,9)
Belangrijkste secundaire			
Uitgangswaarde zweetchloride (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	90,0 (12,3)	91,4 (11,0)
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 1,7 (1,8)	-45,1 (-50,1; -40,1) <i>P</i> < 0,0001 -43,4 (1,7)
Uitgangswaarde CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)	Gemiddelde (SD)	72,6 (17,9)	70,6 (16,2)

Tabel 6: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-103)			
Analyse*	Statistiek	TEZ/IVA in combinatie met IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 55
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 ₁ : 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 TEZ/IVA in combinatie met IVA.			

Onderzoek 445-104

In onderzoek 445-104 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ binnen de groep vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie van 3,7 procentpunten (95%-BI: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (zie tabel 7). Verbeteringen in ppFEV₁ werden over het algemeen waargenomen los van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van ppFEV₁, geografisch gebied en genotypegroep (*F/Gating* of *F/RF*).

Zie tabel 7 voor een samenvatting van de primaire en secundaire uitkomsten in de hele onderzoekspopulatie.

In een subgroepanalyse van patiënten met een *F/Gating*-genotype was het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (N = 50) ten opzichte van IVA (N = 45) voor de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ 5,8 procentpunten (95%-BI: 3,5; 8,0). In een subgroepanalyse van patiënten met een *F/RF*-genotype was het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (N = 82) ten opzichte van TEZ/IVA in combinatie met IVA (N = 81) voor de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ 2,0 procentpunten (95%-BI: 0,5; 3,4). De resultaten van de subgroepen met een *F/Gating*- en *F/RF*-genotype voor verbetering in zweetchloride en CFQ-R respiratoire domeinscore kwamen overeen met de algemene resultaten.

Tabel 7: Primaire en secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-104)			
Analyse*	Statistiek	Controle-groep[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 132
Primaire			
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (procentpunten)	Verandering binnen de groep (95%-BI) P-waarde	0,2 (-0,7; 1,1) NVT	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Belangrijkste en andere secundaire			
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 ten opzichte van de controlegroep (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde	NVT NVT	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Uitgangswaarde zweetchloride (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (mmol/l)	Verandering binnen de groep (95%-BI) P-waarde	0,7 (-1,4; 2,8) NVT	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 ten opzichte van de controlegroep (mmol/l)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde	NVT NVT	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Uitgangswaarde CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)	Gemiddelde (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (punten)	Verandering binnen de groep (95%-BI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (punten) ten opzichte van de controlegroep	Behandelingsverschil (95%-BI)	NVT	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BI: betrouwbaarheidsinterval; SD: standaardafwijking; NVT: niet van toepassing; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst. * De uitgangswaarde voor de primaire en secundaire eindpunten wordt gedefinieerd als het einde van de 4 weken durende inlooperperiode met IVA of TEZ/IVA in combinatie met IVA. [†] Groep behandeld met IVA of groep behandeld met TEZ/IVA in combinatie met IVA.			

Onderzoek 445-105

Onderzoek 445-105 was een open-label extensieonderzoek van 192 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 (N = 399) en 445-103 (N = 107), kregen IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA.

In onderzoek 445-105 vertoonden de patiënten in de controlegroepen van de hoofdonderzoeken verbeteringen in de eindpunten voor de werkzaamheid die overeenkwamen met de verbeteringen die werden waargenomen bij de proefpersonen die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen in de hoofdonderzoeken. Zowel patiënten in de controlegroepen als de patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen in de hoofdonderzoeken vertoonden verbeteringen die werden gehandhaafd. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Onderzoek 445-105 Secundaire werkzaamheidsanalyse, volledige analyseset (F/MF- en F/F-proefpersonen)

Analyse	Statistiek	Onderzoek 445-105 week 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute verandering in ppFEV ₁ ten opzichte van de uitgangssituatie* (procentpunten)	n KKG 95%-BI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolute verandering in zweetchloride ten opzichte van de uitgangssituatie* (mmol/l)	n KKG 95%-BI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Aantal pulmonale exacerbaties tijdens de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie [†]	Aantal voorvallen Geschat percentage voorvallen per jaar (95%-BI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolute verandering in BMI ten opzichte van de uitgangssituatie* (kg/m ²)	n KKG 95%-BI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolute verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangssituatie* (kg)	n KKG 95%-BI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Absolute verandering in CFQ-R-RD-score ten opzichte van de uitgangssituatie* (punten)	n KKG 95%-BI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

ppFEV₁: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BMI: body mass index; CFQ-R-RD: herziene cystische fibrose-vragenlijst respiratoire domein; KKG: kleinste-kwadratengemiddelde; BI: betrouwbaarheidsinterval
* Uitgangssituatie: uitgangssituatie in het hoofdonderzoek

[†] Voor proefpersonen die gerandomiseerd waren naar de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX omvat de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie gegevens van de hoofdonderzoeken tot en met 192 weken behandeling in onderzoek 445-105 (N = 255, waaronder 4 patiënten die niet overstapten naar 445-105). Voor proefpersonen die gerandomiseerd waren naar de placebogroep of de TEZ/IVA-groep, omvat de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie alleen gegevens van 192 weken behandeling in onderzoek 445-105 (N = 255).

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten van 6 tot 12 jaar

Onderzoek 445-106

In onderzoek 445-106 werd bij patiënten van 6 tot 12 jaar het primaire eindpunt voor de veiligheid en verdraagbaarheid beoordeeld gedurende 24 weken. De secundaire eindpunten waren de beoordeling van de farmacokinetiek en de werkzaamheid.

Zie Tabel 9 voor een samenvatting van de secundaire uitkomsten voor de werkzaamheid.

Tabel 9: Secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (N = 66) (onderzoek 445-106)			
Analyse	Gemiddelde (SD) in de uitgangssituatie	Absolute verandering tot en met week 12 Verandering binnen de groep (95%-BI)	Absolute verandering tot en met week 24 Verandering binnen de groep (95%-BI)*
ppFEV ₁ (procentpunten)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
BMI naar leeftijd z-score	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Gewicht naar leeftijd z-score	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Lengte naar leeftijd z-score	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Aantal pulmonale exacerbaties ^{††}	NVT	NVT	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standaardafwijking; BI: betrouwbaarheidsinterval; ppFEV₁: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst; BMI: body mass index; NVT: niet van toepassing; LCI: longklaringsindex.

* Niet alle deelnemers die zijn opgenomen in de analyses hadden beschikbare gegevens voor alle controlebezoeken, met name vanaf week 16. Het vermogen om gegevens te verzamelen in week 24 werd belemmerd door de COVID-19-pandemie. De gegevens van week 12 waren minder geïmpacteerd door de pandemie.

[†] Bij de beoordeling in week 12.

[‡] Bij de beoordeling in week 24.

^{††} Een pulmonale exacerbatie werd gedefinieerd als een verandering in antibioticabehandeling (intraveneus, inhalatie of oraal) vanwege 4 of meer van 12 vooraf gespecificeerde sinopulmonale klachten/verschijnselen.

[§] Aantal voorvallen en geschat percentage voorvallen per jaar berekend op basis van 48 weken per jaar.

Onderzoek 445-107

Onderzoek 445-107 is een tweedelig (deel A en deel B), open-label extensieonderzoek van 192 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met IVA/TEZ/ELX bij patiënten die onderzoek 445-106 voltooiden. De werkzaamheidseindpunten werden opgenomen als secundaire eindpunten. De analyse van deel A werd na 96 weken uitgevoerd bij 64 pediatrische patiënten van 6 jaar en ouder. Na een behandeling van nog eens 96 weken werden aanhoudende

verbeteringen in ppFEV₁, zweetchloride, CFQ-R-RD-score en LCI_{2,5} aangetoond, die overeenkwamen met de resultaten die waargenomen werden in onderzoek 445-106.

Onderzoek 445-116

In onderzoek 445-116 resulteerde de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA bij patiënten van 6 tot 12 jaar in een statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt (LCI_{2,5}) tot en met week 24. Het kleinste-kwadratengemiddelde van het behandelingsverschil voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van placebo met betrekking tot de absolute verandering in LCI_{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was -2,26 (95%-BI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

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 IVA 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 ELX, TEZ en IVA is vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met CF. Na het instellen van een eenmaal daagse dosis ELX en TEZ en een tweemaal daagse dosis IVA bereiken de plasmaconcentraties van ELX, TEZ en IVA *steady state* binnen ongeveer 7 dagen voor ELX, binnen 8 dagen voor TEZ en binnen 3-5 dagen voor IVA. Na toediening van IVA/TEZ/ELX tot *steady state* bedraagt de accumulatiefactor ongeveer 3,6 voor ELX, 2,8 voor TEZ en 4,7 voor IVA. De belangrijkste farmacokinetische parameters voor ELX, TEZ en IVZ bij *steady state* bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder zijn weergegeven in Tabel 10.

Tabel 10: Gemiddelde (SD) farmacokinetische parameters van ELX, TEZ en IVA bij <i>steady state</i> bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder			
Dosis	Werkzame stof	C_{max} (µg/ml)	AUC_{0-24u, ss} of AUC_{0-12u, ss} (µg·u/ml)*
IVA 150 mg elke 12 uur/ TEZ 100 mg en ELX 200 mg eenmaal daags	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)
SD: standaardafwijking; C _{max} : maximale concentratie waargenomen; AUC _{ss} : oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij <i>steady state</i> .			
* AUC _{0-24u} voor ELX en TEZ en AUC _{0-12u} voor IVA			

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van ELX bij orale toediening in gevoede toestand bedraagt ongeveer 80%. ELX wordt geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale concentratie (t_{max}) van ongeveer 6 uur (4 tot 12 uur), terwijl de mediane (bereik) t_{max} van TEZ en IVA respectievelijk ongeveer 3 uur (2 tot 4 uur) en 4 uur (3 tot 6 uur) is. De blootstelling aan ELX (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 IVA 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 TEZ (zie rubriek 4.2).

Aangezien blootstellingen aan ELX ongeveer 20% lager waren na toediening van het IVA/TEZ/ELX-granulaat ten opzichte van het IVA/TEZ/ELX-tablet, genomen als referentie, worden de formuleringen niet beschouwd als zijnde onderling verwisselbaar.

Distributie

ELX wordt voor > 99% gebonden aan plasma-eiwitten en TEZ voor ongeveer 99%, in beide gevallen voornamelijk albumine. IVA 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 IVA bedroeg het gemiddelde (\pm SD) schijnbaar distributievolume van ELX, TEZ en IVA respectievelijk 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) en 293 l (89,8). ELX, TEZ en IVA verdelen zich niet bij voorkeur in humane rode bloedcellen.

Biotransformatie

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

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.

IVA wordt ook uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat IVA voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5. M1-IVA en M6-IVA zijn de twee belangrijkste metabolieten van IVA bij de mens. M1-IVA heeft ongeveer een zesde van de werkzaamheid van IVA 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 TEZ, IVA en ELX komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer. Dit is niet klinisch relevant. Er wordt geen dosisaanpassing van TEZ, IVA of ELX 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 ELX, TEZ en IVA 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 ELX, TEZ en IVA na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis IVA/TEZ/ELX 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 TEZ na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis IVA/TEZ/ELX bedraagt 11,9 (3,79) uur.

Na orale toediening van 14 C-ELX alleen werd het grootste deel van ELX (87,3%) in de feces uitgescheiden, 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 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 -IVA alleen werd IVA grotendeels (87,8%) in de feces uitgescheiden na metabole omzetting.

ELX, TEZ en IVA werden in verwaarloosbare mate als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden.

Leverfunctiestoornis

ELX alleen of in combinatie met TEZ en IVA is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10-15). Na meervoudige doses van ELX, TEZ en IVA gedurende 10 dagen was er bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7-9) sprake van een ongeveer 25% hogere AUC en een 12% hogere C_{\max} voor ELX, een 73% hogere AUC en een 70% hogere C_{\max} voor M23-ELX, een 20% hogere AUC maar een vergelijkbare C_{\max} voor TEZ, 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 IVA 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 ELX en de metaboliet M23-ELX) was een 36% hogere AUC en een 24% hogere C_{\max} vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Tezacaftor en ivacaftor

Na meervoudige doses TEZ en IVA 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 TEZ, en een 1,5 maal hogere AUC maar een vergelijkbare C_{\max} voor IVA vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

Ivacaftor

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

Nierfunctiestoornis

ELX alleen of in combinatie met TEZ en IVA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis [geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) minder dan 30 ml/min] of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

In onderzoeken naar de farmacokinetiek bij de mens met ELX, TEZ en IVA werden ELX, TEZ en IVA 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 ELX 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 TEZ alleen of in combinatie met IVA 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 TEZ (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht

De farmacokinetische parameters van ELX (244 mannen ten opzichte van 174 vrouwen) TEZ en IVA zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan ELX 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 (geen Aziaten).

Zeer beperkte farmacokinetische gegevens tonen aan dat de blootstelling aan TEZ 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 IVA 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 IVA was het aantal patiënten van 65 jaar en ouder dat was opgenomen onvoldoende om te bepalen of de respons bij deze patiënten verschilt van die bij jongere volwassenen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrie patiënten

De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA die is waargenomen in fase 3-onderzoeken, zoals bepaald met een farmacokinetische populatieanalyse, wordt volgens leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 11. De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar ligt binnen het bereik dat wordt waargenomen bij patiënten van 18 jaar en ouder.

Leeftijds-/gewichtsgroep	Dosis	ELX AUC_{0-24u ss} (µg·u/ml)	M23-ELX AUC_{0-24u ss} (µg·u/ml)	TEZ AUC_{0-24u ss} (µg·u/ml)	M1-TEZ AUC_{0-24u ss} (µg·u/ml)	IVA AUC_{0-12u ss} (µg·u/ml)
Patiënten van 2 tot 6 jaar, 10 kg tot < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg iedere ochtend/ TEZ 40 mg eenmaal daags/ ELX 80 mg eenmaal daags en IVA 59,5 mg iedere avond	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patiënten van 2 tot 6 jaar, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg iedere 12 uur/ TEZ 50 mg eenmaal daags/ ELX 100 mg eenmaal daags	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patiënten van 6 tot 12 jaar, met een gewicht van < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg iedere 12 uur/ TEZ 50 mg eenmaal daags/ ELX 100 mg eenmaal daags	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)

Patiënten van 6 tot 12 jaar, met een gewicht van ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescente patiënten (12 tot 18 jaar) (N = 72)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) (N = 179)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)
SD: standaardafwijking; AUC _{ss} : oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij <i>steady state</i> .						

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 en carcinogeen potentieel.

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 ELX 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 ELX 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 ELX (15 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van ELX 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.

ELX 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 ELX en de metaboliet ervan [voor ratten] en de AUC van ELX [voor konijnen]), waarbij de bevindingen voor de ontwikkeling beperkt zijn tot een lager gemiddeld foetaal lichaamsgewicht bij ≥ 25 mg/kg/dag.

Bij drachtige ratten werd overdracht van ELX 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 TEZ via de placenta waargenomen.

Onderzoek naar de toxiciteit bij jonge ratten die vanaf dag 7 tot dag 35 na de geboorte werden blootgesteld, resulteerde in dode en stervende ratten, ook bij lage dosering. Deze bevindingen waren dosisgerelateerd en over het algemeen ernstiger wanneer de toediening van tezacaftor eerder in de postnatale periode werd geïnitieerd. Wanneer de ratten vanaf dag 21 tot dag 49 na de geboorte werden blootgesteld, werd geen toxiciteit waargenomen bij de hoogste dosis, die ongeveer tweemaal zo hoog was als de beoogde blootstelling bij de mens. Tezacaftor en de metaboliet ervan, M1-TEZ, zijn substraten van P-glycoproteïne. Bij jongere ratten leidde een verminderde activiteit van P-glycoproteïne in de hersenen tot een hogere concentratie tezacaftor en M1-TEZ in de hersenen. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk niet relevant voor de geïndiceerde pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder, bij wie de expressieniveaus van P-glycoproteïne overeenkomen met die bij volwassenen.

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 IVA 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 IVA en de metaboliet 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 3 keer 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.

Onderzoek bij 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 IVA van 0,21 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 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).

Ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met combinatietherapie bij ratten en honden waarbij ELX, TEZ en IVA 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

Kafrío 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

Kafrío 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

4 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)-film gelamineerd aan PVC (polyvinylchloride)-film afgesloten met blisterfolie.

Verpakkingsgrootte van 56 tabletten (4 blisterkaarten, elk met 14 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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/001
EU/1/20/1468/002

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>.

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 60 mg/40 mg/80 mg granulaat in sachet
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat in sachet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor en 80 mg elexacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 188,6 mg lactosemonohydraat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat in sachet

Elk sachet bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 235,7 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat in sachet

Wit tot gebroken wit, gezoet granulaat zonder toegevoegde smaak, met een diameter van ongeveer 2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kaftrio-granulaat is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor voor de behandeling van cystische fibrose (CF) bij pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar die ten minste één *F508del*-mutatie in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen hebben (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. Als het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van ten minste één *F508del*-mutatie te bevestigen met behulp van een genotyperingstest (zie rubriek 5.1).

Voor 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. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of transaminaseverhogingen moet een frequentere controle overwogen worden (zie rubriek 4.4).

Dosering

De dosering voor pediatrische patiënten van 2 tot 6 jaar moet worden bepaald op basis van Tabel 1.

Tabel 1: Doseringsadviezen voor patiënten van 2 tot 6 jaar			
Leeftijd	Gewicht	Ochtenddos	Avonddos
2 tot 6 jaar	10 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 59,5 mg granulaat
	≥ 14 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat

De ochtend- en avonddosering moeten worden ingenomen met een tussentijd van ongeveer 12 uur, met vetbevattend voedsel (zie 'Wijze van toediening').

Vergeeten dosis

Als er 6 uur of minder zijn verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosering, 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 dosis zo snel mogelijk innemen en mag de patiënt de avonddosering niet meer innemen. De volgende geplande ochtenddosering moet op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

OF

- de vergeten avonddosering, mag de patiënt de vergeten dosis 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 dosis worden verlaagd zoals in Tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Tabel 2: Toedieningsschema voor gelijktijdig gebruik met matige en sterke CYP3A-remmers			
Leeftijd	Gewicht	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
2 jaar tot 6 jaar	10 kg tot < 14 kg	Wissel elke dag af: <ul style="list-style-type: none"> • Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) granulaat de eerste dag • één sachet ivacaftor 59,5 mg (IVA) granulaat de volgende dag Geen sachet IVA-granulaat 's avonds.	Eén sachet IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulaat tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen sachet IVA-granulaat 's avonds.
2 jaar tot 6 jaar	≥ 14 kg	Wissel elke dag af:	Eén sachet IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulaat

	<ul style="list-style-type: none"> Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) granulaat de eerste dag één sachet ivacaftor 75 mg (IVA) granulaat de volgende dag <p>Geen sachet IVA-granulaat 's avonds.</p>	<p>tweemaal per week, met een interval van ongeveer 3 tot 4 dagen.</p> <p>Geen sachet IVA-granulaat 's avonds.</p>
--	--	--

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Behandeling van patiënten van 2 tot 6 jaar met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) wordt niet aanbevolen. Voor patiënten van 2 tot 6 jaar 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 dosis (zie Tabel 3).

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 3) (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Leeftijd	Gewicht	Licht (Child-Pugh- klasse A)	Matig (Child-Pugh- klasse B)	Ernstig (Child-Pugh- klasse C)
2 jaar tot 6 jaar	10 kg tot < 14 kg	Geen dosisaanpassing	<p>Gebruik niet aanbevolen. Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Indien gebruikt, moet Kaftrio met voorzichtigheid als volgt worden gebruikt in een verlaagde dosis:</p>	Mag niet worden gebruikt

			<ul style="list-style-type: none"> • Dag 1-3: één sachet IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulaat elke dag • Dag 4: geen dosis • Dag 5-6: één sachet IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg granulaat elke dag • Dag 7: geen dosis <p>Herhaal het bovenstaande doseringsschema elke week.</p> <p>De avonddosis van het IVA-granulaat mag niet worden ingenomen.</p>	
2 jaar tot 6 jaar	≥ 14 kg	Geen dosisaanpassing	<p>Gebruik niet aanbevolen. Behandeling van patiënten met een matige leverfunctiestoornis mag alleen worden overwogen wanneer er een duidelijke medische noodzaak is en de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's.</p> <p>Indien gebruikt, moet Kaftrio met voorzichtigheid als volgt worden gebruikt in een verlaagde dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dag 1-3: één sachet IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulaat elke dag • Dag 4: geen dosis • Dag 5-6: één sachet IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg granulaat elke dag • Dag 7: geen dosis <p>Herhaal het bovenstaande</p>	Mag niet worden gebruikt

			doseringschema elke week. De avonddosis van het IVA-granulaat mag niet worden ingenomen.	
--	--	--	---	--

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 Kafrio in combinatie met ivacaftor bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. De volledige inhoud van elk sachet granulaat moet worden gemengd met één theelepel (5 ml) vloeistof of zacht voedsel dat geschikt is voor de leeftijd, en het mengsel moet volledig worden ingenomen. Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn. Elk sachet is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Het is aangetoond dat het product na mengen stabiel blijft gedurende één uur en daarom moet het gedurende deze periode worden ingenomen. Enkele voorbeelden van zacht voedsel of vloeistoffen zijn gepureerd fruit of gepureerde groenten, yoghurt, water, melk of sap. Kort vóór of na de inname moet een vetbevattende maaltijd of snack worden gegeten.

Kafrio moet 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 Kafrio 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

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Bij een patiënt met cirrose en portale hypertensie werd tijdens de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met ivacaftor leverfalen resulterend in transplantatie gemeld. IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met reeds bestaande gevorderde leverziekte (bijv. cirrose, portale hypertensie) en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Bij gebruik moeten deze patiënten na aanvang van de behandeling nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij patiënten met CF. In klinische onderzoeken werden verhoogde transaminasen frequenter waargenomen bij patiënten die behandeld werden met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA in vergelijking met placebo. Bij patiënten die behandeld

werden met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA gingen deze verhogingen soms gepaard met gelijktijdige verhogingen in totaalbilirubine. Voor alle patiënten worden bepalingen 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 (zie rubriek 4.2).

Voor patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte of 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 4.2, 4.8 en 5.2).

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 3).

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

Depressie

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging) is gemeld bij patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX, waarbij dit doorgaans optrad binnen drie maanden na aanvang van de behandeling, en bij patiënten met een voorgeschiedenis van psychische stoornissen. In sommige gevallen werd een verbetering van het symptoom gemeld na dosisverlaging of stopzetten van de behandeling. Patiënten (en zorgverleners) moeten attent worden gemaakt op de noodzaak van monitoring voor zwaarmoedige stemming, zelfmoordgedachten of ongebruikelijke veranderingen in gedrag en dat ze onmiddellijk medisch advies moeten inwinnen als deze symptomen zich voordoen.

Nierfunctiestoornis

Er is geen ervaring bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis/terminale nierinsufficiëntie en daarom is voorzichtigheid geboden in deze populatie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten na orgaantransplantatie

IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA en hormonale anticonceptiva te onderbreken. Nadat de rash is verdwenen, moet overwogen worden of het aangewezen is om IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA is het aantal patiënten 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 5.2).

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

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

CYP3A-remmers

De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA is toegenomen bij gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers. De dosis van IVA/TEZ/ELX en van IVA moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5 en Tabel 2 in rubriek 4.2).

Cataract

Gevalen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met schema's die IVA 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 IVA niet worden uitgesloten. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Lactose

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, 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 ELX, TEZ en/of IVA beïnvloeden

CYP3A-inductoren

ELX, TEZ en IVA zijn substraten van CYP3A (IVA 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 IVA met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagde de oppervlakte onder de curve (AUC) van IVA met 89%. De blootstelling aan ELX en TEZ wordt naar verwachting ook lager bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren; daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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 ELX 2,8 maal en de AUC van TEZ 4,0 tot 4,5 maal. Gelijktijdige toediening met itraconazol en ketoconazol verhoogde de AUC van IVA respectievelijk 15,6 maal en 8,5 maal. De dosis IVA/TEZ/ELX en IVA moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (zie Tabel 2 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 ELX en TEZ ongeveer 1,9 tot 2,3 maal kan verhogen. Gelijktijdige toediening van fluconazol resulteerde in een 2,9-voudige verhoging van de AUC van IVA. De dosis IVA/TEZ/ELX en IVA moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (zie Tabel 2 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 ELX, TEZ en IVA verhogen. Voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling met IVA/TEZ/ELX en IVA worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat ELX 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 ELX 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 TEZ een substraat is voor het opnametransporteiwit OATP1B1 en de effluxtransporteiwitten P-gp en BCRP. TEZ is geen substraat voor OATP1B3. De blootstelling aan TEZ 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 metaboliet van TEZ) 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 IVA geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of P-gp. *In vitro* zijn IVA en de metabolieten 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 IVA en M1-IVA wijzigt, terwijl niet wordt verwacht dat mogelijke wijzigingen in blootstelling aan M6-IVA klinisch relevant zijn.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door ELX, TEZ en/of IVA

CYP2C9-substraten

IVA kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt aanbevolen de *international normalised ratio* (INR) te controleren tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met IVA/TEZ/ELX en IVA. 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 IVA of TEZ/IVA 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 IVA. Toediening van IVA/TEZ/ELX en IVA 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 ELX en M23-ELX een remmend effect op de opname door OATP1B1 en OATP1B3. TEZ/IVA verhoogden de AUC van pitavastatine, een substraat van OATP1B1, met een factor 1,2. Gelijktijdige toediening met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 totaalbilirubine waargenomen (een wijziging van maximaal 4,0 µmol/l vanaf de uitgangssituatie). Deze bevinding stemt overeen met het *in vitro* remmende effect van ELX en M23-ELX op de bilirubinetransporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3.

ELX en IVA zijn remmers van BCRP. Gelijktijdige toediening van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 IVA 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 IVA 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 ELX, TEZ of IVA 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

Uit beperkte gegevens blijkt dat ELX, TEZ en IVA in de moedermelk worden uitgescheiden. 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 ELX, TEZ en IVA op de vruchtbaarheid bij de mens. TEZ had geen effecten op de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten bij klinisch relevante blootstellingen. ELX en IVA 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 IVA 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 IVA ontvingen, bij patiënten die TEZ/IVA in combinatie met IVA ontvingen, en ook bij patiënten die IVA 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 IVA toegediend kregen, waren hoofdpijn (17,3%), diarree (12,9%) en bovensteluchtweginfectie (11,9%) en aminotransferase verhoogd (10,9%).

Ernstige bijwerkingen van rash die ervaren werden door patiënten van 12 jaar en ouder hadden, zijn gemeld bij 1,5% van de patiënten die werden behandeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft bijwerkingen weer die zijn waargenomen met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA, TEZ/IVA in combinatie met IVA en IVA als 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 4: Bijwerkingen		
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovensteluchtweginfectie*, nasofaryngitis	Zeer vaak
	Rhinitis*, griep*	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie*	Vaak
Psychische stoornissen	Depressie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*, duizeligheid*	Zeer vaak

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn, oorongemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening	Vaak
	Oorcongestie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn, neusverstopping*	Zeer vaak
	Rinorroe*, bijholteverstopping, farynx-erytheem, abnormale ademhaling*	Vaak
	Piepen*	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree*, abdominale pijn*	Zeer vaak
	Nausea, bovenbuikpijn*, flatulentie*	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	Zeer vaak
	Alanine-aminotransferase verhoogd*	Zeer vaak
	Aspartaataminotransferase verhoogd*	Zeer vaak
	Leverletsel†	Niet bekend
	Totaalbilirubine verhoogd†	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash*	Zeer vaak
	Acne*, pruritus*	Vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	Vaak
	Borstontsteking, gynaecomastie, tepelaandoening, tepelpijn	Soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	Zeer vaak
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd*	Zeer vaak
	Bloeddruk verhoogd*	Soms

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

† Leverletsel (ALAT, ASAT en totaalbilirubine verhoogd) gemeld op basis van postmarketinggegevens met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Dit omvatte ook leverfalen resulterend in transplantatie bij een patiënt met reeds bestaande cirrose en portale hypertensie. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

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 van 12 jaar en ouder (onderzoek 445-103).
- Een 192 weken durend, open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (onderzoek 445-105) bij 506 patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 en 445-103.
- Een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actief controlemiddel bij 258 patiënten van 12 jaar en ouder (onderzoek 445-104).
- Een 24 weken durend, open-label onderzoek (onderzoek 445-106) bij 66 patiënten van 6 tot 12 jaar.
- Een 24 weken durend, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (onderzoek 445-116) bij 121 patiënten van 6 tot 12 jaar.
- Een 192 weken durend, tweedelig (deel A en deel B), open-label onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid (onderzoek 445-107) bij patiënten van 6 jaar en ouder die overstapten van onderzoek 445-106, waarbij een analyse van deel A (96 weken) werd uitgevoerd op 64 patiënten.
- Een 24 weken durend, open-label onderzoek (onderzoek 445-111) bij 75 patiënten van 2 tot 6 jaar.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

In onderzoek 445-102 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 of > 3 x 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.

Tijdens de open-label onderzoeken zetten sommige patiënten de behandeling stop vanwege verhoogde transaminasen. In de postmarketingfase zijn gevallen gemeld van stopzetting van de behandeling wegens verhoogde transaminasen (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 x 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 vanwege 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 IVA in onderzoek 102, 103, 104, 106 en 111 zijn beoordeeld bij 228 patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar. Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij pediatrische en volwassen patiënten.

In onderzoek 445-106 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 0,0%, 1,5% en 10,6% bij patiënten van 6 tot 12 jaar. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX had een transaminaseverhoging van > 3 x ULN in combinatie met een stijging van het totaalbilirubine van > 2 x ULN of staakte de behandeling vanwege verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.4).

In onderzoek 445-111 was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 1,3%, 2,7% en 8,0% bij patiënten van 2 tot 6 jaar. Geen enkele patiënt die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX had een transaminaseverhoging van > 3 x ULN in combinatie met een stijging van het totaalbilirubine van > 2 x ULN of staakte de behandeling vanwege verhoogde transaminasewaarden (zie rubriek 4.4).

Rash

In onderzoek 445-102 met patiënten van 2 tot jonger dan 6 jaar hadden 15 (20,0%) patiënten ten minste 1 voorval van rash, 4 (9,8%) meisjes en 11 (32,4%) jongens.

Lenticulaire troebeling

Eén patiënt had een bijwerking van lenticulaire troebeling.

Andere speciale populaties

Met uitzondering van de verschillen in geslacht voor rash was het veiligheidsprofiel van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA 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 (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 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

ELX en TZE 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. IVA versterkt de *channel-open probability* (of 'gating') van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak.

Het gecombineerde effect van ELX, TEZ en IVA 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 niet-*F508del*-CFTR-varianten op het tweede allel betreft, is het niet duidelijk of en in welke mate de combinatie van ELX, TEZ en IVA ook de hoeveelheid van deze gemuteerde CFTR-varianten 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 geen chloride transporteert en dat niet reageert op andere CFTR-modulatoren [IVA en TEZ/IVA] *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 van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van 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 van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van TEZ/IVA in combinatie met IVA -45,1 mmol/l (95%-BI: -50,1; -40,1; $P < 0,0001$).

In onderzoek 445-104 (patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie op het tweede allel met een 'gating'-defect of residuele CFTR-activiteit) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA, -22,3 mmol/l (95%-BI: -24,5; -20,2; $P < 0,0001$). Het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van de controlegroep (IVA-groep of de groep die behandeld werd met TEZ/IVA in combinatie met IVA) was -23,1 mmol/l (95%-BI: -26,1; -20,1; $P < 0,0001$).

In onderzoek 445-106 (patiënten van 6 tot 12 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie ($n = 62$) tot en met week 24 ($n = 60$) -60,9 mmol/l (95%-BI: -63,7; -58,2)*. De gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 12 ($n = 59$) was -58,6 mmol/l (95%-BI: -61,1; -56,1).

*Niet alle deelnemers die zijn opgenomen in de analyses hadden beschikbare gegevens voor alle controlebezoeken, met name vanaf week 16. Het vermogen om gegevens te verzamelen in week 24 werd belemmerd door de COVID-19-pandemie. De gegevens van week 12 waren minder geïmpacteerd door de pandemie.

In onderzoek 445-116 (patiënten van 6 tot 12 jaar die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) resulteerde behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA in een afname van zweetchloride tot en met week 24 ten opzichte van placebo. Het kleinste-kwadratengemiddelde van het behandelingsverschil voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van placebo met betrekking tot de absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was -51,2 mmol/l (95%-BI: -55,3; -47,1; nominale $P < 0,0001$).

In onderzoek 445-111 (patiënten van 2 tot 6 jaar die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie) was de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 -57,9 mmol/l (95%-BI: -61,3; -54,6).

Cardiovasculaire effecten

Effect op het QT-interval

Bij doses tot 2 maal de maximale aanbevolen dosis ELX en 3 maal de maximale aanbevolen dosis TEZ en IVA 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 IVA bij patiënten met CF werd aangetoond in zes fase 3-onderzoeken. De patiënten die in deze onderzoeken werden opgenomen, waren homozygoot voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie (MF), een 'gating'-defect of residuele CFTR-activiteit op het tweede allel. Niet alle *F508del*-heterozygote patiënten zijn klinisch beoordeeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA.

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 ofwel 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 (≤ 3 nucleotiden) als niet-kleine (> 3 nucleotiden)), ofwel *missense*-mutaties waardoor CFTR-eiwit wordt aangemaakt dat niet functioneel is als chloridetransporteiwit en niet reageert op IVA en TEZ/IVA *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*. In totaal werden 403 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 26,2 jaar) gerandomiseerd en kregen ze placebo of IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA toegediend. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ 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) TEZ/IVA in combinatie met IVA gedurende een open-label inlooperperiode van 4 weken, waarna ze gerandomiseerd werden en ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ofwel TEZ/IVA in combinatie met IVA toegediend kregen gedurende een dubbelblinde behandelingsperiode van 4 weken. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie na de inlooperperiode bedroeg 60,9% (bereik: 35,0%; 89,0%).

Onderzoek 445-104 was een 8 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met een actief controlemiddel bij patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie op het tweede allel met een 'gating'-defect (*Gating*) of residuele CFTR-activiteit (RF). In totaal kregen 258 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 37,7 jaar) ofwel IVA (*F/Gating*) ofwel TEZ/IVA in combinatie met IVA (*F/RF*) gedurende een open-label inlooperperiode van 4 weken en patiënten met het F/3117H-genotype kregen IVA tijdens de inlooperperiode. Patiënten werden daarna gerandomiseerd en kregen ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ofwel bleven de behandeling met een CFTR-modulator ontvangen die ze tijdens de inlooperperiode hadden gekregen. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40-90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie na de inlooperperiode bedroeg 67,6% (bereik: 29,7%; 113,5%).

Onderzoek 445-106 was een 24 weken durend, open-label onderzoek bij patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie. In totaal kregen 66 patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 9,3 jaar) een dosis in overeenstemming met hun gewicht. Patiënten die in de uitgangssituatie < 30 kg wogen, kregen 's ochtends twee tabletten met 37,5 mg IVA/25 mg TEZ/50 mg ELX en 's avonds één tablet met 75 mg IVA. Patiënten die in de uitgangssituatie ≥ 30 kg wogen, kregen 's ochtends twee tabletten met 75 mg IVA/50 mg TEZ/100 mg ELX en 's avonds één tablet met 150 mg IVA. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ $\geq 40\%$ en een gewicht ≥ 15 kg. De gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie was 88,8% (bereik: 39,0%; 127,1%).

Onderzoek 445-116 was een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten van 6 tot 12 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 9,2 jaar) die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie. In totaal werden 121 patiënten gerandomiseerd en kregen ze ofwel placebo ofwel IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. De patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen en die < 30 kg wogen in de uitgangssituatie kregen twee tabletten met IVA 37,5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg 's ochtends en één tablet met IVA 75 mg 's avonds toegediend. Patiënten die ≥ 30 kg wogen in de uitgangssituatie kregen twee tabletten met IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg 's ochtends en één tablet met IVA 150 mg 's avonds toegediend. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ ≥ 70% [gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie van 89,3% (bereik: 44,6%; 121,8%)], een LCI_{2,5} ≥ 7,5 [gemiddelde LCI_{2,5} in de uitgangssituatie van 10,01 (bereik: 6,91; 18,36)] en wogen ze ≥ 15 kg.

Onderzoek 445-116 was een 24 weken durend, open-label onderzoek bij patiënten van 2 tot 6 jaar (gemiddelde leeftijd in de uitgangssituatie 4,1 jaar). In totaal werden 75 patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een mutatie met minimale functie, opgenomen in het onderzoek en kregen ze een dosis in overeenstemming met hun gewicht. Patiënten die 10 kg tot < 14 kg wogen in de uitgangssituatie, kregen IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg eenmaal elke ochtend en IVA 59,5 mg eenmaal elke avond toegediend. Patiënten die ≥ 14 kg wogen in de uitgangssituatie, kregen IVA 75 mg elke 12 uur/TEZ 50 mg eenmaal daags/ELX 100 mg eenmaal daags toegediend.

In onderzoek 445-102, 445-103, 445-104, 445-106 en 445-111 gingen de patiënten in deze onderzoeken door met hun behandeling voor CF, maar stopten zij met voorafgaande behandelingen met een CFTR-modulator, met uitzondering van onderzoeksgeneesmiddelen. De 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 ≥ 3 x ULN, of totaalbilirubine ≥ 2 x ULN), werden uitgesloten van deelname. In onderzoek 445-111 werden ook de patiënten die een ALAT of ASAT ≥ 2 x ULN hadden, uitgesloten.

Patiënten in onderzoek 445-102 en 445-103 kwamen in aanmerking voor een overstap naar een 192 weken durend open-label extensieonderzoek (onderzoek 445-105). Patiënten in onderzoek 445-104, 445-106, 445-116 en 445-111 kwamen in aanmerking voor een overstap naar afzonderlijke open-label extensieonderzoeken.

Onderzoek 445-102

In onderzoek 445-102 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. In vergelijking met placebo leidde een behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ van 14,3 procentpunten (95%-BI: 12,7; 15,8; *P* < 0,0001) (zie Tabel 5). De gemiddelde verbetering in ppFEV₁ werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 en bleef aanhouden gedurende de behandelingsperiode van 24 weken. De verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, ppFEV₁ in de uitgangssituatie, geslacht en geografisch gebied.

In totaal hadden 18 patiënten die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen een ppFEV₁ < 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 van patiënten behandeld met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van patiënten behandeld met placebo voor absolute verandering in ppFEV₁ tot en met week 24 in deze subgroep bedroeg 18,4 procentpunten (95%-BI: 11,5; 25,3).

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

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)

Analyse	Statistiek	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 200
Primaire			
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	61,3 (15,5)	61,6 (15,0)
Absolute verandering in ppFEV ₁ 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)
Belangrijkste secundaire			
Absolute verandering in ppFEV ₁ 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*	Aantal voorvallen (voorvalpercentage per jaar [†]) 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 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 ²)	Gemiddelde (SD)	21,31 (3,14)	21,49 (3,07)

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-102)

Analyse	Statistiek	Placebo N = 203	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 200
Absolute verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie in week 24 (kg/m ²)	Behandelingsverschil (95%-BI) <i>P</i> -waarde Verandering binnen de groep (SE)	NVT NVT 0,09 (0,07)	1,04 (0,85; 1,23) <i>P</i> < 0,0001 1,13 (0,07)
<p>ppFEV₁: 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 werd gedefinieerd als een verandering in antibioticabehandeling (intraveneus, inhalatie of oraal) vanwege 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 ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie in week 4 van de dubbelblinde behandelingsperiode. Behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA vergeleken met TEZ/IVA in combinatie met IVA leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ van 10,0 procentpunten (95%-BI: 7,4; 12,6; *P* < 0,0001) (zie Tabel 6). Verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van ppFEV₁ en geografisch gebied.

Zie Tabel 6 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 ppFEV₁ van respectievelijk 7,8 procentpunten (95%-BI: 4,8; 10,8) en 13,2 procentpunten (95%-BI: 8,5; 17,9) waargenomen.

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

Onderzoek 445-104

In onderzoek 445-104 was het primaire eindpunt de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ binnen de groep vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA leidde tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie van 3,7 procentpunten (95%-BI: 2,8; 4,6; *P* < 0,0001) (zie tabel 7). Verbeteringen in ppFEV₁ werden over het algemeen waargenomen los van leeftijd, geslacht, uitgangswaarde van ppFEV₁, geografisch gebied en genotypegroep (F/*Gating* of F/RF).

Zie tabel 7 voor een samenvatting van de primaire en secundaire uitkomsten in de hele onderzoekspopulatie.

In een subgroepanalyse van patiënten met een F/*Gating*-genotype was het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (N = 50) ten opzichte van IVA (N = 45) voor de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ 5,8 procentpunten (95%-BI: 3,5; 8,0). In een subgroepanalyse van patiënten met een F/RF-genotype was het behandelingsverschil van IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA (N = 82) ten opzichte van TEZ/IVA in combinatie met IVA (N = 81) voor de gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ 2,0 procentpunten (95%-BI: 0,5; 3,4). De resultaten van de

subgroepen met een F/Gating- en F/RF-genotype voor verbetering in zweetchloride en CFQ-R respiratoire domeinscore kwamen overeen met de algemene resultaten.

Tabel 7: Primaire en secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 445-104)			
Analyse*	Statistiek	Controle-groep[†] N = 126	IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA N = 132
Primaire			
Uitgangswaarde ppFEV ₁	Gemiddelde (SD)	68,1 (16,4)	67,1 (15,7)
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (procentpunten)	Verandering binnen de groep (95%-BI) P-waarde	0,2 (-0,7; 1,1) NVT	3,7 (2,8; 4,6) P < 0,0001
Belangrijkste en andere secundaire			
Absolute verandering in ppFEV ₁ vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 ten opzichte van de controlegroep (procentpunten)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde	NVT NVT	3,5 (2,2; 4,7) P < 0,0001
Uitgangswaarde zweetchloride (mmol/l)	Gemiddelde (SD)	56,4 (25,5)	59,5 (27,0)
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (mmol/l)	Verandering binnen de groep (95%-BI) P-waarde	0,7 (-1,4; 2,8) NVT	-22,3 (-24,5; -20,2) P < 0,0001
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 ten opzichte van de controlegroep (mmol/l)	Behandelingsverschil (95%-BI) P-waarde	NVT NVT	-23,1 (-26,1; -20,1) P < 0,0001
Uitgangswaarde CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)	Gemiddelde (SD)	77,3 (15,8)	76,5 (16,6)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (punten)	Verandering binnen de groep (95%-BI)	1,6 (-0,8; 4,1)	10,3 (8,0; 12,7)
Absolute verandering in CFQ-R respiratoire domeinscore vanaf de uitgangssituatie t/m week 8 (punten) ten opzichte van de controlegroep	Behandelingsverschil (95%-BI)	NVT	8,7 (5,3; 12,1)
ppFEV ₁ : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BI: betrouwbaarheidsinterval; SD: standaardafwijking; NVT: niet van toepassing; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst.			
* De uitgangswaarde voor de primaire en secundaire eindpunten wordt gedefinieerd als het einde van de 4 weken durende inlooperperiode met IVA of TEZ/IVA in combinatie met IVA.			
† Groep behandeld met IVA of groep behandeld met TEZ/IVA in combinatie met IVA.			

Onderzoek 445-105

Onderzoek 445-105 was een open-label extensieonderzoek van 192 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA. Patiënten die overstapten van onderzoek 445-102 (N = 399) en 445-103 (N = 107), kregen IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA.

In onderzoek 445-105 vertoonden de patiënten in de controlegroepen van de hoofdonderzoeken verbeteringen in de eindpunten voor de werkzaamheid die overeenkwamen met de verbeteringen die werden waargenomen bij de proefpersonen die IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA kregen in de hoofdonderzoeken. Zowel de patiënten in de controlegroepen als de patiënten die IVA/TEZ/ELX in

combinatie met IVA kregen in de hoofdonderzoeken vertoonden verbeteringen die werden gehandhaafd. De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn samengevat in tabel 8.

Tabel 8: Onderzoek 445-105 Secundaire werkzaamheidsanalyse, volledige analyseset (F/MF- en F/F-proefpersonen)					
Analyse	Statistiek	Onderzoek 445-105 week 192			
		Placebo in 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX in 445-102 N = 196	TEZ/IVA in 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX in 445-103 N = 55
Absolute verandering in ppFEV ₁ ten opzichte van de uitgangssituatie* (procentpunten)	n KKG 95%-BI	136 15,3 (13,7; 16,8)	133 13,8 (12,3; 15,4)	32 10,9 (8,2; 13,6)	36 10,7 (8,1; 13,3)
Absolute verandering in zweetchloride ten opzichte van de uitgangssituatie* (mmol/l)	n KKG 95%-BI	133 -47,0 (-50,1; -43,9)	128 -45,3 (-48,5; -42,2)	31 -48,2 (-55,8; -40,7)	38 -48,2 (-55,1; -41,3)
Aantal pulmonale exacerbaties tijdens de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie [†]	Aantal voorvallen Geschat percentage voorvallen per jaar (95%-BI)	385 0,21 (0,17; 0,25)		71 0,18 (0,12; 0,25)	
Absolute verandering in BMI ten opzichte van de uitgangssituatie* (kg/m ²)	n KKG 95%-BI	144 1,81 (1,50; 2,12)	139 1,74 (1,43; 2,05)	32 1,72 (1,25; 2,19)	42 1,85 (1,41; 2,28)
Absolute verandering in lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangssituatie* (kg)	n KKG 95%-BI	144 6,6 (5,5; 7,6)	139 6,0 (4,9; 7,0)	32 6,1 (4,6; 7,6)	42 6,3 (4,9; 7,6)
Absolute verandering in CFQ-R-RD-score ten opzichte van de uitgangssituatie* (punten)	n KKG 95%-BI	148 15,3 (12,3; 18,3)	147 18,3 (15,3; 21,3)	33 14,8 (9,7; 20,0)	42 17,6 (12,8; 22,4)

ppFEV₁: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; BMI: body mass index; CFQ-R-RD: herziene cystische fibrose-vragenlijst respiratoire domein; KKG: kleinste-kwadratengemiddelde; BI: betrouwbaarheidsinterval

* Uitgangssituatie: uitgangssituatie in het hoofdonderzoek

† Voor proefpersonen die gerandomiseerd waren naar de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX omvat de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie gegevens van de hoofdonderzoeken tot en met 192 weken behandeling in onderzoek 445-105 (N = 255, waaronder 4 patiënten die niet overstapten naar 445-105). Voor proefpersonen die gerandomiseerd waren naar de placebogroep of de TEZ/IVA-groep, omvat de cumulatieve werkzaamheidsperiode bij toediening van de drievoudige combinatie alleen gegevens van 192 weken behandeling in onderzoek 445-105 (N = 255).

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten van 2 tot 12 jaar

Onderzoek 445-106

In onderzoek 445-106 werd bij patiënten van 6 tot 12 jaar het primaire eindpunt voor de veiligheid en verdraagbaarheid beoordeeld gedurende 24 weken. De secundaire eindpunten waren de beoordeling van de farmacokinetiek en de werkzaamheid.

Zie Tabel 9 voor een samenvatting van de secundaire uitkomsten voor de werkzaamheid.

Tabel 9: Secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (N = 66) (onderzoek 445-106)			
Analyse	Gemiddelde (SD) in de uitgangssituatie	Absolute verandering tot en met week 12 Verandering binnen de groep (95%-BI)	Absolute verandering tot en met week 24 Verandering binnen de groep (95%-BI)*
ppFEV ₁ (procentpunten)	n = 62 88,8 (17,7)	n = 59 9,6 (7,3; 11,9)	n = 59 10,2 (7,9; 12,6)
CFQ-R respiratoire domeinscore (punten)	n = 65 80,3 (15,2)	n = 65 5,6 (2,9; 8,2)	n = 65 7,0 (4,7; 9,2)
BMI naar leeftijd z-score	n = 66 -0,16 (0,74)	n = 58 0,22 (0,13; 0,30) [†]	n = 33 0,37 (0,26; 0,48) [‡]
Gewicht naar leeftijd z-score	n = 66 -0,22 (0,76)	n = 58 0,13 (0,07; 0,18) [†]	n = 33 0,25 (0,16; 0,33) [‡]
Lengte naar leeftijd z-score	n = 66 -0,11 (0,98)	n = 58 -0,03 (-0,06; 0,00) [†]	n = 33 -0,05 (-0,12; 0,01) [‡]
Aantal pulmonale exacerbaties ^{††}	NVT	NVT	n = 66 4 (0,12) [§]
LCI _{2,5}	n = 53 9,77 (2,68)	n = 48 -1,83 (-2,18; -1,49)	n = 50 -1,71 (-2,11; -1,30)

SD: standaardafwijking; BI: betrouwbaarheidsinterval; ppFEV₁: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst; BMI: body mass index; NVT: niet van toepassing; LCI: longklaringsindex.

* Niet alle deelnemers die zijn opgenomen in de analyses hadden beschikbare gegevens voor alle controlebezoeken, met name vanaf week 16. Het vermogen om gegevens te verzamelen in week 24 werd belemmerd door de COVID-19-pandemie. De gegevens van week 12 waren minder geïmpacteerd door de pandemie.

[†] Bij de beoordeling in week 12.

[‡] Bij de beoordeling in week 24.**

^{††} Een pulmonale exacerbatie werd gedefinieerd als een verandering in antibioticabehandeling (intraveneus, inhalatie of oraal) vanwege 4 of meer van 12 vooraf gespecificeerde sinopulmonale klachten/verschijnselen.

[§] Aantal voorvallen en geschat percentage voorvallen per jaar berekend op basis van 48 weken per jaar.

Onderzoek 445-107

Onderzoek 445-107 is een tweedelig (deel A en deel B), open-label extensieonderzoek van 192 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met IVA/TEZ/ELX bij patiënten die onderzoek 445-106 voltooiden. De werkzaamheidseindpunten werden opgenomen als secundaire eindpunten. De analyse van deel A werd na 96 weken uitgevoerd bij 64 pediatrie patiënten van 6 jaar en ouder. Na een behandeling van nog eens 96 weken werden aanhoudende verbeteringen in ppFEV₁, zweetchloride, CFQ-R-RD-score en LCI_{2,5} aangetoond, die overeenkwamen met de resultaten die waargenomen werden in onderzoek 445-106.

Onderzoek 445-116

In onderzoek 445-116 resulteerde de behandeling met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA bij patiënten van 6 tot 12 jaar in een statistisch significante verbetering van het primaire eindpunt (LCI_{2,5}) tot en met week 24. Het kleinste-kwadratengemiddelde van het behandelingsverschil voor de groep die behandeld werd met IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA ten opzichte van placebo met betrekking tot de absolute verandering in LCI_{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was -2,26 (95%-BI: -2,71; -1,81; $P < 0,0001$).

Onderzoek 445-111

In onderzoek 445-111 werd het primaire eindpunt voor de veiligheid en verdraagbaarheid beoordeeld gedurende 24 weken. De secundaire eindpunten omvatten een beoordeling van de farmacokinetiek en eindpunten voor de werkzaamheid, waaronder absolute verandering in zweetchloride (zie Farmacodynamische effecten) en LCI_{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24. Zie Tabel 9 voor een samenvatting van de secundaire uitkomsten voor de werkzaamheid. Zie tabel 10 voor een samenvatting van de secundaire uitkomsten voor de werkzaamheid.

Analyse	Verandering binnen de groep (95%-BI) voor IVA/TEZ/ELX in combinatie met IVA
Absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 (mmol/l)	N = 75 -57,9 (-61,3; -54,6)
Absolute verandering in LCI _{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24	N = 63* -0,83 (-1,01; -0,66)

BI: betrouwbaarheidsinterval; LCI: longklaringsindex.
* LCI uitsluitend beoordeeld bij patiënten van 3 jaar en ouder bij de screening.

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 IVA 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 ELX, TEZ en IVA is vergelijkbaar bij gezonde volwassen proefpersonen en patiënten met CF. Na het instellen van een eenmaal daagse dosis ELX en TEZ en een tweemaaldaagse dosis IVA bereiken de plasmaconcentraties van ELX, TEZ en IVA *steady state* binnen ongeveer 7 dagen voor ELX, binnen 8 dagen voor TEZ en binnen 3-5 dagen voor IVA. Na toediening van IVA/TEZ/ELX tot *steady state* bedraagt de accumulatiefactor ongeveer 3,6 voor ELX, 2,8 voor TEZ en 4,7 voor IVA. De belangrijkste farmacokinetische parameters voor ELX, TEZ en IVZ bij *steady state* bij patiënten met CF van 12 jaar en ouder zijn weergegeven in Tabel 11.

Dosis	Werkzame stof	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24u, ss} of AUC _{0-12u, ss} (µg·u/ml)*
IVA 150 mg elke 12 uur/ TEZ 100 mg en ELX 200 mg eenmaal daags	ELX	9,15 (2,09)	162 (47,5)
	TEZ	7,67 (1,68)	89,3 (23,2)
	IVA	1,24 (0,34)	11,7 (4,01)

SD: standaardafwijking; C_{max}: maximale concentratie waargenomen; AUC_{ss}: oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve bij *steady state*.
* AUC_{0-24u} voor ELX en TEZ en AUC_{0-12u} voor IVA

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van ELX bij orale toediening in gevoede toestand bedraagt ongeveer 80%. ELX wordt geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale concentratie (t_{max}) van ongeveer 6 uur (4 tot 12 uur), terwijl de mediane (bereik) t_{max} van TEZ en IVA respectievelijk ongeveer 3 uur (2 tot 4 uur) en 4 uur (3 tot 6 uur) is. De blootstelling aan ELX (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 IVA 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 TEZ (zie rubriek 4.2).

Aangezien blootstellingen aan ELX ongeveer 20% lager waren na toediening van het IVA/TEZ/ELX-granulaat ten opzichte van het IVA/TEZ/ELX-tablet, genomen als referentie, worden de formuleringen niet beschouwd als zijnde onderling verwisselbaar.

Distributie

ELX wordt voor > 99% gebonden aan plasma-eiwitten en TEZ voor ongeveer 99%, in beide gevallen voornamelijk albumine. IVA 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 IVA bedroeg het gemiddelde (\pm SD) schijnbaar distributievolume van ELX, TEZ en IVA respectievelijk 53,7 l (17,7), 82,0 l (22,3) en 293 l (89,8). ELX, TEZ en IVA verdelen zich niet bij voorkeur in humane rode bloedcellen.

Biotransformatie

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

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.

IVA wordt ook uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat IVA voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4/5. M1-IVA en M6-IVA zijn de twee belangrijkste metabolieten van IVA bij de mens. M1-IVA heeft ongeveer een zesde van de werkzaamheid van IVA 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 TEZ, IVA en ELX komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer. Dit is niet klinisch relevant. Er wordt geen dosisaanpassing van TEZ, IVA of ELX 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 ELX, TEZ en IVA 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 ELX, TEZ en IVA na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis IVA/TEZ/ELX 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 TEZ na toediening van de combinatietabletten met vaste dosis IVA/TEZ/ELX bedraagt 11,9 (3,79) uur.

Na orale toediening van ^{14}C -ELX alleen werd het grootste deel van ELX (87,3%) in de feces uitgescheiden, 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 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 -IVA alleen werd IVA grotendeels (87,8%) in de feces uitgescheiden na metabole omzetting.

ELX, TEZ en IVA werden in verwaarloosbare mate als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden.

Leverfunctiestoornis

ELX alleen of in combinatie met TEZ en IVA is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10-15). Na meervoudige doses van ELX, TEZ en IVA gedurende 10 dagen was er bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7-9) sprake van een ongeveer 25% hogere AUC en een 12% hogere C_{\max} voor ELX, een 73% hogere AUC en een 70% hogere C_{\max} voor M23-ELX, een 20% hogere AUC maar een vergelijkbare C_{\max} voor TEZ, 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 IVA 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 ELX en de metaboliet M23-ELX) was een 36% hogere AUC en een 24% hogere C_{\max} vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Tezacaftor en ivacaftor

Na meervoudige doses TEZ en IVA 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 TEZ, en een 1,5 maal hogere AUC maar een vergelijkbare C_{\max} voor IVA vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken.

Ivacaftor

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

Nierfunctiestoornis

ELX alleen of in combinatie met TEZ en IVA is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis [geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) minder dan 30 ml/min] of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie.

In onderzoeken naar de farmacokinetiek bij de mens met ELX, TEZ en IVA werden ELX, TEZ en IVA 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 ELX 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 TEZ alleen of in combinatie met IVA 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 TEZ (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Geslacht

De farmacokinetische parameters van ELX (244 mannen ten opzichte van 174 vrouwen) TEZ en IVA zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan ELX 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 (geen Aziaten).

Zeer beperkte farmacokinetische gegevens tonen aan dat de blootstelling aan TEZ 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 IVA 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 IVA was het aantal patiënten van 65 jaar en ouder dat was opgenomen onvoldoende om te bepalen of de respons bij deze patiënten verschilt van die bij jongere volwassenen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA die is waargenomen in fase 3-onderzoeken, zoals bepaald met een farmacokinetische populatieanalyse, wordt volgens leeftijdsgroep weergegeven in Tabel 12. De blootstelling aan ELX, TEZ en IVA bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 18 jaar ligt binnen het bereik dat wordt waargenomen bij patiënten van 18 jaar en ouder.

Tabel 12. Gemiddelde (SD) blootstelling aan ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ en IVA waargenomen bij *steady state* volgens leeftijdsgroep en toegediende dosis

Leeftijds-/gewichtsgroep	Dosis	ELX AUC _{0-24u ss} (µg·u/ml)	M23-ELX AUC _{0-24u ss} (µg·u/ml)	TEZ AUC _{0-24u ss} (µg·u/ml)	M1-TEZ AUC _{0-24u ss} (µg·u/ml)	IVA AUC _{0-12u ss} (µg·u/ml)
Patiënten van 2 tot 6 jaar, 10 kg tot < 14 kg (N = 16)	IVA 60 mg iedere ochtend/ TEZ 40 mg eenmaal daags/ ELX 80 mg eenmaal daags en IVA 59,5 mg iedere avond	128 (24,8)	56,5 (29,4)	87,3 (17,3)	194 (24,8)	11,9 (3,86)
Patiënten van 2 tot 6 jaar, ≥ 14 kg (N = 59)	IVA 75 mg iedere 12 uur/ TEZ 50 mg eenmaal daags/ ELX 100 mg eenmaal daags	138 (47,0)	59,0 (32,7)	90,2 (27,9)	197 (43,2)	13,0 (6,11)
Patiënten van 6 tot 12 jaar, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg iedere 12 uur/ TEZ 50 mg eenmaal daags/ ELX 100 mg eenmaal daags	116 (39,4)	45,4 (25,2)	67,0 (22,3)	153 (36,5)	9,78 (4,50)
Patiënten van 6 tot 12 jaar, ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	195 (59,4)	104 (52)	103 (23,7)	220 (37,5)	17,5 (4,97)
Adolescente patiënten (12 tot 18 jaar) (N = 72)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	147 (36,8)	58,5 (25,6)	88,8 (21,8)	148 (33,3)	10,6 (3,35)
Volwassen patiënten (≥ 18 jaar) (N = 179)	IVA 150 mg iedere 12 uur/ TEZ 100 mg eenmaal daags/ ELX 200 mg eenmaal daags	168 (49,9)	64,6 (28,9)	89,5 (23,7)	128 (33,7)	12,1 (4,17)

SD: standaardafwijking; AUC_{ss}: 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 en carcinogeen potentieel.

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 ELX 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 ELX 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 ELX (15 maal de MRHD op basis van de som van de AUC's van ELX 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.

ELX 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 ELX en de metaboliet ervan [voor ratten] en de AUC van ELX [voor konijnen]), waarbij de bevindingen voor de ontwikkeling beperkt zijn tot een lager gemiddeld foetaal lichaamsgewicht bij ≥ 25 mg/kg/dag.

Bij drachtige ratten werd overdracht van ELX 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 TEZ via de placenta waargenomen.

Onderzoek naar de toxiciteit bij jonge ratten die vanaf dag 7 tot dag 35 na de geboorte werden blootgesteld, toonde mortaliteit en moribunditeit aan, ook bij lage dosering. Deze bevindingen waren dosisgerelateerd en over het algemeen ernstiger wanneer de toediening van tezacaftor eerder in de postnatale periode werd geïnitieerd. Wanneer de ratten vanaf dag 21 tot dag 49 na de geboorte werden blootgesteld, werd geen toxiciteit waargenomen bij de hoogste dosis, die ongeveer tweemaal zo hoog was als de beoogde blootstelling bij de mens. Tezacaftor en de metaboliet ervan, M1-TEZ, zijn substraten van P-glycoproteïne. Bij jongere ratten leidde een verminderde activiteit van P-glycoproteïne in de hersenen tot een hogere concentratie tezacaftor en M1-TEZ in de hersenen. Deze bevindingen zijn waarschijnlijk niet relevant voor de geïndiceerde pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder, bij wie de expressieniveaus van P-glycoproteïne overeenkomen met die bij volwassenen.

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 IVA 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 IVA en de metaboliet 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 3 keer 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.

Onderzoek bij 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 IVA van 0,21 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 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).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met combinatietherapie bij ratten en honden waarbij ELX, TEZ en IVA 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

Colloïdaal, watervrij siliciumdioxide (E551)
Croscarmellose-natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Hypromellose-acetaatsuccinaat
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E470b)
Mannitol (E421)
Natriumlaurilsulfaat (E487)
Sucralose (E955)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Het is aangetoond dat het mengsel na mengen stabiel is gedurende één uur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van bedrukt folielaminaat van biaxiaal georiënteerd polyethyleen-tereftalaat/polyethyleen/folie/polyethyleen (BOPET/PE/folie/PE).

Verpakkingsgrootte van 28 sachets (4 week mapjes, elk met 7 sachets).

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/003
EU/1/20/1468/004

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 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
<p>Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (<i>Post-authorisation efficacy study, PAES</i>): Om de werkzaamheid op lange termijn verder te karakteriseren bij kinderen van 2 tot en met 5 jaar met CF die heterozygoot zijn voor <i>F508del</i>, moet de vergunninghouder een onderzoek op lange termijn op basis van een register met de resultaten over doeltreffendheid uitvoeren en indienen in overeenstemming met een overeengekomen protocol. In dat onderzoek wordt de ziekteprogressie bij kinderen van 2 tot en met 5 jaar met CF die heterozygoot zijn voor <i>F508del</i>-CFTR op het moment dat wordt gestart met de behandeling met Kaftrio vergeleken met de ziekteprogressie bij een gelijktijdige, overeenstemmende cohort van kinderen met CF die nooit eerder een behandeling met Kaftrio hebben gekregen, aanvullend op een longitudinale historische cohort.</p>	<p>Indiening van volledig protocol tegen juni 2024</p> <p>Inschrijving voltooid tegen dec. 2024</p> <p>Uiterste datum voor het eindrapport 31 dec. 2029</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor en 50 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kafrio 37,5/25/50 tabletten

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

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor en 50 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 Kaftrio 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 DIEN 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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/002

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 37,5 mg/25 mg/50 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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

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

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 Kafrio 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 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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

Kafrio 75/50/100 tabletten

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 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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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

Kafrio 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

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat in sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

28 sachets

4 individuele mapjes met 7 sachets per mapje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml vloeistof of zacht voedsel dat geschikt is voor de leeftijd, dat op of beneden kamertemperatuur is en neem het volledig in.

Na mengen binnen één uur innemen, vlak vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Hier omhoogtrekken om te openen.

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat

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 INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat in sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

7 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml vloeistof of zacht voedsel dat geschikt is voor de leeftijd, dat op of beneden kamertemperatuur is en neem het volledig in.

Na mengen binnen één uur innemen, vlak vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

ma di woe don vrij zat zon

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/004

13. PARTIJNUMMER

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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kafrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat in sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor en 80 mg elexacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

28 sachets

4 individuele mapjes met 7 sachets per mapje

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml vloeistof of zacht voedsel dat geschikt is voor de leeftijd, dat op of beneden kamertemperatuur is en neem het volledig in.

Na mengen binnen één uur innemen, vlak vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Hier omhoogtrekken om te openen.

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat

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 INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

MAPJE VOOR SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat in sachet
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet granulaat bevat 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor en 80 mg elexacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose.

Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat in sachet

7 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

Instructies voor gebruik

Meng de volledige inhoud van een sachet met 5 ml vloeistof of zacht voedsel dat geschikt is voor de leeftijd, dat op of beneden kamertemperatuur is en neem het volledig in.

Na mengen binnen één uur innemen, vlak vóór of na een vetbevattende maaltijd of snack.

Gebruik alle doses voor 7 dagen voordat u aan een nieuw mapje begint.

ma di woe don vrij zat zon

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

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ierland

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

EU/1/20/1468/003

13. PARTIJNUMMER

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 PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kafrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUK IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten
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 6 jaar en ouder met cystische fibrose, die ten minste één *F508del*-mutatie hebben** op het *CFTR*-gen (*cystic fibrosis transmembrane conductance regular*-gen). Kaftrio is bedoeld als langdurige behandeling.

Kaftrio werkt op een eiwit genaamd CFTR. Dit eiwit is beschadigd bij sommige mensen met cystische fibrose, als ze een mutatie in het *CFTR*-gen hebben.

Kaftrio wordt meestal 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.

- Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag) is gemeld bij patiënten die Kaftrio gebruikten. De depressie startte doorgaans binnen de eerste drie maanden van de behandeling. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u (of iemand die dit geneesmiddel gebruikt) een van de volgende klachten heeft: sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak of gedachten om uzelf te verwonden of te doden. Dit kunnen tekenen zijn van een depressie.
- **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 **organtransplantatie** 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 6 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 6 jaar, omdat niet bekend is of Kaftriotabletten veilig en werkzaam zijn 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 glimepiride, 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 Kaftrio in uw lichaam aanwezig is. Hierdoor kunnen de bijwerkingen van Kaftrio 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:** Ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor komen in de moedermelk terecht. 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

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

Kaftrio 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.

Uw arts zal de juiste dosis voor u bepalen.

Kaftrio wordt meestal in combinatie met ivacaftor ingenomen.

Aanbevolen dosering voor patiënten van 6 jaar en ouder

Leeftijd	Gewicht	Ochtenddosering	Avonddosering
6 tot 12 jaar	< 30 kg	Twee tabletten ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Eén tablet ivacaftor 75 mg
6 tot 12 jaar	≥ 30 kg	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet ivacaftor 150 mg
12 jaar en ouder	-	Twee tabletten ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Eén tablet ivacaftor 150 mg

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 ochtenddosering Kaftrio bent vergeten**, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Neem de avonddosering ivacaftor niet in. Neem de volgende ochtenddosering 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

Leverschade en de lever werkt minder goed bij mensen met ernstige leverziekte. Het minder goed werken van de lever kan ernstig zijn. Het is mogelijk dat hierdoor een transplantatie nodig is.

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

Depressie. Tekenen hiervan bestaan uit een sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak.

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
- Verhoogd creatinefosfokinase (teken van spierafbraak) vastgesteld in bloedonderzoeken

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 (binnenoorandoening)
- Winderigheid (flatulentie)
- Puistjes (acne)
- Jeukende huid
- Borstgezwel
- Misselijkheid

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)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Schade aan de lever (leverletsel)
- Verhoogde meetwaarden van bilirubine (bloedonderzoek voor de lever)

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.

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 37,5 mg ivacaftor, 25 mg tezacaftor en 50 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg filmomhulde tabletten

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), croscarmellose-natrium (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 37,5 mg/25 mg/50 mg filmomhulde tabletten zijn lichtoranje, capsulevormige tabletten met de opdruk 'T50' aan een zijde en aan de andere zijde glad.

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
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

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 (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
Τηλ: +30 (211) 2120535

España

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

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.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat in sachet
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat in sachet
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 uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.

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

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kaftrio en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind 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 2 tot 6 jaar met cystische fibrose, die ten minste één *F508del*-mutatie hebben** op het *CFTR*-gen (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*-gen). Kaftrio is bedoeld als langdurige behandeling.

Kaftrio werkt op een eiwit genaamd CFTR. Dit eiwit is beschadigd bij sommige mensen met cystische fibrose, als ze een mutatie in het *CFTR*-gen hebben.

Kaftrio wordt meestal 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 de ademhaling van uw kind door zijn/haar longfunctie te verbeteren. U kunt ook merken dat uw kind niet zo vaak ziek wordt of dat uw kind gemakkelijker aankomt in gewicht.

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

Wanneer mag u uw kind dit middel niet geven?

- **Uw kind is allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Neem contact op met de arts van uw kind en geef dit geneesmiddel niet aan uw kind, als dit van toepassing is op uw kind.

Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

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

Depressie (waaronder zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag) is gemeld bij patiënten die Kaftrio gebruikten. De depressie startte doorgaans binnen de eerste drie maanden van de behandeling.

- **Neem onmiddellijk contact op met uw arts als uw kind een van de volgende klachten heeft:** sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak of gedachten om zichzelf te verwonden of te doden. Dit kunnen tekenen zijn van een depressie.
- **Neem contact op met de arts van uw kind als uw kind nierproblemen heeft** of als uw kind die in het verleden heeft gehad.
- **Neem contact op met de arts van uw kind** voordat uw kind met de behandeling met Kaftrio start als uw kind **een orgaantransplantatie** heeft ondergaan.
- **De arts van uw kind kan oogonderzoeken uitvoeren** vóór en tijdens de behandeling met Kaftrio. vertroebeling van de ooglens (cataract) zonder enig effect op het gezichtsvermogen is voorgekomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die deze behandeling kregen.

Kinderen jonger dan 2 jaar

Geef Kaftrio-granulaat niet aan kinderen jonger dan 2 jaar, omdat niet bekend is of Kaftrio-granulaat veilig en werkzaam is in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt uw kind naast Kaftrio nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.** 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 de arts van uw kind als uw kind een van de geneesmiddelen hieronder gebruikt. De arts van uw kind kan de dosis van een van de geneesmiddelen veranderen als uw kind 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 glimepiride, 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 uw kind letten met eten en drinken?

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Kaftrio kan uw kind duizelig maken. Als uw kind zich duizelig voelt, is het raadzaam dat uw kind niet fietst en niets doet waarbij hij/zij de volle aandacht nodig heeft.

Kaftrio-granulaat bevat lactose en natrium

Indien de arts van uw kind u heeft meegedeeld dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met de arts van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt.

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

3. Hoe neemt uw kind dit middel in?

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

De arts van uw kind zal de juiste dosis voor uw kind bepalen. Uw kind moet alle andere geneesmiddelen blijven gebruiken, tenzij de arts van uw kind heeft gezegd dat hij/zij met een bepaald geneesmiddel moet stoppen.

Kaftrio wordt meestal in combinatie met ivacaftor ingenomen.

Aanbevolen dosering voor patiënten van 2 tot 6 jaar

Leeftijd	Gewicht	Ochtenddos	Avonddos
2 tot 6 jaar	10 kg tot < 14 kg	Eén sachet ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 59,5 mg granulaat
	≥ 14 kg	Eén sachet ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg granulaat	Eén sachet ivacaftor 75 mg granulaat

Geef uw kind de ochtenddos en avonddos met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Het granulaat is bestemd voor oraal gebruik (via de mond).

Hoe bereidt u Kaftrio-granulaat?

- Houd het sachet met de kniplijn naar boven gericht.
- Schud het sachet voorzichtig om het Kaftrio-granulaat naar beneden te laten zakken.
- Scheur of knip het sachet open langs de kniplijn.
- Doe voorzichtig al het Kaftrio-granulaat van het sachet in 1 theelepel (5 ml) zacht voedsel of vloeistof in bijv. een leeg kommetje.
 - Het voedsel of de vloeistof moet op of beneden kamertemperatuur zijn.
 - Voorbeelden van zacht voedsel of vloeistoffen zijn gepureerd fruit, yoghurt met toegevoegde smaak of pudding, en melk of sap.
- Meng het Kaftrio-granulaat met het voedsel of de vloeistof.

Geef Kaftrio binnen 1 uur na het mengen. Zorg ervoor dat uw kind al het geneesmiddel inneemt.

Geef zowel de dosis Kaftrio als de dosis ivacaftor met vetbevattend voedsel. 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

Geef liever geen voedingsmiddelen en drank die grapefruit bevatten aan uw kind terwijl uw kind Kaftrio gebruikt. Zie *Waarop moet uw kind letten met eten en drinken?* in rubriek 2 voor meer informatie.

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

Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voor advies. Neem het geneesmiddel van uw kind en deze bijsluiter, indien mogelijk, met u mee. Uw kind kan bijwerkingen krijgen, waaronder de bijwerkingen die in rubriek 4 hieronder worden vermeld.

Bent u vergeten dit middel aan uw kind te geven?

Als u bent vergeten een dosis aan uw kind te geven, moet u nagaan hoelang geleden het is sinds de vergeten dosis.

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

Geef geen dubbele dosis om vergeten doses in te halen.

Als u stopt met het geven van dit middel aan uw kind

Geef uw kind dit middel zolang de arts van uw kind dit aanbeveelt. Stop er niet mee, tenzij de arts van uw kind zegt dat het beter is om te stoppen.

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

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

Leverschade en de lever werkt minder goed bij mensen met ernstige leverziekte. Het minder goed werken van de lever kan ernstig zijn. Het is mogelijk dat hierdoor een transplantatie nodig is.

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

Depressie. Teken hiervan bestaan uit een sombere of gewijzigde stemming, angst, gevoelens van emotioneel ongemak.

Vertel het de arts van uw kind onmiddellijk als uw kind 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 de arts van uw kind 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
- Verhoogd creatinefosfokinase (teken van spierafbraak) vastgesteld in bloedonderzoeken

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

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)

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Schade aan de lever (leverletsel)
- Verhoogde meetwaarden van bilirubine (bloedonderzoek voor de lever)

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 uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters 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 het sacht 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 de apotheker van uw kind 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.

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granulaat

Elk sacht bevat 60 mg ivacaftor, 40 mg tezacaftor en 80 mg elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat

Elk sacht bevat 75 mg ivacaftor, 50 mg tezacaftor en 100 mg elexacaftor.

- De andere stoffen in dit middel zijn: colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551), croscarmellosenatrium (E468), hypromellose (E464), hypromellose-acetaatsuccinaat, lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E470b), mannitol E421), natriumlaurilsulfaat (E487) en sucralose (E955).

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 60 mg/40 mg/80 mg granulaat is wit tot gebroken wit, gezoet granulaat zonder toegevoegde smaak in een verzegeld sachet.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granulaat is wit tot gebroken wit, gezoet granulaat zonder toegevoegde smaak in een verzegeld sachet.

Kaftrio is verkrijgbaar in de verpakkingsgrootte van 28 sachets (4 weekmapjes, met 7 sachet elk).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
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

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 (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Puh:
+353 (0) 1 761 7299

España

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

Ελλάδα

Vertex Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη Ανώνυμη
Εταιρία
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.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens zijn plenaire vergadering van november heeft het PRAC aanbevolen de tekst over borstvoeding aan te passen in de PSUSA-procedures voor de monocomponent ivacaftor en de combinatie ivacaftor/tezacaftor, zodat deze de beschikbare gegevens weergeven. Aangezien Kaftrio de bovenstaande stoffen bevat, is diezelfde update ook van toepassing op de drievoudige combinaties.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) in met de door het PRAC getrokken algemene conclusies en redenen voor de aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat (de geneesmiddelen die) ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.