

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 37.5 mg ta' ivacaftor, 25 mg ta' tezacaftor u 50 mg ta' elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn oranġjo ċar, imnaqqxa b'"T50" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (dimensjonijiet ta' 6.4 mm x 12.2 mm).

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn oranġjo, imnaqqxa b'"T100" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (dimensjonijiet ta' 7.9 mm x 15.5 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kaftrio huwa indikat f'kors ikkombinat ma' ivacaftor għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li għandhom 6 snin u aktar u li għandhom mill-inqas mutazzjoni *F508del* waħda fil-ġene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaftrio għandu jiġi preskritt biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettaq biex jikkonferma l-preżenza ta' mill-inqas mutazzjoni *F508del* waħda bl-użu ta' assaġġ ta' ġenotipar (ara sezzjoni 5.1).

Pozoloġija

Pazjenti adulti u pedjatriċi li għandhom minn 6 snin 'il fuq għandhom jingħataw doża skont Tabella 1.

Età/Piż	Doża ta' filghodu	Doża ta' filghaxija
6 sa <12-il sena, < 30 kg	Żewġ pilloli, kull waħda fiha ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Pillola waħda fiha ivacaftor 75 mg
6 sa <12-il sena, > 30 kg	Żewġ pilloli, kull waħda fiha ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda fiha ivacaftor 150 mg
≥12-il sena	Żewġ pilloli, kull waħda fiha ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda fiha ivacaftor 150 mg

Id-doża ta' filghodu u ta' filghaxija għandha tittiehed bejn wiehed u ieħor b'madwar 12-il siegħa bejniethom, ma' ikel li fih ix-xaham (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk ikunu għaddew 6 sigħat jew inqas mid-doża maqbuża ta' filghodu jew filghaxija, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda oriġinali.

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat:

- mid-doża maqbuża ta' filghodu, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u m'għandux jieħu d-doża ta' filghaxija. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.
- mid-doża maqbuża ta' filghaxija, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Id-doża ta' filghodu u ta' filghaxija m'għandhomx jittieħdu fl-istess hin.

M'għandhiex tittiehed aktar minn doża waħda ta' kwalunkwe waħda mill-pilloli fl-istess hin.

L-użu fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A

Meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (eż. fluconazole, erythromycin, verapamil), jew inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, u clarithromycin), id-doża għandha tiġi mnaqqsa skont it-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Inibituri moderati ta' CYP3A				
	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4*
Doża ta' Filghodu	Żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX	Pillola waħda ta' IVA	Żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX	Pillola waħda ta' IVA
Doża ta' Filghaxija†	L-ebda doża			
* Kompli d-dożaġġ b'zewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX u pillola waħda ta' IVA f'jiem alternati.				
† Id-doża ta' filghaxija ta' pillola ta' IVA m'għandhiex tittiehed.				
Inibituri qawwija ta' CYP3A				
	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4†
Doża ta' Filghodu	Żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX	L-ebda doża	L-ebda doża	Żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX
Doża ta' Filghaxija†	L-ebda doża			
‡ Kompli d-dożaġġ b'zewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX darbtejn fil-gimgha, bejn wiehed u ieħor bi 3 jew 4 jjiem bejniethom.				
† Id-doża ta' filghaxija ta' pillola ta' IVA m'għandhiex tittiehed.				

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għall-popolazzjoni ta' pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) mhuwiex rakkomandat. Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, l-użu ta' Kaftrio għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqa (ara Tabella 3).

Ma twettqux studji f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), imma l-esponiment hu mistenni li jkun oġhla milli f'pazjenti f'indeboliment moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied m'għandhomx jiġu kkurati b'Kaftrio.

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) (ara Tabella 3) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied			
	Hafif (Child-Pugh Klassi A)	Moderat (Child-Pugh Klassi B)*	Sever (Child-Pugh Klassi C)
Filgħodu	L-ebda aġġustament fid-doża (Żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX)	L-użu mhuwiex rakkomandat* Jekk jintuża: uża b'mod alternat, hu żewġ pilloli ta' IVA/TEZ/ELX f'jum u pillola waħda ta' IVA/TEZ/ELX fil-jum l-ieħor	M'għandux jintuża
Filgħaxija	L-ebda aġġustament fid-doża (Pillola waħda ta' IVA)	L-ebda pillola ta' IVA	M'għandux jintuża
* Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, l-użu ta' IVA/TEZ/ELX għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji.			

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment hafif u moderat tal-kliewi. M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Kaftrio flimkien ma' ivacaftor fit-tfal li jkollhom inqas minn 6 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu il-pilloli sħaħ. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu jew jitkissru qabel jinbelgħu għax attwalment m'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli li tappoġġja metodi oħra ta' kif għandu jingħata; mhux rakkomandat li wiehed jomgħod jew ifarrak il-pillola.

Il-pilloli Kaftrio għandhom jittieħdu ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Eżempji ta' ikliet jew snacks li fihom ix-xaħam huma dawk ippreparati bil-butir jew żjut jew dawk li fihom il-bajd, ġobniet, ġewż, ħalib mhux ipproċessat, jew laħam (ara sezzjoni 5.2).

Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament b'Kaftrio (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva(i) jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żidiet fit-transaminases u ħsara epatika

F'pazjent b'ċirrozi u bi pressjoni għolja portali, għet irrappurtata insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant waqt li kien qed jirċievi Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (IVA/TEZ/ELX) flimkien ma' ivacaftor. L-użu ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA għandu jsir b'kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel (eż., ċirrozi, pressjoni għolja portali) u l-użu għandu jsir biss jekk il-benefiċċji huma mistennija li jegħlbu r-riskji. Jekk isir użu f'dawn il-pazjenti, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara li tinbeda l-kura (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF u ġew osservati f'xi pazjenti kkurati b'Kaftrio flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. F'pazjenti li kienu qed jieħdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, dawn l-elevazzjonijiet xi drabi kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina totali fl-istess hin. Evalwazzjonijiet ta' transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel tinbeda l-kura, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara. Għal pazjenti bi storja medika ta' mard tal-fwied u transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat. Fil-każ ta' ALT jew AST ta' >5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' >3 x ULN b'bilirubina ta' >2 x ULN, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied mhuwiex rakkomandat. Għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied, l-użu ta' IVA/TEZ/ELX għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsa (ara Tabella 3).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied m'għandhomx jiġu kkurati b'IVA/TEZ/ELX (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi/b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju għalhekk hi rakkomandata l-kawtela f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti wara trapjant tal-organi

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' immunosoppressanti wżati b'mod komuni.

Avvenimenti ta' raxx

L-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx kienet ogħla fin-nisa milli fl-irġiel, partikolarment f'nisa li kienu qed jieħdu kontraċettivi ormonali. Ma jistax jiġi eskluż rwol ta' kontraċettivi ormonali fl-okkorrenza ta' raxx. Għal pazjenti li jkunu qed jieħdu kontraċettivi ormonali u li jiżviluppaw raxx, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA u kontraċettivi ormonali. Wara li jgħaddi r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat jekk it-tkomplija ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mingħajr kontraċettivi ormonali hijiex adattata. Jekk ma jergax jitfaċċa raxx, jista' jiġi kkunsidrat il-bidu mill-ġdid tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni anzjana

Studji kliniċi dwar IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA ma kinux jinkludu numru biżżejjed pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar biex jiġi ddeterminat jekk ir-rispons f'dawn il-pazjenti huwiex differenti minn dak f'adulti iżgħar fl-età. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża huma bbażati fuq il-profil farmakokinetiku u l-għarfien minn studji b'tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' monoterapija b'ivacaftor, u ivacaftor (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

L-esponiment għal IVA jitnaqqas b'mod sinifikanti u l-esponimenti għal ELX u TEZ huma mistennija li jonqsu bl-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A, li potenzjalment jirriżulta fit-tnaqqis fl-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX u IVA; għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' CYP3A

L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA jiżdiedu meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX u IVA għandha tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess hin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

Katarretti

Każijiet ta' opaċitajiet mhux kongenitali tal-lenti mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'pazjenti pedjatriċi kkurati b'korsijiet li fihom IVA. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħal użu ta' kortikosteroidi, esponiment għar-radjażzjoni), riskju possibbli attribwibbli għat-trattament b'IVA ma jistax jiġi eskluż. Eżamijiet oftalmoloġiċi fil-linja bażi u ta' segwitu huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdew kura b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (ara sezzjoni 5.3).

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' ELX, TEZ u/jew IVA

Indutturi ta' CYP3A

ELX, TEZ u IVA huma substrati ta' CYP3A (IVA huwa substrat sensitiv ta' CYP3A). L-użu fl-istess hin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jista' jirriżulta f'esponimenti mnaqqsa u għalhekk effikaċja mnaqqsa ta' IVA/TEZ/ELX. L-għoti flimkien ta' IVA ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas b'mod sinifikanti ż-żona taħt il-kurva (AUC) ta' IVA b'89%. L-esponimenti għal ELX u TEZ ukoll huma mistennija li jonqsu waqt l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A; għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu:

- rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin u St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, żied l-AUC ta' ELX bi 2.8 darbiet u l-AUC ta' TEZ b'4.0 sa 4.5 darbiet. Meta mogħti flimkien ma' itraconazole u ketoconazole, l-AUC ta' IVA żdied bi 15.6 darbiet u 8.5 darbiet, rispettivament. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX u IVA għandha tiġi mnaqqsa meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

- ketoconazole, itraconazole, posaconazole u voriconazole
- telithromycin u clarithromycin

Simulazzjonijiet indikaw li l-għoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A fluconazole, erythromycin u verapamil, jista' jżid l-AUC ta' ELX u TEZ b'madwar 1.9 - 2.3 darbiet. L-għoti flimkien ma' fluconazole żied l-AUC ta' IVA bi 2.9 darbiet. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX, u IVA għandha tiġi mnaqqsa meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (ara Tabella 2 f' sezzjoni 4.2 u sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin

L-għoti flimkien mal-meraq tal-grejpfrut, li fih komponent wieħed jew aktar li jinibixxu moderatament lil CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal ELX, TEZ u IVA. Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament b'IVA/TEZ/ELX u IVA (ara sezzjoni 4.2).

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li ELX huwa substrat għat-trasportaturi efflux P-gp u l-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) iżda mhuwiex substrat għal OATP1B1 jew OATP1B3. L-esponiment għal ELX mhuwiex mistenni li jiġi affettwat b'mod sinifikanti minn użu konkomitanti ta' inibituri ta' P-gp u BCRP minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt.

Studji *in vitro* wrew li TEZ huwa substrat għat-trasportatur uptake OATP1B1 (organic-anion-transporting polypepti) u t-trasportaturi efflux P-gp u BCRP. TEZ mhuwiex substrat għal OATP1B3. L-esponiment għal TEZ mhuwiex mistenni li jiġi affettwat b'mod sinifikanti minn inibituri konkomitanti ta' OATP1B1, P-gp, jew BCRP minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt. Madankollu, l-esponiment għal M2-TEZ (metabolit ta' TEZ) jista' jżied minn inibituri ta' P-gp. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta inibituri ta' P-gp (eż. ciclosporin) jintużaw ma' IVA/TEZ/ELX.

Studji *in vitro* wrew li IVA mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, jew P-gp. IVA u l-metaboliti tiegħu huma substrati ta' BCRP *in vitro*. Minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt, l-għoti flimkien ta' inibituri ta' BCRP mhux mistenni li jibdel l-esponiment għal IVA u M1-IVA, filwaqt li kull bidliet potenzjali fl-esponimenti għal M6-IVA mhux mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

Prodotti mediċinali affettwati minn ELX, TEZ u/jew IVA

Substrati ta' CYP2C9

IVA jista' jinibixxi CYP2C9; għalhekk, monitoraġġ tal-proporzjon normalizzat internazzjonali (INR, international normalized ratio) waqt l-għoti flimkien ta' warfarin ma' IVA/TEZ/ELX u IVA huwa rakkomandat. Prodotti mediċinali oħra li għalihom jista' jżied l-esponiment jinkludu glimepiride u glipizide; dawn il-prodotti mediċinali għandhom jintużaw b'attenzjoni.

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

L-għoti flimkien ta' IVA jew TEZ/IVA ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, żied l-AUC ta' digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn IVA. L-għoti ta' IVA/TEZ/ELX u IVA jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' P-gp, u dan jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indici terapewtiku dejjaq bħal ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus, għandha tingħata attenzjoni u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

ELX u M23-ELX jinibixxu t-teħid ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA žiedu l-AUC ta' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, b'1.2 darbiet. L-ghoti flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jista' jżid l-esponimenti tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi, bħal statins, glyburide, nateglinide u repaglinide. Meta jintuża fl-istess ħin ma' substrati ta' OATP1B1 jew OATP1B3, għandu jkun hemm kawtela u monitoraġġ xieraq. Il-bilirubina hija substrat ta' OATP1B1 u OATP1B3. Fi studju 445-102, ġew osservati židiet żgħar fil-bilirubina totali medja (sa 4.0 µmol/L bidla mil-linja bażi). Din is-sejba hi konsistenti mal-inibizzjoni *in vitro* tat-trasportaturi tal-bilirubina OATP1B1 u OATP1B3 minn ELX u M23-ELX.

ELX u IVA huma inibituri ta' BCRP. L-ghoti flimkien ta' IVA/TEZ/ELX, u IVA jistgħu jżidu l-esponimenti ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' BCRP, bħal rosuvastatin. Meta jintuża fl-istess ħin ma' substrati ta' BCRP, għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

Kontraċettivi ormonali

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA ġie studjat ma' ethinyl estradiol/levonorgestrel u nstab li ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettiv orali. IVA/TEZ/ELX u IVA mhumiex mistennija li jkollhom impatt fuq l-effikaċja ta' kontraċettivi orali.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' ELX, TEZ jew IVA f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala preferibbli li ma jintużax IVA/TEZ/ELX waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk ELX, TEZ, IVA, jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' ELX, TEZ u IVA fil-ħalib tas-sider ta' firien nisa li kienu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'IVA/TEZ/ELX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' ELX, TEZ u IVA fuq il-fertilità fil-bnedmin. TEZ ma kellu l-ebda effetti fuq l-indiċijiet tal-fertilità u prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa f'esponimenti klinikament rilevanti. ELX u IVA kellhom effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Sturdament ġie rappurtat f'pazjenti li kienu qed jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, TEZ/IVA flimkien ma' IVA, kif ukoll IVA (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom l-isturdament għandhom jingħataw parir biex ma jsuqux u ma jużawx il-magni sakemm is-sintomi jbattu.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kellhom pazjenti ta' 12-il sena jew aktar li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kienu wġiġh ta' ras (17.3%), dijarea (12.9%) u infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (11.9%).

Reazzjonijiet avversi serji ta' raxx kienu rrappurtati fi 3 (1.5%) pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, ikkumparat ma' pazjent wieħed (0.5%) bil-placebo.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, TEZ/IVA flimkien ma' IVA, u l-monoterapija b'IVA. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet Avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju *, Nażofaringite	komuni ħafna
	Rinite *, Influenza *	komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija *	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras *, Sturdament *	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Uġiġh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġiġh orofaringeali, Kongestjoni nażali*	komuni ħafna
	Rinorea *, Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali*	komuni
	Tharħir *	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea *, Uġiġh addominali*	komuni ħafna
	Nawsja, Uġiġh addominali fin-naħa ta' fuq *, Gass *	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Židiet fil-livell tat-transaminase	komuni ħafna
	Žieda fil-livell ta' alanine aminotransferase *, Žieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase *	komuni
	Ħsara fil-fwied [†]	mhux magħruf
	Elevazzjonijiet tal-bilirubina totali [†]	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx *	komuni ħafna
	Akne *, Prurite *	komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni tas-sider, Ġinekomastija, Disturb fil-beżżula, Uġiġh fil-beżżula	mhux komuni

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet Avversi	Frekwenza
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni ħafna
	Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina fid-demmm*	komuni
	Żieda fil-pressjoni tad-demmm*	mhux komuni

* Reazzjonijiet avversi li ġew osservati waqt studji kliniċi b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.
† Hsara fil-fwied (żidiet fl-ALT u l-AST u l-bilirubina totali) irrappurtata mid-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Dan kien jinkludi anke insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant f'pazjent li kellu ċirrozi jew pressjoni għolja portali preċedentement. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

Dejta dwar is-sigurtà mill-istudji li ġejjin kienet konsistenti mad-dejta dwar is-sigurtà osservata fi studju 445-102.

- Studju ta' 4 ġimgħat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv f'107 pazjenti (studju 445-103).
- Studju open-label dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 192 ġimgħa (studju 445-105S) għal pazjenti li għaddew mill-istudji 445-102 u 445-103, b'analizi interim imwettqa f'506 pazjent f'ġimgħa 96.
- Studju li dam 8 ġimgħat fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv fi 258 pazjent (studju 445-104)
- Studju ta' 24 ġimgħa, open-label (studju 445-106) f'66 pazjent li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.
- Studju ta' 24 ġimgħa, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-plaċebo (studju 445-116) f'121 pazjent li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żidiet fil-livell tat-transaminases

Fi studju 445-102, l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8, >5, jew >3 x l-ULN kienet 1.5%, 2.5% u 7.9% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 1.0%, 1.5% u 5.5% f'pazjenti kkurati bi plaċebo. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi ta' żidiet fil-livell ta' transaminases kienet 10.9% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 4.0% f'pazjenti kkurati bi plaċebo.

Ġew irrappurtati każijiet ta' twaqqif tat-trattament wara t-tqegħid fis-suq minhabba żieda fil-livelli tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti ta' raxx

Fi studju 445-102, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx (eż. raxx, raxx bil-ħakk) kienet 10.9% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 6.5% f'pazjenti kkurati bi plaċebo. L-avvenimenti ta' raxx ġeneralment kienu ta' severità ħafifa sa moderata. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx skont is-sess tal-pazjent kienet 5.8% fl-irġiel u 16.3% fin-nisa f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 4.8% fl-irġiel u 8.3% fin-nisa f'pazjenti kkurati bi plaċebo. F'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx kienet 20.5% fin-nisa li kienu qed jieħdu kontraċettiv ormonali u 13.6% fin-nisa li ma kinux qed jieħdu kontraċettiv ormonali (ara sezzjoni 4.4).

Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina

Fi studju 445-102, l-inċidenza tal-phosphokinase fil-kreatinina massimu ta' >5 x l-ULN kienet 10.4% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 5.0% f'pazjenti kkurati bi plaċebo. Iż-żidiet fil-phosphokinase fil-kreatinina osservati ġeneralment kienu temporanji u asintomatiċi u bosta rriżultaw wara l-eżerċizzju. L-ebda pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX ma waqqfu t-trattament għal żidiet fil-phosphokinase fil-kreatinina.

Żieda fil-pressjoni tad-demmm

Fi studju 445-102, iż-żieda massima mil-linja bażi fil-pressjoni tad-demmm sistolika u dijastolika medja kienet 3.5 mmHg u 1.9 mmHg, rispettivament, għal pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX (linja bażi: 113 mmHg sistolika u 69 mmHg dijastolika) u 0.9 mmHg u 0.5 mmHg, rispettivament għal pazjenti kkurati bi plaċebo (linja bażi: 114 mmHg sistolika u 70 mmHg dijastolika).

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom pressjoni tad-demmm sistolika ta' >140 mmHg jew pressjoni tad-demmm diastolika ta' >90 mmHg f' mill-inqas żewġ okkażjonijiet kien 5.0% u 3.0% rispettivament fil-pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX, ikkumparat ma' 3.5% u 3.5% rispettivament fil-pazjenti kkurati bi placebo, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fi studji 102, 103, 104 u 106 kienet evalwata f' 138 pazjent li kellhom età ta' bejn 6 snin u inqas minn 18-il sena. Il-profil tas-sigurtà hu għeneralment konsistenti fost pazjenti adolexxenti u adulti.

Matul l-istudju 445-106 f' pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) >8, >5, u >3 x ULN kienet 0.0%, 1.5%, u 10.6%, rispettivament. L-ebda pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX ma kellhom żieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 x ULN assoċjata ma' żieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN jew waqfju t-ttrattament minhabba żidiet fil-livell tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Bl-eċċezzjoni ta' differenzi abbażi tas-sess rigward ir-raxx, il-profil tas-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kien għeneralment simili fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti, inkluż analiżi bl-età, il-linja bażi f' perċentwali tal-volum espiratorju sfurzat imbassar f' sekonda (ppFEV₁) u reġjuni ġeografiċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot speċifiku disponibbli għal doża eċċessiva b'IVA/TEZ/ELX. Il-kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja, Kodiċi ATC: R07AX32

Mekkaniżmu ta' azzjoni

ELX u TEZ huma korretturi selettivi ta' CFTR li jehlu ma' siti differenti fil-proteina ta' CFTR u għandhom effett addittiv fl-iffaċilitar tal-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' F508del-CFTR biex iżid l-ammont ta' proteina ta' CFTR li tasal fil-wiċċ taċ-ċellula ikkumparat ma' kwalunkwe molekula waħedha. IVA jsaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating) tal-proteina ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula.

L-effett ikkombinat ta' ELX, TEZ u IVA huwa żieda fil-kwantità u l-funzjoni tal-F508del-CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula, li tirriżulta f' żieda fl-attività tas-CFTR kif imkejla mit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR. Fir-rigward tal-varjanti ta' CFTR mhux F508del fuq it-tieni allele, mhuwiex ċar jekk u sa liema estent il-kombinazzjoni ta' ELX, TEZ u IVA żżid ukoll l-ammont ta' dawn il-varjanti ta' CFTR li

għaddew minn mutazzjoni fil-wiċċ taċ-ċellula u jekk issaħħaħx il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating).

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 445-102 (pazjenti b' mutazzjoni *F508del* fuq allel wieħed u mutazzjoni fuq it-tieni allel li tbassar jew l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' CFTR jew proteina ta' CFTR li ma tittrasportax il-chloride u li ma tirrispondix għal modulaturi oħra ta' CFTR [IVA u TEZ/IVA] *in vitro*), kien osservat tnaqqis fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 4 u dan kien sostnut matul il-perjodu tat-trattament ta' 24 ġimgħa. Id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-plaċebo għall-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet -41.8 mmol/L (95% CI: -44.4, -39.3; $P < 0.0001$).

Fi studju 445-103 (pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*), id-differenza fil-kura ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA fil-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 4 kienet -45.1 mmol/L (95% CI: -50.1, -40.1; $P < 0.0001$).

Fi studju 445-104 (pazjenti eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b' difett fil-gating jew attività ta' CFTR residwa), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 8 għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kienet -22.3 mmol/L (95% CI: -24.5, -20.2; $P < 0.0001$). Id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (il-grupp ta' IVA jew il-grupp ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA) kienet -23.1 mmol/L (95% CI: -26.1, -20.1; $P < 0.0001$).

Fl-istudju 445-106 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi (n=62) sa ġimgħa 24 (n=60) kienet -60.9 mmol/L (95% CI: -63.7, -58.2)*. Il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 12 (n=59) kienet -58.6 mmol/L (95% CI: -61.1, -56.1).

* Mhux il-parteciċipanti kollha inkluzi fl-analizizzjiet kellhom *data* disponibbli għal żjarat ta' segwitu, speċjalment minn ġimgħa 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id-*data* f' ġimgħa 24 kienet imfikkla minhabba l-pandemija tal-COVID-19. Id-*data* ta' ġimgħa 12 giet affettwata inqas mill-pandemija.

Fi studju 445-116 (pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena li huma eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali), it-trattament b' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA rrizulta fi tnaqqis fil-chloride tal-għaraq sa ġimgħa 24, meta mqabbel mal-plaċebo. Id-differenza fil-medja LS tat-trattament għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-plaċebo għall-bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' -51.2 mmol/L (95% CI: -55.3, -47.1; P nominali < 0.0001).

Effetti kardjovaskulari

Effett fuq l-intervall tal-QT

F' dożi sa darbtejn id-doża massima rakkomandata ta' ELX u 3 darbiet id-doża massima rakkomandata ta' TEZ u IVA, l-intervall tal-QT/QTc f' individwi f' saħħithom ma kienx imtawwal bi kwalunkwe ammont klinikament relevanti.

Rata tat-taħbit tal-qalb

Fi studju 445-102, ġie osservat tnaqqis medju fir-rata tat-taħbit tal-qalb ta' 3.7 sa 5.8 taħbitiet fil-minuta (bpm, beats per minute) mil-linja bażi (76 bpm) f' pazjenti kkurati b' IVA/TEZ/ELX.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f' pazjenti b' CF intweriet fi tliet studji ta' Fażi 3. Il-pazjenti rreġistrati f' dawn l-istudji kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-

mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minima (MF, *minimal function*), difett fil-gating, jew attività ta' CFTR residwa fuq it-tieni allel. Mhux l-eterozigoti ta' *F508del* kollha ġew evalwati b'mod kliniku b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.

L-istudju 445-102 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimgħa, f'pazjenti li kellhom mutazzjoni *F508del* fuq allel wiehed u mutazzjoni MF fuq it-tieni allel. Pazjenti b'CF li kienu eligibbli għal dan l-istudju kien jehtieg li jkollhom jew mutazzjonijiet ta' Klassi 1 li ma bassru l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' CFTR (inkluż mutazzjonijiet nonsense, mutazzjonijiet tat-tip canonical splice u mutazzjonijiet frameshift tal-inserzjoni/thassir kemm żgħar (≤ 3 nukleotidi) u mhux żgħar (> 3 nukleotidi)), jew mutazzjonijiet tat-tip missense li jirriżultaw fi proteina tas-CFTR li ma tittrasportax il-chloride u ma tirrispondix għal IVA u TEZ/IVA *in vitro*. L-aktar alleli frekwenti b'funzjoni minima li ġew evalwati fl-istudju kienu *G542X*, *W1282X*, *R553X*, u *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A*, u *1898+1G→A*; *3659delC*, u *394delTT*; *CFTRdele2,3*; u *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, u *R560T*. Total ta' 403 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 26.2 snin) li ntgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża ta' placebo jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ bejn 40-90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 61.4% (medda: 32.3%, 97.1%).

Studju 445-103 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 4 ġimgħat, f'pazjenti li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*. Total ta' 107 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 28.4 snin) irċievew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimgħat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża biex jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu tat-trattament double-blind ta' 4 ġimgħat. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ fl-iscreening bejn 40-90%. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 60.9% (medda: 35.0%, 89.0%).

Studju 445-104 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 8 ġimgħat, f'pazjenti li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b'difett fil-gating (Gating) jew attività ta' CFTR residwa (RF). Total ta' 258 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 37.7 snin) irċievew jew IVA (F/Gating) jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA (F/RF) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimgħat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża biex jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew biex jibqgħu fuq it-terapija tal-modulatur ta' CFTR riċevuta matul il-perjodu ta' prova. Pazjenti bil-ġenotip F/R117H irċievew IVA matul il-perjodu ta' prova. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 67.6% (medda: 29.7%, 113.5%).

Studju 445-106 kien studju open-label ta' 24 ġimgħa f'66 pazjent li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja fil-linja bażi ta' 9.3 snin) li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali. Pazjenti li kienu jiżnu <30 kg fil-linja bażi nġhataw żewġ pilloli ta' IVA 37.5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg filgħodu u pillola waħda ta' IVA 75 mg filgħaxija. Pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg fil-linja bażi nġhataw żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu u pillola waħda ta' IVA 150 mg filgħaxija. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ $\geq 40\%$ waqt l-iskrinjar [ppFEV₁ medju fil-linja bażi ta' 88.8% (medda: 39.0%, 127.1%)] u kienu jiżnu ≥ 15 kg.

L-istudju 445-116 kien studju ta' 24 ġimgħa, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja fil-linja bażi ta' 9.2 snin) li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali. Total ta' 121 pazjent intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu placebo jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Il-pazjenti li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA li kienu jiżnu <30 kg fil-linja bażi nġhataw żewġ pilloli ta' IVA 37.5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg filgħodu u pillola waħda ta' IVA 75 mg filgħaxija. Pazjenti li kienu jiżnu ≥ 30 kg fil-linja bażi nġhataw żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu u pillola waħda ta' IVA 150 mg filgħaxija. Waqt l-iskrinjar, il-pazjenti kellhom ppFEV₁ ta' $\geq 70\%$ [ppFEV₁ medju fil-linja bażi ta' 89.3% (medda: 44.6%, 121.8%)], riżultat ta' LCI_{2.5} ta' ≥ 7.5 [LCI_{2.5} medju fil-linja bażi ta' 10.01 (medda: 6.91, 18.36)], u kienu jiżnu ≥ 15 kg.

Il-pazjenti f'dawn l-istudji komplew it-terapiji ta' CF tagħhom (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa u soluzzjoni mielha ipertonika), imma waqqfu kwalunkwe terapiji tal-modulatur ta' CFTR preċedenti, minbarra l-prodotti mediċinali tal-istudju. Il-pazjenti kellhom dijanjosi kkonfermata ta' CF.

Pazjenti li kellhom infezzjoni fil-pulmun b'organizmi assoċjati ma' tnaqqis mgħaġġel fl-istat tal-pulmun, li tinkludi iżda mhix limitata għal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus*, jew li kellhom test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali fl-iscreening (ALT, AST, ALP, jew GGT ≥ 3 x ULN, jew bilirubina totali ≥ 2 x ULN), ġew esklużi. Il-pazjenti fl-istudji 445-102 u 445-103 kienu eliġibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 96 ġimgha (studju 445-105). Il-pazjenti fl-istudji 445-104, 445-106, u 445-116 kienu eliġibbli li jgħaddu għal studji ta' estensjoni open-label separati.

Studju 445-102

Fi studju 445-102 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel mal-plaċebo rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 14.3 punti perċentwali (95% CI: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$) (Tabella 5). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'Jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimgha. Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, il-linja bażi ta' ppFEV₁, is-sess tal-persuna, u r-reġjun ġeografiku.

Total ta' 18-il pazjent li kienu qed jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kellhom ppFEV₁ <40 punti perċentwali fil-linja bażi. Is-sigurtà u l-effikaċja f'dan is-sottogrupp kienu konsistenti ma' dawk osservati fil-popolazzjoni ġenerali. Id-differenza fil-kura medja ta' pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbla ma' pazjenti kkurati bi plaċebo għall-bidla assoluta fil-ppFEV₁ sa ġimgha 24 f'dan is-sottogrupp kienet ta' 18.4 punti perċentwali (95% CI: 11.5, 25.3).

Ara Tabella 5 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N = 203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 200
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja	Medja (SD)	61.3 (15.5)	61.6 (15.0)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	14.3 (12.7, 15.8)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.5)	13.9 (0.6)
Sekondarju Ewleni			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	13.7 (12.0, 15.3)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.2 (0.6)	13.5 (0.6)
Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimgha 24*	Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena [†])	113 (0.98)	41 (0.37)
	Proporzjon ta' rata (95% CI)	MA	0.37 (0.25, 0.55)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	102.9 (9.8)	102.3 (11.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgha 24 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-41.8 (-44.4, -39.3)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.9)	-42.2 (0.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgha 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-41.2 (-44.0, -38.5)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	0.1 (1.0)	-41.2 (1.0)

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)

Analizi	Statistika	Plaċebo N = 203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 200
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	70.0 (17.8)	68.3 (16.9)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -2.7 (1.0)	20.2 (17.5, 23.0) <i>P</i> < 0.0001 17.5 (1.0)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -1.9 (1.1)	20.1 (16.9, 23.2) <i>P</i> < 0.0001 18.1 (1.1)
BMI fil-linja bażi (kg/m ²)	Medja (SD)	21.31 (3.14)	21.49 (3.07)
Bidla assoluta fil-BMI mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (kg/m ²)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.09 (0.07)	1.04 (0.85, 1.23) <i>P</i> < 0.0001 1.13 (0.07)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem. * Aggravament pulmonari kien definit b'hala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) b'hala riżultat ta' 4 jew aktar mit-12-il sinjal/sintomu sinopulmonari speċifikat minn qabel. † Ir-rata ta' avvenimenti fis-sena stmata kienet ikkalkulata abbażi ta' 48 ġimgħa fis-sena.			

Studju 445-103

Fi studju 445-103 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 4 tal-perjodu ta' trattament double-blind. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA rriżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 10.0 punti perċentwali (95% CI: 7.4, 12.6; *P* < 0.0001) (Tabella 6). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

Ara Tabella 6 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fil-popolazzjoni globali tal-prova.

F'analizi *post hoc* tal-pazjenti b'użu (N = 66) u mingħajr użu (N = 41) riċenti tal-modulatur tas-CFTR, ġie osservat titjib fil-ppFEV₁ ta' 7.8 punti perċentwali (95% CI: 4.8, 10.8) u 13.2 punti perċentwali (95% CI: 8.5, 17.9), rispettivament.

Tabella 6: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-103)			
Analizi*	Statistika	TEZ/IVA flimkien ma' IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 55
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	60.2 (14.4)	61.6 (15.4)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.4 (0.9)	10.0 (7.4, 12.6) <i>P</i> < 0.0001 10.4 (0.9)
Sekondarju Ewleni			
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	90.0 (12.3)	91.4 (11.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 1.7 (1.8)	-45.1 (-50.1, -40.1) <i>P</i> < 0.0001 -43.4 (1.7)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	72.6 (17.9)	70.6 (16.2)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas- CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -1.4 (2.0)	17.4 (11.8, 23.0) <i>P</i> < 0.0001 16.0 (2.0)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat mbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut.			
*Il-linja bażi għall-punti aħħarin primarji u sekondarji ewlenin hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimgħat ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-104

Fi studju 445-104 il-punt aħħari primarju kien il-bidla assoluta medja fi ħdan il-grupp f' ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 8 għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. It-trattament b' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA rrizulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ mil-linja bażi ta' 3.7 punti perċentwali (95% CI: 2.8, 4.6; *P* < 0.0001) (ara Tabella 7). Titjib ġenerali f' ppFEV₁ ġie osservat irrISPETTIVAMENT mill-età, is-sess tal-persuna, ppFEV₁ fil-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u l-gruppi tal-ġenotip (F/Gating jew F/RF).

Ara Tabella 7 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji fil-popolazzjoni globali tal-prova.

F' analiżi ta' sottogrupp ta' pazjenti bil-ġenotip F/Gating, id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (N = 50) meta mqabbel ma' IVA (N = 45) għall-bidla assoluta medja f' ppFEV₁ kienet ta' 5.8 punti perċentwali (95% CI: 3.5, 8.0). F' analiżi ta' sottogrupp ta' pazjenti b' ġenotip F/RF, id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (N = 82) meta mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA (N = 81) għall-bidla assoluta medja f' ppFEV₁ kienet ta' 2.0 punti perċentwali (95% CI: 0.5, 3.4). Ir-riżultati tas-sottogrupperi tal-ġenotip F/Gating u F/RF għat-titjib fil-chloride tal-għaraq u fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali.

Tabella 7: Analizijiet ta' effikaċja primarja u sekondarja, sett shih ta' analizi (studju 445-104)			
Analizi*	Statistika	Grupp ta' kontroll† N = 126	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 132
Primarja			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	68.1 (16.4)	67.1 (15.7)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 8 (punti perċentwali)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.2 (-0.7, 1.1) MA	3.7 (2.8, 4.6) P < 0.0001
Ewlenija u sekondarja oħra			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 8 meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	3.5 (2.2, 4.7) P < 0.0001
Chloride tal-ġharaq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	56.4 (25.5)	59.5 (27.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgħa 8 (mmol/L)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.7 (-1.4, 2.8) NA	-22.3 (-24.5, -20.2) P < 0.0001
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgħa 8 meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	-23.1 (-26.1, -20.1) P < 0.0001
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	77.3 (15.8)	76.5 (16.6)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 8 (punti)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	1.6 (-0.8, 4.1)	10.3 (8.0, 12.7)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 8 (punti) meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA	8.7 (5.3, 12.1)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika -Rivedut. * Il-linja bażi għall-punti aħharin primarji u sekondarji hi definita bhala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimgħat ta' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA. † Il-grupp ta' IVA jew il-grupp ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-105

Studju ta' estensjoni open-label li għadu għaddej ta' 192 ġimgħa, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA qed isir f'pazjenti li għaddew minn studji 445-102 u 445-103. F'dan l-istudju ta' estensjoni open-label il-pazjenti kollha rċewew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Għall-pazjenti li għaddew minn studji 445-102 (N = 399) u 445-103 (N=107), twettqet analiżi interim tal-effikaċja wara li temmew 96 ġimgħa fi studju 445-105.

Fl-istudju 445-105, il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll fl-istudji originali wrew titjib fil-punti aħharin tal-effikaċja li kien konsistenti ma' dak osservat fl-individwi li rċewew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali. Il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll kif ukoll pazjenti li rċewew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali, urew titjib sostnut. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja huma migbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: Studju 445-105 Analizi tal-Effikaċja Sekondarja fil-Ġimgha Estiża 96 (Individwi F/MF u F/F)					
Analizi	Statistika	Studju 445-105 Ġimgha 96 Estiża*			
		Plaċebo fi 445-102 N = 203	IVA/TEZ/ELX f' 445-102 N = 196	TEZ/IVA f' 445-103 N = 52	IVA/TEZ/ELX f' 445-103 N = 55
Bidla assoluta mil-linja bażi† f' ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n LS medja 95% CI	161 15.2 (13.6, 16.7)	169 14.3 (12.7, 15.8)	45 12.4 (9.6, 15.1)	45 11.5 (8.8, 14.2)
Bidla assoluta mil-linja bażi† f' SwCl (mmol/L)	n LS medja 95% CI	157 -48.6 (-51.3, -45.8)	166 -45.8 (-48.5, -43.0)	42 -48.3 (-53.7, -42.8)	45 -49.7 (-55.0, -44.4)
Numru ta' PEx matul il-Perjodu tal-Effikaċja ta' Kombinazzjoni Tripla (TC, <i>Triple Combination</i>) Kumulattiv‡	Numru ta' avvenimenti Rata stmata ta' avvenimenti fis-sena (95% CI)	253 0.21 (0.17, 0.26)		53 0.21 (0.14, 0.30)	
Bidla assoluta mil-linja bażi† fil-BMI (kg/m ²)	n LS medja 95% CI	177 1.87 (1.61, 2.13)	176 1.58 (1.32, 1.84)	46 1.28 (0.80, 1.76)	49 1.50 (1.03, 1.96)
Bidla assoluta mil-linja bażi† fil-piż tal-ġisem (kg)	n LS medja 95% CI	177 6.3 (5.5, 7.1)	176 5.3 (4.5, 6.2)	46 4.4 (3.4, 5.4)	49 5.2 (4.3, 6.2)
Bidla assoluta mil-linja bażi† fil-punteġġ CFQ-R RD (punti)	n LS medja 95% CI	187 20.1 (17.5, 22.6)	180 21.7 (19.1, 24.2)	49 15.6 (11.0, 20.1)	50 18.0 (13.6, 22.5)

ppFEV₁ = perċentwal imbassar ta' Volum Espiratorju Sfuzat f' sekonda; SwCl = Klorur tal-Għaraq; PEx = Aggravament Pulmonari; BMI = Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R RD = Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika – Dominju Respiratorju Rivedut; LS = l-Inqas Kwadrati; CI = Intervall ta' Kunfidenza

* Il-perjodu tal-ġimgha 96 estiża kien jinkludi *data* miż-żjara tal-ġimgha 96, flimkien ma' *data* minn żjarat skedati jew mhux skedati li seħħew wara ġimgha 96 għal individwi b'*data* nieqsa f' ġimgha 96.

† Linja bażi = linja bażi tal-istudji originali

‡ Għall-individwi li ntgħazlu b'mod każwali għall-grupp IVA/TEZ/ELX, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv kien jinkludi *data* mill-istudji originali sa 96 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105. Għall-individwi li ntgħazlu b'mod każwali għall-grupp ta' Plaċebo jew TEZ/IVA, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv jinkludi *data* minn 96 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105 biss.

Popolazzjoni pedjatrika

Popolazzjoni pedjatrika b'età minn 6 snin sa <12-il sena

Studju 445-106

Fl-istudju 445-106, il-punt ta' tmiem primarju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà ġie ewalwat matul 24 ġimgha. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu evalwazzjoni tal-farmakokinetika u l-effikaċja.

Ara Tabella 9 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 9: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (N=66) (studju 445-106)			
Analizi	Linja bażi Medja (SD)	Bidla assoluta medja sa Ġimgħa 12 Bidla fil-grupp innifsu (95% CI)	Bidla assoluta medja sa Ġimgħa 24 Bidla fil-grupp innifsu (95% CI)*
ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n=62 88.8 (17.7)	n=59 9.6 (7.3, 11.9)	n=59 10.2 (7.9, 12.6)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R (punti)	n=65 80.3 (15.2)	n=65 5.6 (2.9, 8.2)	n=65 7.0 (4.7, 9.2)
Punteġġ-z tal-BMI skont l-età	n=66 -0.16 (0.74)	n=58 0.22 (0.13, 0.30)†	n=33 0.37 (0.26, 0.48)‡
Punteġġ-z tal-piż skont l-età	n=66 -0.22 (0.76)	n=58 0.13 (0.07, 0.18)†	n=33 0.25 (0.16, 0.33)‡
Punteġġ-z tat-tul skont l-età	n=66 -0.11 (0.98)	n=58 -0.03 (-0.06, 0.00)†	n=33 -0.05 (-0.12, 0.01)‡
Numru ta' aggravamenti pulmonari††	N/A	N/A	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: Devjazzjoni Standard; CI: Intervall ta' Kunfidenza; ppFEV₁: Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; N/A: Mhux Applikabbli; LCI: Indiċi tat-Tneħħija mill-Pulmun (*Lung Clearance Index*).

* Mhux il-partiċipanti kollha inkluzi fl-analizijiet kellihom *data* disponibbli għal żjarat ta' segwitu, speċjalment minn ġimgħa 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id-*data* f' ġimgħa 24 kienet imfixkla minhabba l-pandemija tal-COVID-19. Id-*data* ta' ġimgħa 12 giet affettwata inqas mill-pandemija.

† Fl-evalwazzjoni ta' ġimgħa 12.

‡ Fl-evalwazzjoni ta' ġimgħa 24.

†† Aggravament pulmonari kien definit bħala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) bħala riżultat ta' 4 jew aktar mit-12-il sinjal/sintomu sinopulmonari speċifikat minn qabel.

§ Numru ta' avvenimenti u rata ta' avvenimenti stmati fis-sena abbażi ta' 48 ġimgħa fis-sena.

Studju 445-116

Fl-istudju 445-116, it-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA rriżulta f' titjib statistikament sinifikanti sa 24 ġimgħa fil-punt aħhari primarju (LCI_{2.5}). Id-differenza fil-medja LS tat-trattament għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-plaċebo għall-bidla assoluta f' LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet ta' -2.26 (95% CI: -2.71, -1.81; $P < 0.0001$).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika f' fibrozi ċistika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' ELX, TEZ u IVA hi simili bejn individwi adulti f' saħħithom u pazjenti b'CF. Wara l-bidu tad-dożaġġ darba kuljum ta' ELX u TEZ u dożaġġ darbtejn kuljum ta' IVA, il-konċentrazzjonijiet ta' ELX, TEZ u IVA fil-plażma jilhqnu l-istat fiss fi żmien madwar 7 ijiem għal ELX, fi żmien 8 ijiem għal TEZ, u fi żmien 3-5 ijiem għal IVA. Mal-ghoti tad-doża ta' IVA/TEZ/ELX fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 3.6 għal ELX, 2.8 għal TEZ u 4.7 għal IVA. Il-

parametri farmakokinetiċi ewlenin għal ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f'Tabella 10.

Tabella 10: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar			
Doża	Sustanza Attiva	C_{max} (mcg/mL)	AUC_{0-24h,ss} jew AUC_{0-12h,ss} (mcg·h/mL)*
IVA 150 mg kull 12-il siegħa/TEZ 100 mg u ELX 200 mg darba kuljum	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: Devjazzjoni Standard; C_{max}: konċentrazzjoni massima osservata; AUC_{ss}: Żona Taht il-Kurva Kontra l-hin fl-istat fiss.
* AUC_{0-24h} għal ELX u TEZ u AUC_{0-12h} għal IVA

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ELX meta mogħti mill-ħalq wara l-ikel hija ta' madwar 80%. ELX jiġi assorbit b'ħin medjan (medda) għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 6 sigħat (4 sa 12-il siegħa) filwaqt li l-medjan (medda) tat-t_{max} ta' TEZ u IVA hu ta' madwar 3 sigħat (2 sa 4 sigħat) u 4 sigħat (3 sa 6 sigħat), rispettivament.

L-esponiment ta' ELX (AUC) jiżdied bejn wieħed u ieħor b'1.9 sa 2.5 darbiet meta mogħti ma' ikla b'ammont moderat ta' xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' IVA jiżdied b'madwar 2.5 sa 4 darbiet meta mogħti ma' iklet li fihom ix-xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' TEZ (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

ELX jehel b'>99% mal-proteini tal-plażma u TEZ jehel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, fiż-żewġ każijiet primarjament mal-albumina. IVA jehel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' albumina, u wkoll ma' alpha 1-acid glikoproteina u mal-gamma-globulina umana. Wara l-ġhoti orali ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni medju (±SD) ta' ELX, TEZ u IVA kien 53.7 L (17.7), 82.0 L (22.3) u 293 L (89.8), rispettivament. ELX, TEZ u IVA ma jiġux diviżi b'mod preferenzjali f'ċelluli tad-demem ħomor tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

ELX jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. Wara l-ġhoti orali ta' doża waħda ta' 200 mg ¹⁴C-ELX lil individwi rġiel f'saħħithom, M23-ELX kien l-unika metabolit li jiċċirkola maġġuri. M23-ELX għandu potenza simili għal ELX u hu meqjus farmakoloġikament attiv.

TEZ jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. Wara l-ġhoti orali ta' doża waħda ta' 100 mg ¹⁴C-TEZ lil individwi rġiel f'saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ kienu t-tliet metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' TEZ fil-bnedmin. M1-TEZ għandu potenza simili għal dik ta' TEZ u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa ħafna inqas farmakoloġikament attiv minn TEZ jew M1-TEZ u M5-TEZ mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metabolit li jiċċirkola minuri ieħor, M3-TEZ, huwa ffurmat bil-glukuronidazzjoni diretta ta' TEZ.

IVA ukoll jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li IVA jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4/5. M1-IVA u M6-IVA huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' IVA fil-bnedmin. M1-IVA għandu madwar wieħed minn sitta tal-potenza ta' IVA u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6-IVA mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv.

L-effett tal-ġenotip eterożigotiku ta' CYP3A4*22 fuq l-esponiment ta' TEZ, IVA u ELX huwa konsistenti mal-effett tal-ġhoti flimkien ta' inibitur dgħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament

relevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' TEZ, IVA jew ELX m'huma meqjusa necessarji. L-effett f'pazjenti bil-ġenotip omożigotiku ta' CYP3A4*22 hu mistenni li jkun aktar qawwi. Madanakollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli għal dawn il-pazjenti.

Eliminazzjoni

Wara dożagġ multiplu wara li kienu kielu, il-valuri ta' tnehhija apparenti medja (\pm SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss kienet ta' 1.18 (0.29) L/siegħa, 0.79 (0.10) L/siegħa u 10.2 (3.13) L/siegħa, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA wara l-ġhoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX huma ta' madwar 24.7 (4.87) sigħat, 60.3 (15.7) sigħat u 13.1 (2.98) sigħat, rispettivament. Il-half-life effettiva medja (SD) ta' TEZ wara l-ġhoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX hi ta' 11.9 (3.79) sigħat.

Wara ġhoti orali ta' ¹⁴C-ELX waħdu, il-maġġoranza ta' ELX (87.3%) ġiet eliminata fl-ippurgar, primarjament bħala metaboliti.

Wara ġhoti orali ta' ¹⁴C-TEZ waħdu, il-maġġoranza tad-doża (72%) ġiet eliminata fl-ippurgar (mhux mibdula jew bħala M2-TEZ) u madwar 14% ġiet irkuprata fl-awrina (l-izjed bħala M2-TEZ), li jirrizulta f'irkurpu globali medju ta' 86% sa 26 jum wara d-doża.

Wara l-ġhoti orali ta' ¹⁴C-IVA waħdu, il-maġġoranza ta' IVA (87.8%) ġiet eliminata fl-ippurgar wara konverżjoni metabolika.

Għal ELX, TEZ u IVA kien hemm tnehhija negligibbli fl-awrina ta' medicina mhux mibdula.

Indeboliment tal-fwied

ELX waħdu jew flimkien ma' TEZ u IVA ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10-15). Wara doži multipli ta' ELX, TEZ u IVA għal 10 ijiem, individwi b'funzjoni tal-fwied moderatament indebolita (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9) kellhom AUC madwar 25% oghla u C_{max} 12% oghla għal ELX, AUC 73% oghla u C_{max} 70% oghla għal M23-ELX, AUC 20% oghla imma C_{max} simili għal TEZ, AUC 22% aktar baxx u C_{max} 20% aktar baxx għal M1-TEZ, u AUC 1.5 darbiet oghla u C_{max} 10% oghla għal IVA meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom imqabbla ma' xulxin rigward id-demografija. L-effett ta' funzjoni tal-fwied indebolita b'mod moderat fuq l-esponiment totali (abbażi tal-valuri miġbura ta' ELX u l-metabolit M23-ELX tiegħu) kien AUC 36% oghla u C_{max} 24% oghla meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom li tqabblu għad-demografija (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 4.8).

Tezacaftor u ivacaftor

Wara l-ġhoti ta' doži multipli ta' TEZ u IVA għal 10 ijiem, individwi b'indeboliment moderat tal-fwied kellhom AUC ta' madwar 36% oghla u C_{max} 10% oghla għal TEZ, u AUC 1.5 darbiet oghla imma C_{max} simili għal IVA meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom meta mqabbla mad-demografija.

Ivacaftor

Fi studju b'IVA waħdu, individwi b'funzjoni tal-fwied moderatament indebolita kellhom C_{max} ta' IVA simili imma AUC_{0-∞} ta' IVA darbtejn oghla meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom imqabbla ma' xulxin rigward id-demografija.

Indeboliment tal-kliewi

ELX waħdu jew flimkien ma' TEZ u IVA ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever [rata tal-filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) inqas minn 30 mL/min] jew f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Fi studji farmakokinetiċi fil-bnedmin b'ELX, TEZ u IVA, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ELX, TEZ u IVA fl-awrina (0.23%, 13.7% biss [0.79% bħala medicina mhux mibdula] u 6.6% biss tar-radjuattività totali, rispettivament).

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' ELX kien simili f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (N = 75, eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) meta mqabbel ma' dawg b'funzjoni tal-kliewi normali (N = 341, eGFR 90 mL/min jew iktar).

F'analizi PK tal-popolazzjoni fi 817-il pazjent mogħtija TEZ waħdu jew flimkien ma' IVA fi studji ta' Fażi 2 jew Fażi 3 indikat li indeboliment ħafif tal-kliewi (N = 172; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) u indeboliment moderat tal-kliewi (N = 8; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min) ma affettwax it-tneħħija ta' TEZ b' mod sinifikanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess tal-persuna

Il-parametri farmakokinetiċi ta' ELX (244 raġel imqabbla ma' 174 mara), TEZ u IVA huma simili fl-irġiel u n-nisa.

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' ELX abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni fil-pazjenti bojod (N = 373) u mhux bojod (N = 45). Ir-razz li mhumiex bojod kienu jikkonsistu minn 30 Iswed jew Afrikan Amerikan, 1 b'oriġini razzjali mħallta u 14 b'oriġini etnika oħra (l-ebda Asjatiċi).

Dejta PK limitata ħafna tindika esponiment komparabbli ta' TEZ f'pazjenti bojod (N = 652) u pazjenti mhux bojod (N = 8). Ir-razz li mhumiex bojod kienu jikkonsistu minn 5 Suwed jew Afrikani Amerikani u 3 Nativi tal-Hawaii jew mill-Gżejjer Paċifiċi l-oħra.

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' IVA f'pazjenti bojod (N = 379) u pazjenti mhux bojod (N = 29) abbaži ta' analiżi PK tal-popolazzjoni. Ir-razz li mhumiex bojod kienu jikkonsistu minn 27 Afrikan Amerikan u 2 Asjatiċi.

Anzjani

Provi kliniċi ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA ma inkludewx numru biżżejjed pazjenti ta' 65 sena jew aktar biex jiġi ddeterminat jekk ir-rispons f'dawn il-pazjenti huwiex differenti minn adulti iżgħar (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA osservati fi studji tal-Fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni huma pprezentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 11. L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA f'pazjenti li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena età jinsabu fil-medda osservata f'pazjenti li għandhom minn 18-il sena 'il fuq.

Tabella 11. Medja (SD) tal-esponimenti ta' ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ u IVA osservati fl-istat fiss skont il-grupp ta' età u d-doża mogħtija

Grupp ta' età/piż	Doża	ELX AUC _{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	M23-ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	TEZ AUC _{0-24h,ss} (mcg·h/mL)	M1-TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	IVA AUC _{0-12h,ss} (mcg·h/mL)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, < 30 kg (N = 36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39.4)	45.4 (25.2)	67.0 (22.3)	153 (36.5)	9.78 (4.50)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, > 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59.4)	104 (52)	103 (23.7)	220 (37.5)	17.5 (4.97)
Pazjenti adolexxenti (12 sa <18-il sena) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36.8)	58.5 (25.6)	88.8 (21.8)	148 (33.3)	10.6 (3.35)
Pazjenti adulti (≥18-il sena) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49.9)	64.6 (28.9)	89.5 (23.7)	128 (33.7)	12.1 (4.17)

SD: Devjazzjoni Standard; AUC_{ss}: Żona ta' Taħt il-Kurva kontra l-hin fl-istat fiss.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Elexacaftor

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala

Il-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) għas-sejbiet tal-fertilità kien 55 mg/kg/jum (darbiet id-doża massima rakkomandata fil-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*) abbaži tal-AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit tiegħu) f'firien irġiel u 25 mg/kg/jum (4 darbiet l-MRHD abbaži tal-AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit) f'firien nisa. Fil-firien, f'doži li jaqbu d-doża massima ttollerata (MTD, *maximum tolerated dose*), id-deġenarazzjoni u l-atrofija tat-tubuli seminiferużi huma korrelati ma' oligo-/aspermja u frak ċellulari f'epididimide. Fit-testikoli tal-klieb, kienet preżenti diġenarazzjoni/atrofija minima jew ħafifa, u bilaterali tat-tubuli seminiferużi fl-irġiel mogħtija 14 mg/kg/jum ELX (15-il darba tal-MRHD abbaži tal-AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit tiegħu) li m'għaddhietx waqt perjodu tal-irkupru, madanakollu mingħajr aktar konsegwenzi. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

ELX ma kienx teratoġeniku fil-firien f'doża ta' 40 mg/kg/jum u 125 mg/kg/jum fil-fniek (madwar 9 u 4 darbiet, rispettivament, l-MRHD abbaži ta' AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit tiegħu [għall-firien] u AUC ta' ELX [għall-fniek]) bis-sejbiet dwar l-iżvilupp ikunu limitati għall-medja l-baxxa tal-piż tal-ġisem tal-fetu f'≥25 mg/kg/jum.

It-trasferiment mill-plaċenta ta' ELX gie osservat f'firien tqal.

Tezacaftor

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-

izvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. It-trasferiment mill-plaċenta ta' TEZ kien osservat f'firien tqal.

Studji dwar it-tossiċità f'firien żgħar fl-età esposti matul il-jum 7 sa 35 wara t-twelid (PND 7-35) urew mortalità u għafja tal-mewt, anke f'dozi baxxi. Is-sejbiet kienu relatati mad-dozi u ġeneralment kienu aktar severi meta d-dożagġ b'tezacaftor inbeda aktar kmieni fil-perjodu ta' wara t-twelid. L-esponiment fil-firien minn PND 21-49 ma weriex tossiċità fl-ogħla doża li kienet madwar darbtejn l-esponiment maħsub għall-bniedem. Tezacaftor u l-metaboliti tiegħu, M1-TEZ, huma substrati għall-glikoproteina P. Livelli aktar baxxi ta' attività tal-glikoproteina P fil-moħħ f'firien ta' età iżgħar irriżultaw f'livelli ogħla ta' tezacaftor u M1-TEZ fil-moħħ. Dawn is-sejbiet mhumiex rilevanti għall-popolazzjoni pedjatrika indikata minn 6 sa 11-il sena, li għaliha l-livelli ta' attività tal-glikoproteina P huma ekwivalenti għall-livelli osservati fl-adulti.

Ivacaftor

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala

In-NOAEL għas-sejbiet tal-fertilità kien ta' 100 mg/kg/jum (5 darbiet l-MRHD abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien irġiel u 100 mg/kg/jum (3 darbiet l-MRHD abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien nisa.

Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid IVA naqqas l-indiċijiet tas-sopravivenza u tat-treddiġ u kkawża tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ. In-NOAEL għall-vijabilità u l-izvilupp fil-frieħ jipprovdli livell ta' esponiment ta' madwar 3 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' IVA kien osservat f'firien u fniek tqal.

Studji dwar animali żgħar fl-età

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li nġhataw doża minn jum 7 wara t-twelid sa jum 35 fuq livelli ta' esponiment ta' IVA 0.21 darba tal-MRHD (maximum recommended human dose) ibbażat fuq esponiment sistematiku għal IVA u l-metaboliti tiegħu. Din is-sejba ma ġietx osservata f'feti miksuba minn firien nisa kkurati b'ivacaftor f'jum 7 sa jum 17 tal-ġestazzjoni, fi frieħ ta' firien esposti għal IVA permezz ta' iġestjoni ta' ħalib sa jum 20 wara t-twelid, f'firien ta' età ta' 7 ġimġhat, u lanqas fi klieb ta' età ta' 3.5 sa 5 xhur kkurati b'IVA. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti kkombinati f'firien u klieb li jinvolvu l-għoti flimkien ta' ELX, TEZ u IVA biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' tossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi, ma pproduċew l-ebda tossiċitajiet jew interazzjonijiet mhux mistennija. Il-potenzjal għal tossiċità sinerġistika fuq ir-riproduzzjoni fl-irġiel ma ġietx valutata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose (E464)
Hypromellose acetate succinate
Sodium laurilsulfate (E487)
Croscarmellose sodium (E468)
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita tal-pillola

Hypromellose (E464)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Sentejn.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folja li tikkonsisti minn film tal-PCTFE (polychlorotrifluoroethylene) laminat ma' film tal-PVC (polyvinyl chloride) u ssiġillat b'lidding tal-fojl għall-folja.

Daqs ta' pakkett ta' 56 pillola (4 kards tal-folji, kull waħda b'14-il pillola).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Almac Pharma Services Ltd.
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh BT63 5UA
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 37.5 mg ta' ivacaftor, 25 mg ta' tezacaftor u 50 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Hu l-pilloli ma' ikel li fih ix-xaħam.

Tista' tibda tiehu Kaftrio fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

Iftaħ

Daħħal it-tab taħt biex tagħlaq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kafrio 37.5/25/50 pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 37.5 mg ta' ivacaftor, 25 mg ta' tezacaftor u 50 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Hu l-pilloli ma' ikel li fih ix-xaħam.

Tista' tibda tiehu Kaftrio fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

T T L E H Ġ S H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOJL LI MINNU JSIRU L-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Hu l-pilloli ma' ikel li fih ix-xaħam.

Tista' tibda tiehu Kaftrio fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

Iftaħ

Daħħal it-tab taħt biex tagħlaq

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kafrio 75/50/100 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

Hu l-pilloli ma' ikel li fih ix-xaħam.

Tista' tibda tiehu Kaftrio fi kwalunkwe jum tal-ġimgħa.

T T L E H G S H

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOJL LI MINNU JSIRU L-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Kaftrio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kaftrio
3. Kif għandek tiehu Kaftrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kaftrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kaftrio u għalxiex jintuża

Kaftrio fih tliet sustanzi attivi: ivacaftor, tezacaftor u elexacaftor. Il-mediċina tgħin liċ-ċelluli tal-pulmun jaħdmu aħjar f'xi pazjenti li għandhom fibrozi ċistika (CF). CF hija kundizzjoni li tintiret li fiha l-pulmun u s-sistema diġestiva jistgħu jinstaddu b'mukus oħxon u jwaħħal.

Kaftrio li jittiehed ma' ivacaftor hu għall-pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li għandhom CF, b'mill-inqas mutazzjoni ta' *F508del* waħda fil-gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio huwa maħsub bħala kura fit-tul.

Kaftrio jaħdem fuq proteina li tissejjah CFTR. Il-proteina tkun bil-ħsara f'xi nies b'CF, jekk ikollhom mutazzjoni fil-gene *CFTR*.

Kaftrio normalment jittiehed flimkien ma' mediċina oħra, ivacaftor. Ivacaftor jagħmel lill-proteina taħdem aħjar, waqt li tezacaftor u elexacaftor iżidu l-ammont ta' proteina fil-wieċ taċ-ċellula.

Kaftrio (meta jittiehed flimkien ma' ivacaftor) jgħinek tiehu n-nifs billi jtejjeb il-funzjonament tal-pulmun tiegħek. Tista' tinduna wkoll li m'intix timrad daqshekk frekwenti, jew li hija eħfef li żżid il-piż.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kaftrio

Tihux Kaftrio:

- **Jekk inti allergiku** għal ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Kellem lit-tabib tiegħek, u tiħux il-pilloli, jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-fwied**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jagħmel xi **testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-fwied tiegħek** qabel u waqt il-kura b'Kaftrio, speċjalment jekk it-testijiet tad-demem tiegħek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Jista' jkun hemm żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demem f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kaftrio.

Għid it-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek kwalunkwe sintomi ta' problemi tal-fwied. Is-sintomi huma elenkati f'sezzjoni 4.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.
- **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura b'Kaftrio jekk irċivejt **trapjant ta' organu**.
- **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk qed tuża kontraċezzjoni ormonali – pereżempju, nisa li qed jużaw il-pillola kontraċettiva. Dan jista' jfisser li jkollok probabbiltà akbar li tiżviluppa raxx waqt li qed tieħu Kaftrio.
- **It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-għajnejn** qabel u matul il-kura b'Kaftrio. Lenti tal-għajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista seħhet f'xi tfal u adolexxenti li rċievew din il-kura.

Tfal taħt is-6 snin

Tatix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 6 snin għaliex mhux magħruf jekk Kaftrio huwiex sigur u effettiv f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Kaftrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Kaftrio jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini mnizzla hawn taħt. It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-mediċini jekk tieħu kwalunkwe waħda minn dawn.

- **Mediċini antifungali** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole u voriconazole.
- **Mediċini antibijotiċi** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali). Dawn jinkludu clarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin u telithromycin.
- **Mediċini kontra l-epilessija** (użati għall-kura ta' puplesiji jew aċċessjonijiet epilettiċi). Dawn jinkludu carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
- **Mediċini li ġejjin mill-ħxejjex**. Dawn jinkludu St. John's wort (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressanti** (użati wara trapjant tal-organi). Dawn jinkludu ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus.
- **Glycosides kardijaċi** (użati għall-kura ta' xi kundizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.
- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride, glipizide, glyburide, nateglinide u repaglinide.
- **Mediċini biex jitnaqqas il-koleseterol fid-demem**. Dawn jinkludu pitavastatin u rosuvastatin.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pressjoni tad-demem**. Dawn jinkludu verapamil.

Kaftrio ma' ikel u xorb

Evita ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt il-kura għax dawn jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Kaftrio billi jżidu l-ammont ta' Kaftrio f'għismek.

Tqala u treddigh

- **Itlob il-parir tat-tabib tieghek** qabel tiehu din il-medicina jekk inti tqala jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija.
 - **Tqala:** Jista' jkun ahjar li tevita li tuza din il-medicina matul it-tqala. It-tabib tieghek ser jghinek tiddeciedi x' inhu l-ahjar ghalik u ghat-tarbija tieghek.
 - **Treddigh:** Mhux maghruf jekk ivacaftor, tezacaftor jew elexacaftor jghaddux fil-halib tas-sider. It-tabib tieghek se jikkunsidra l-beneficcju tat-treddigh lit-tarbija tieghek, u l-beneficcju tat-terapija ghalik sabiex jghinek tiddeciedi jekk ghandekx tieqaf tredda' jew twaqqaf it-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kaftrio jista' jisturdik. Jekk thossok stordut, issuqx, tuzax roti jew magni hlief jekk m'intix affettwat.

Kaftrio fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doza, jigifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif ghandek tiehu Kaftrio

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iccekka mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tieghek se jiddetermina d-doza korretta ghalik.

Kaftrio normalment jittiehed ma' ivacaftor.

Doza rakkomandata ghal pazjenti li ghandhom 6 snin jew aktar

Età	Doza ta' filghodu	Doza ta' filghaxija
6 sa <12-il sena b'piz ta' <30 kg	Żewg pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Pillola wahda fiha ivacaftor 75 mg
6 sa <12-il sena b'piz ta' ≥30 kg	Żewg pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola wahda fiha ivacaftor 150 mg
≥12-il sena	Żewg pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola wahda fiha ivacaftor 150 mg

Halli madwar 12-il siegha jghaddu bejn il-pilloli ta' filghodu u ta' filghaxija.

Il-pilloli qeghdin ghall-użu orali.

Hu l-pilloli kemm ta' Kaftrio kif ukoll ta' ivacaftor ma' ikel li fih ix-xaham. Ikel jew snacks li fihom ix-xaham jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew zjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaham huwa:

- Ġobon, halib shih, prodotti tal-halib maghmulin minn halib shih, jogurt, cikkelata
- Lahmijiet, hut zejtni
- Avocados, hummus, prodotti bbażati fuq is-sojja (tofu)
- Ġewż, bars/drinks nutizzjonali li jkun fihom ix-xaham

Evita ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt li tkun qed tiehu Kaftrio. Ara *Kaftrio ma' ikel u xorb* f'sezzjoni 2 ghal aktar dettalji.

Ibla' l-pilloli shah. Tomghodx, tgħaffiġx u tkissirx il-pilloli qabel tiblaghom.

Inti trid tkompli tuza l-medicini l-oħra kollha li tuza, hlief jekk it-tabib tieghek jghidlek biex tieqaf.

Jekk għandek problemi tal-fwied, jew moderati jew severi, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-pilloli tiegħek jew jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura b'Kaftrio. Ara wkoll *Twissijiet u prekawzjonijiet* f'sezzjoni 2.

Jekk tiegħu Kaftrio aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li tiegħu l-medicina u dan il-fuljett miegħek. Jista' jkollok effetti sekondarji, li jinkludu dawk imsemmija f'sezzjoni 4 hawn taħt.

Jekk tinsa tiegħu Kaftrio

Jekk tinsa doża, ikkalkula kemm ilu hin mid-doża li qbiżt.

- **Jekk għaddew inqas minn 6 sigħat** mid-doża li qbiżt, jew ta' filgħodu jew ta' filgħaxija, hu l-pillola(i) li tkun insejt tiegħu kemm jista' jkun malajr. Imbagħad kompli bl-iskeda tas-soltu.
- Jekk ikunu għaddew **aktar minn 6 sigħat**:
 - **Jekk tkun qbiżt doża ta' filgħodu** ta' Kaftrio, hudha minnufih malli tiftakar. Tihux id-doża ta' filgħaxija ta' ivacaftor. Hu d-doża ta' filgħodu li jkun jmiss fil-hin tas-soltu.
 - **Jekk tkun qbiżt doża ta' filgħaxija** ta' ivacaftor, tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna sal-jum ta' wara u hu d-doża ta' filgħodu tal-pilloli Kaftrio bħas-soltu.

Tihux doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiegħu Kaftrio

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek bżonn iddum tiegħu Kaftrio. Hu importanti li tiegħu din il-medicina regolari. Tagħmilx tibdil hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

Hsara fil-fwied u aggravar tal-funzjoni tal-fwied f'nies b'mard sever tal-fwied. Id-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-fwied tista' tkun serja u tista' tirrikjedi li jsir trapjant.

Enzimi tal-fwied miżjuda fid-demm huma komuni f'pazjenti b'CF. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied:

- Uġiġħ jew skonfort fiż-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-għajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Raxx (komuni aktar fin-nisa milli fl-irġiel)

Għid lit-tabib tiegħek immedjatamaent jekk tinnota raxx.

Effetti sekondarji oħra osservati b'Kaftrio:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni)
- Uġiġħ orofaringali (uġiġħ fil-grizmejn)
- Kongestjoni nażali

- Uġiġh fl-istonku jew addominali
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' stress fuq il-fwied)
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Influenza
- Tehid ta' nifs anormali (Qtuġh ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija)
- Imnieher inixxi
- Problemi tas-sinus (kongestjoni tas-sinus)
- Ħmura jew uġiġh fil-gerżuma
- Problemi fil-widnejn: uġiġh jew skomfort fil-widnejn, tisfir fil-widnejn, tambur tal-widna infjammat
- Thoss kollox idur bik (disturb fuq ġewwa tal-widna)
- Gass
- Ponot (akne)
- Thokkok il-ġilda
- Massa fis-sider
- Thossok imdardar
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta' kollass tal-muskoli) osservata fit-testijiet tad-demm

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Problemi tas-sider u l-beżżul: infjammazzjoni, uġiġh
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel
- Żidiet fil-pressjoni tad-demm
- Tharħir
- Widnejn imblukkati (kongestjoni fil-widnejn)

Effetti sekondarji ohra fl-adolessenti

L-effetti sekondarji fl-adolessenti huma simili għal dawk li ġew osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kaftrio

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u fuq il-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kaftrio

- Is-sustanzi attivi huma ivacaftor, tezacaftor u elexacaftor.

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 37.5 mg ta' ivacaftor, 25 mg ta' tezacaftor, u 50 mg ta' elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor, u 100 mg ta' elexacaftor.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: Hypromellose (E464), hypromellose acetate succinate, sodium laurilsulfate (E487), croscarmellose sodium (E468), microcrystalline cellulose (E460(i)), u magnesium stearate (E470b).
 - Kisja tar-rita tal-pillola: Hypromellose (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), talc (E553b), iron oxide yellow (E172), u red iron oxide (E172).

Ara t-tmiem ta' sezzjoni 2 għal informazzjoni importanti dwar il-kontenut ta' Kaftrio.

Kif jidher Kaftrio u l-kontenut tal-pakkett

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli ta' lewn orangjo ċar, f'forma ta' kapsula stampati b'"T50" fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli orangjo, f'forma ta' kapsula stampati b'"T100" fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Kaftrio hu disponibbli fid-daqs tal-pakkett ta' 56 pillola (4 kards tal-folji, kull waħda b'14-il pillola).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit (L-Irlanda ta' Fuq)

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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/Тlf/Sími/Τηλ/Рuh:

+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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.