

ANNES 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 rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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)

Pillola miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn oranġjo, imnaqxa 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' pilloli ivacaftor ta' 150 mg għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li għandhom 12-il sena u aktar u li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* jew eterozigotiċi għal *F508del* fil-gene *CFTR* b' mutazzjoni tal-funzjoni minima (MF - *minimal function*) (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 jitwettag biex jikkonferma l-preżenza ta' żewġ mutazzjonijiet *F508del* jew il-preżenza ta' mutazzjoni *F508del* waħda u mutazzjoni tal-funzjoni minima bl-użu ta' assaġġ ta' ġenotipar (ara sezzjoni 5.1).

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' żewġ pilloli (kull waħda fiha ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg) filgħodu, u pillola waħda ivacaftor ta' 150 mg filgħaxija, madwar 12-il siegħa bejniethom (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk ikunu għaddew 6 sigħat jew inqas mid-doża maqbuża ta' filgħodu jew filgħaxija, 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' filgħodu, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u m'għandux jieħu d-doża ta' filgħaxija. Id-doża skedata ta' filgħodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu.
- mid-doża maqbuża ta' filgħaxija, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża. Id-doża skedata ta' filgħodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu.

Id-doži ta' filghodu u ta' filghaxija m'għandhomx jittieħdu fl-istess ħin.
M'għandhiex tittieħed aktar minn doża waħda ta' kwalunkwe waħda mill-pilloli fl-istess ħin.

L-użu fl-istess ħin 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 1 (ara sezzjoni 4.4 u 4.5).

Tabella 1: Skeda tad-dożaġġ għall-użu fl-istess ħin ta' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A				
Inibituri Moderati ta' CYP3A				
	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4*
Doża ta' Filghodu	Żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Pillola waħda ta' ivacaftor	Żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	Pillola waħda ta' ivacaftor
Doża ta' Filghaxija[^]	L-ebda doża			
* Kompli d-dożaġġ b'żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor u pillola waħda ta' ivacaftor f'jiem alternati.				
[^] Id-doża ta' filghaxija ta' pillola ta' ivacaftor m'għandhiex tittieħed.				
Inibituri Qawwija ta' CYP3A				
	Jum 1	Jum 2	Jum 3	Jum 4[#]
Doża ta' Filghodu	Żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor	L-ebda doża	L-ebda doża	Żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Doża ta' Filghaxija[^]	L-ebda doża			
[#] Kompli d-dożaġġ b'żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor darbtejn fil-ġimgħa, bejn wieħed u ieħor bi 3 jew 4 jjiem bejniethom.				
[^] Id-doża ta' filghaxija ta' pillola ta' ivacaftor m'għandhiex tittieħed.				

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 mnaqqsa (ara Tabella 2).

Ma twettqux studji f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), imma l-esponiment hu mistenni li jkun oġġla 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 ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) (ara Tabella 2) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied			
	Hafif (Child-Pugh Klassi A)	Moderat (Child-Pugh Klassi B)*	Sever (Child-Pugh Klassi C)
Filghodu	L-ebda aġġustament fid-doża (Żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor)	L-użu mhuwiex rakkomandat* Jekk jintuża: uża b'mod alternat, hu żewġ pilloli ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor f'jum u pillola waħda ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor fil-jum l-ieħor	M'għandux jintuża
Filghaxija	L-ebda aġġustament fid-doża (Pillola waħda ta' ivacaftor)	L-ebda pillola ta' ivacaftor	M'għandux jintuża
* 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.			

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 12-il sena 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 prekawzzjonijiet għall-użu

Effett fuq it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF u ġew osservati f'xi pazjenti kkurati b'Kaftrio flimkien ma' Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) flimkien ma' ivacaftor .

Evalwazzjonijiet ta' transaminases (ALT u AST) 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' 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 għaddeu, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.8).

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 jgħlbu r-riskji. Jekk jintuża, għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsa (ara Tabella 2).

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

Pazjenti wara trapjant tal-organi

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor ma' giex 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 oġġla 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' ivacaftor u kontraċettivi ormonali. Wara li jgħaddi r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat jekk it-tkomplija ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor 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' ivacaftor ma' kinux jinkludu pazjenti li kellhom iżjed minn 59 sena. 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.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

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

Inibituri ta' CYP3A

L-esponiment għal elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor jiżdied meta jingħata flimkien ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess hin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5 u Tabella 1 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 ivacaftor. Għalkemm fatturi oħrajn ta' riskju kienu preżenti f'xi każijiet (bħal użu ta' kortikosteroidi, esponiment għar-radjazzjoni), riskju possibbli attribwibbli għat-trattament b'ivacaftor 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' ivacaftor (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' elexacaftor, tezacaftor u/jew ivacaftor

Indutturi ta' CYP3A

Elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor huma substrati ta' CYP3A (ivacaftor huwa substrat sensittiv 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' ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas b'mod sinifikanti ż-żona taħt il-kurva (AUC) ta' ivacaftor b'89%. L-esponimenti għal elexacaftor and tezacaftor 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.

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' elexacaftor bi 2.8 darbiet u l-AUC ta' tezacaftor b'4.0 sa 4.5 darbiet. Meta mogħti flimkien ma' itraconazole u ketoconazole, l-AUC ta' ivacaftor żdied bi 15.6 darbiet u 8.5 darbiet, rispettivament. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX u ivacaftor għandha tiġi mnaqqsa meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara Tabella 1 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' elexacaftor u tezacaftor b'madwar 1.9 - 2.3 darbiet. L-għoti flimkien ma' fluconazole żied l-AUC ta' ivacaftor bi 2.9 darbiet. Id-doża ta' IVA/TEZ/ELX u ivacaftor għandha tiġi mnaqqsa meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (ara Tabella 1 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 wiehed jew aktar li jinibixxu moderatament lil CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor. Ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament b'IVA/TEZ/ELX and ivacaftor (ara sezzjoni 4.2).

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li elexacaftor 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 elexacaftor 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 tezacaftor huwa substrat għat-trasportatur uptake OATP1B1 (organic-anion-transporting polypepti), u t-trasportaturi efflux P-gp u BCRP. Tezacaftor mhuwiex substrat għal OATP1B3. L-esponiment għal tezacaftor 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' tezacaftor) jista' jiżdid 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 ivacaftor mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, jew P-gp. Ivacaftor 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 ivacaftor u M1-IVA, filwaqt li kull bidliet potenzjali fl-esponimenti għal M6-IVA mhux mistennija li jkun klinikament rilevanti.

Prodotti mediċinali affettwati minn elexacaftor, tezacaftor u/jew ivacaftor

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

L-għoti flimkien ta' ivacaftor jew tezacaftor/ivacaftor ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, zied l-AUC ta' digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn ivacaftor. L-għoti ta' IVA/TEZ/ELX u ivacaftor 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 ħin 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.

Elexacaftor u M23-ELX jinibixxu t-teħid ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. Tezacaftor/ivacaftor ziedu l-AUC ta' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, b'1.2 darbiet. L-għoti flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor 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 żidiet 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 elexacaftor u M23-ELX.

Elexacaftor u ivacaftor huma inibituri ta' BCRP. L-għoti flimkien ta' IVA/TEZ/ELX u ivacaftor 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' ivacaftor ġie studjat ma' ethinyl estradiol/levonorgestrel u nstab li ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettivi orali. IVA/TEZ/ELX u ivacaftor 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' elexacafitor, tezacafitor jew ivacafitor f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax IVA/TEZ/ELX waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk elexacafitor, tezacafitor, ivacafitor, jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-animali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' elexacafitor, tezacafitor u ivacafitor fil-ħalib tas-sider ta' firien nisa li kienu qed iredgħu (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' elexacafitor, tezacafitor u ivacafitor fuq il-fertilità fil-bnedmin. Tezacafitor ma kellu l-ebda effetti fuq l-indiċijiet tal-fertilità u prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa f'esponimenti klinikament rilevanti. Elexacafitor u ivacafitor kellhom effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacafitor għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Sturdament ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacafitor, tezacafitor/ivacafitor flimkien ma' ivacafitor kif ukoll monoterapija ta' ivacafitor (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 rċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacafitor kienu wġiġh ta' ras (17.3%), dijarea (12.9%) u infezzjoni finaħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (11.9%).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacafitor, tezacafitor/ivacafitor flimkien ma' monoterapija ta' ivacafitor u ivacafitor. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000) u rari ħafna (<1/10,000); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3: 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-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija*	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras*, Sturdament*	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugigh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugigh orofaringeali, Kongestjoni nażali*	komuni ħafna
	Rinorea*, Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali*	komuni
	Tharhir*	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea*, Ugigh addominali*	komuni ħafna
	Nawsja, Ugigh 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
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, Ugigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni ħafna
	Žieda fil-phosphokinase fil-kreatinina fid-demm*	komuni
	Žieda fil-pressjoni tad-demm*	mhux komuni

*Reazzjonijiet avversi li ġew osservati waqt studji kliniċi b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor.

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

- Studju 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' 96 ġimgħa (studju 445-105) għal pazjenti li għaddew mill-istudji 445-102 u 445-103, b'analizi interim imwettqa f'510 pazjenti inkluż 271 pazjent b' ≥ 48 ġimgħa ta' trattament kumulattiv b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet 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 placebo. L-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi ta' židiet fil-livell ta' transaminases kienet 10.9% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 4.0% f'pazjenti kkurati bi placebo. L-ebda pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX ma waqqfu t-trattament għal židiet fil-livell ta' 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 placebo. 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 placebo. F'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx kienet 20.5% fin-nisa li kienu qed jiehdu kontraċettiv ormonali u 13.6% fin-nisa li ma kinux qed jiehdu 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 placebo. 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 placebo (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 dijastolika 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' ivacaftor kienet evalwata f'72 pazjent li kellhom età ta' bejn 12 u inqas minn 18-il sena. Il-profil tas-sigurtà hu ġeneralment konsistenti fost pazjenti adolexxenti u adulti.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Bl-eċċezzjoni ta' differenzi abbażi tas-sess rigward ir-raxx, il-profil tas-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor kien ġeneralment 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 ġeografici.

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-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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

Elexacaftor u tezacaftor 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. Ivacaftor isaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating) tal-proteina ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula.

L-effett ikkombinat ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor 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-varjant tal-MF-CFTR mhuwix ċar jekk u sa liema estent il-kombinazzjoni ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor iżżidx ukoll l-ammont tal-varjant tal-MF-CFTR li għadda minn mutazzjoni fil-wiċċ taċ-ċellula u jekk issaħħaħ 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 tirrispondix għal ivacaftor u tezacaftor/ivacaftor *in vitro*), kien osservat tnaqqis fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 u dan kien sostnut matul il-perjodu tat-trattament ta' 24 gimgha. Id-differenza fit-trattament bejn IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor u l-placebo għall-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa gimgha 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 bejn IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor u tezacaftor/ivacaftor fil-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 kienet -45.1 mmol/L (95% CI: -50.1, -40.1; $P < 0.0001$).

Effetti kardjovaskulari

Effett fuq l-intervall tal-QT

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

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' ivacaftor f'pazjenti b'CF intweriet f'żewġ studji ta' Fażi 3. L-istudju 445-102 kien studju fuq pazjenti li kellhom mutazzjoni waħda ta' *F508del* u mutazzjoni oħra ta' funzjoni minima (*minimal function*, MF). Mutazzjoni MF hi definita bħala mutazzjoni li twassal fin-nuqqas assolut tal-produzzjoni ta' proteina ta' CFTR (eż. Klassi I) jew fi produzzjoni ta' proteina ta' CFTR li ma tiffunzjonax b'tali mod li tittrasporta l-chloride, u li x'aktarx ma tirrispondix għal modulaturi oħrajn tas-CFTR (TEZ, IVA, jew TEZ/IVA). L-istudju 445-103 kien studju fuq pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*. Mhux il-ġenotipi ta' CF kollha ġew evalwati b'mod kliniku b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor; sal-lum teżisti dejta klinika biss għal ġenotipi F/MF u F/F.

L-istudju 445-102 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimgha, 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 jeħtieġ li jkollhom 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)), kif ukoll mutazzjonijiet tat-tip missense li jirriżultaw fi proteina tas-CFTR li ma tittrasportax il-chloride u ma tirrispondix għal ivacaftor u tezacaftor/ ivacaftor *in vitro*. L-aktar alleli frekwenti b'funzjoni minima li ġew evalwati fl-istudju kienu *G542X*, *W1282X*, *R553X*, u *R1162X*; *621+1G→T*, *I717-1G→A*, and *I898+1G→A*; *3659delC*, u *394delTT*; *CFTRdele2,3*; u *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, and *R560T*. Mhux il-ġenotipi kollha kienu evalwati fl-istudju. 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' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor jew placebo. 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-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 4 ġimghat, f'pazjenti li huma omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*. Total ta' 107 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 28.4 snin) irċievew il-kors ta' tezacaftor/ivacaftor u ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimghat u mbaġħad intgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża biex jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor jew tezacaftor/ivacaftor matul il-perjodu tat-trattament double-blind ta' 4 ġimghat. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ fl-iscreening bejn 40-90%. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova b'tezacaftor/ivacaftor kienet ta' 60.9% (medda: 35.0%, 89.0%).

Il-pazjenti fi studji 445-102 u 445-103 komplew it-terapija ta' CF tagħhom (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa, u soluzzjoni mielha ipertonika), imma waqqfu kwalunkwe terapija tal-modulatur ta' CFTR preċedenti. 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 eligibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 96 ġimgha.

Studju 445-102

Fi studju 445-102 il-punt aħħari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor imqabbel mal-placebo rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 14.3 punti percentwali (95% CI: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$) (Tabella 4). 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' ivacaftor kellhom ppFEV₁ <40 punti percentwali 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 bejn pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor u pazjenti kkurati bi placebo għall-bidla assoluta fil-ppFEV₁ sa ġimgha 24 f'dan is-sottogrupp kienet ta' 18.4 punti percentwali (95% CI: 11.5, 25.3).

Ara Tabella 4 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 4: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analizi	Statistika	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor N=200
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi (punti percentwali)	Medja (SD)	61.3 (15.5)	61.6 (15.0)

Tabella 4: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor N=200
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -0.4 (0.5)	14.3 (12.7, 15.8) <i>P</i> <0.0001 13.9 (0.6)
Sekondarju Ewlieni			
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 -0.2 (0.6)	13.7 (12.0, 15.3) <i>P</i> <0.0001 13.5 (0.6)
Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimgħa 24 [‡]	Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena ^{††}) Proporzjon ta' rata (95% CI) Valur <i>P</i>	113 (0.98) MA MA	41 (0.37) 0.37 (0.25, 0.55) <i>P</i> <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 ġimgħa 24 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -0.4 (0.9)	-41.8 (-44.4, -39.3) <i>P</i> <0.0001 -42.2 (0.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.1 (1.0)	-41.2 (-44.0, -38.5) <i>P</i> <0.0001 -41.2 (1.0)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-Kwestjonarju ta' CF - Rivedut (CFQ-R, CF Questionnaire - Revised) 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 mbassar 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-Fibrożi Ċistika -Rivedut; BMI: indiċi tal-massa tal-ġisem. ‡ Aggravament pulmonari kien definit bhala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) bhala 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' ivacaftor imqabbell mal-kors ta' tezacaftor/ivacaftor u ivacaftor (tezacaftor/ivacaftor) irriżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 10.0 punti perċentwali (95% CI: 7.4, 12.6; *P*<0.0001) (Tabella 5). Titjib f' ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

Ara Tabella 5 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fil-popolazzjoni globali tal-prova.

F'analizi *post hoc* tal-pazjenti b'uzu (N=66) u mingħajr uzu (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 5: Analizzijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analizi (studju 445-103)			
Analizi*	Statistika	Tezacaftor/ Ivacaftor[#] N=52	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor N=55
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi (punti perċentwali)	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)	MA	10.0 (7.4, 12.6)
	Valur P	MA	P<0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	0.4 (0.9)	10.4 (0.9)
Sekondarju Ewlieni			
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)	MA	-45.1 (-50.1, -40.1)
	Valur P	MA	P<0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	1.7 (1.8)	-43.4 (1.7)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-Kwestjonarju ta' CF - Rivedut (CFQ-R) fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	72.6 (17.9)	70.6 (16.2)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	17.4 (11.8, 23.0)
	Valur P	MA	P<0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-1.4 (2.0)	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-Fibrożi Ċistika -Rivedut.			
*Il-linja bażi għall-punti aħharin primarji u sekondarji ewlenin hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimgħat b'tezacaftor/ivacaftor u ivacaftor.			
[#] Kors ta' tezacaftor/ivacaftor u ivacaftor			

Studju 445-105

Studju ta' estensjoni open-label li għadu għaddej ta' 96 ġimgħa, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor qed isir f'pazjenti li għadew minn studji 445-102 u 445-103. F'dan l-istudju ta' estensjoni open-label il-pazjenti kollha rċievew IVA/TEZ/ELX. Għall-pazjenti li għadew minn studji 445-102 (N=400) u 445-103 (N=107), twettqet analizi interim tal-effikaċja meta temmew iż-zjara f'ġimgħa 24 ta' studju 445-105.

Pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor fl-istudju 445-103, u komplew bl-istess kura fl-istudju 445-105, urew titjib sostnut fil-ppFEV₁, il-punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R, u l-chloride tal-għaraq, sa 28 ġimgħa ta' trattament kumulattiv (jiġifieri, sa ġimgħa 24 fi studju 445-105). Ir-riżultati tar-rata ta' avveniment ta' aggravament pulmonari annwalizzat sa 28 ġimgħa ta' trattament kumulattiv (jiġifieri sa ġimgħa 24 fi studju 445-105), u tal-punteġġ tal-BMI u l-BMI-z wara 28 ġimgħa ta' trattament kumulattiv (wara ġimgħa 24 fi studju 445-105), kienu konsistenti ma' dawk osservati f'pazjenti bil-ġenotipi studjati fi studju 445-102.

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor hi simili bejn individwi adulti f' saħħithom u pazjenti b'CF. Wara l-bidu tad-dożagġ darba kuljum ta' elexacaftor u tezacaftor u dożagġ darbtejn kuljum ta' ivacaftor, il-koncentrazzjonijiet ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor fil-plażma jilhqg l-istat fiss fi żmien madwar 7 ijiem għal elexacaftor, fi żmien 8 ijiem għal tezacaftor, u fi żmien 3-5 ijiem għal ivacaftor. Mal-ghoti tad-doża ta' IVA/TEZ/ELX fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 3.6 għal elexacaftor, 2.8 għal tezacaftor u 4.7 għal ivacaftor. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor fl-istat fiss f' pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f' Tabella 6.

	Sustanza Attiva	C_{max} (mcg/mL)	AUC_{0-24h} jew AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)*
Ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa/tezacaftor 100 mg u elexacaftor 200 mg darba kuljum	Elexacaftor	9.15 (2.09)	162 (47.5)
	Tezacaftor	7.67 (1.68)	89.3 (23.2)
	Ivacaftor	1.24 (0.34)	11.7 (4.01)

*AUC_{0-24h} għal elexacaftor u tezacaftor u AUC_{0-12h} għal ivacaftor
SD: Devjazzjoni Standard; C_{max}: koncentrazzjoni massima osservata; AUC: żona taħt il-kurva kontra l-hin..

Assorbiment

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

L-esponiment ta' elexacaftor (AUC) jizdied bejn wieħed u ieħor b' 1.9 sa 2.5 darbiet meta mogħti ma' ikla b'ammont moderat ta' xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' ivacaftor jizdied b' madwar 2.5 sa 4 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' tezacaftor.

Distribuzzjoni

Elexacaftor jehel b' >99% mal-proteini tal-plażma u tezacaftor jehel b' madwar 99% mal-proteini tal-plażma, fiż-żewġ każijiet primarjament mal-albumina. Ivacaftor 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-ghoti orali ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' ivacaftor, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni medju (±SD) ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor kien 53.7 L (17.7), 82.0 L (22.3) u 293 L (89.8), rispettivament. Elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor ma jġugx diviżi b' mod preferenzjali f' celluli tad-demħom tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

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

Tezacaftor jiġi metabolizzat b' mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. Wara l-ghoti orali ta' doża waħda ta' 100 mg ¹⁴C-tezacaftor lil individwi rġiel f' saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ, u M5-TEZ kienu t-3 metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' tezacaftor fil-bnedmin. M1-TEZ għandu potenzja simili għal dik ta' tezacaftor u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa ħafna inqas farmakoloġikament attiv minn tezacaftor jew M1-TEZ, u M5-TEZ mhux ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metabolit li jiċċirkola minuri ieħor, M3-TEZ, huwa ffurmat bil-glukuronidazzjoni diretta ta' tezacaftor.

Ivacaftor ukoll jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4/5. M1-IVA u M6-IVA huma ż-żewġ metaboliti maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1-IVA għandu madwar wieħed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor 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' tezacaftor, ivacaftor u elexacaftor huwa konsistenti mal-effett tal-għoti flimkien ta' inibitur dgħajjed ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament relevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' tezacaftor, ivacaftor jew elexacaftor 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 dożaġġ multiplu wara li kienu kielu, il-valuri ta' tneħhija apparenti medja (\pm SD) ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor 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' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor wara l-għoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor 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' tezacaftor wara l-għoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor hi ta' 11.9 (3.79) sigħat.

Wara għoti orali ta' 14 C-elexacaftor waħdu, il-maġġoranza ta' elexacaftor (87.3%) ġiet eliminata fl-ippurgar, primarjament bhala metaboliti.

Wara għoti orali ta' 14 C-tezacaftor waħdu, il-maġġoranza tad-doża (72%) ġiet eliminata fl-ippurgar (mhux mibdula jew bhala M2-TEZ) u madwar 14% ġiet irkuprata fl-awrina (l-iżjed bhala M2-TEZ), li jirriżulta f'irkurpru globali medju ta' 86% sa 26 jum wara d-doża.

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

Għal elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor kien hemm tneħhija negligibbli fl-awrina ta' medicina mhux mibdula.

Indeboliment tal-fwied

Elexacaftor waħdu jew flimkien ma' tezacaftor u ivacaftor ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10-15). Wara doži multipli ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor 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 elexacaftor, AUC 73% oghla u C_{max} 70% oghla għal M23-ELX, AUC 20% oghla imma C_{max} simili għal tezacaftor, AUC 22% aktar baxx u C_{max} 20% aktar baxx għal M1-TEZ, u AUC 1.5 darbjet oghla u C_{max} 10% oghla għal ivacaftor 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 migbura ta' elexacaftor 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.

Tezacaftor u ivacaftor

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

Ivacaftor

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

Indeboliment tal-kliewi

Elexacaftor waħdu jew flimkien ma' tezacaftor u ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR inqas minn 30 mL/min) jew f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Fi studji farmakokinetiċi fil-bnedmin b'elexacaftor, tezacaftor, u ivacaftor, kien hemm eliminazzjoni minima ta' elexacaftor, tezacaftor, u ivacaftor 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' elexacaftor kien simili f'dawk b'indeboliment tal-kliewi ħafif (N=75, eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) meta mqabbel ma' dawk b'funzjoni tal-kliewi normali (N=341, eGFR 90 mL/min jew iktar).

F'analizi PK tal-popolazzjoni fi 817-il pazjent mogħtija tezacaftor waħdu jew flimkien ma' ivacaftor 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' tezacaftor b'mod sinifikanti.

Sess tal-persuna

Il-parametri farmakokinetiċi ta' elexacaftor (244 raġel imqabbla ma' 174 mara), tezacaftor u ivacaftor huma simili fl-irġiel u n-nisa.

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' elexacaftor 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'origini razzjali mħallta u 14 b'origini etnika oħra (l-ebda Asjatiċi).

Dejta PK limitata ħafna tindika esponiment komparabbli ta' tezacaftor 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' ivacaftor 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' ivacaftor ma inkludew ebda pazjenti ta' aktar minn 59 sena biex jiġi ddeterminat jekk ir-rispons f'dawn il-pazjenti huwiex differenti minn adulti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor osservati fi studji tal-Fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni huma pprezentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 7. L-esponimenti ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor f'pazjenti li għandhom minn 12 sa inqas minn 18-il sena età) huma simili għal dawk ta' pazjenti adulti.

Tabella 7. Medja (SD) tal-esponimenti ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor skont il-grupp ta' età				
Grupp ta' età	Doża	Elexacaftor AUC_{0-24h,SS} (mcg·h/mL)	Tezacaftor AUC_{0-24h,SS} (mcg·h/mL)	Ivacaftor AUC_{0-12h,SS} (mcg·h/mL)
Pazjenti adolexxenti (12 sa <18-il sena); (N=72)	ivacaftor 150 mg q12h/ tezacaftor 100 mg qd/ elexacaftor 200 mg qd	147 (36.8)	88.8 (21.8)	10.6 (3.35)
Pazjenti adulti (≥18- il sena) (N=179)		168 (49.9)	89.5 (23.7)	12.1 (4.17)

SD: Devjazzjoni Standard; AUC_{ss}: żona taħt il-kurva kontra l-ħin 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, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Il-valutazzjoni tal-potenzjal li jikkawża kanċer qiegħda titwettaq bħalissa.

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' elexacaftor u l-metabolit tiegħu) f'firien irġiel u 25 mg/kg/jum (4 darbiet l-MRHD abbaži tal-AUCs miġbura ta' elexacaftor u l-metabolit) f'firien nisa. Fil-firien, f'doži li jaqbz d-doża massima ttollerata (MTD, *maximum tolerated dose*), id-deġenarazzjoni u l-atrofija tat-tubuli seminiferużi huma korrelatati ma' oligo-/aspermja u fraq ċellulari f'epididimide. Fit-testikoli tal-klieb, kienet preżenti diġenerazzjoni/atrofija minima jew ħafifa, u bilaterali tat-tubuli seminiferużi fil-irġiel mogħtija 14 mg/kg/jum elexacaftor (14-il darba tal-MRHD abbaži tal-AUCs miġbura ta' elexacaftor 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.

Elexacaftor 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' elexacaftor u l-metaboliti tiegħu [għall-firien] u AUC ta' elexacaftor [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' elexacaftor ġie 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-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. It-trasferiment mill-plaċenta ta' tezacaftor kien osservat f'firien tqal.

Ivacaftor

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

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

Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid ivacaftor naqqas l-indicijiet tas-sopravivenza u tat-treddiġ u kkawża tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieħ jipprovdi livell ta'

esponiment ta' madwar 3 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor kien osservat f'firien u fniek tqal.

Animali żgħar fl-età

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża minn jum 7 wara t-twelid sa jum 35 fuq livelli ta' esponiment ta' ivacaftor 0.21 darbiet tal-MRHD (maximum recommended human dose) ibbażat fuq esponiment sistematiku għal ivacaftor 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 ivacaftor permezz ta' ingestjoni ta' halib sa jum 20 wara t-twelid, f'firien ta' età ta' 7 ġimghat, u lanqas fi klieb ta' età ta' 3.5 sa 5 xhur kkurati b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studji dwar tossiċità minn doži ripetuti kkombinati f'firien u klieb li jinvolvu l-għoti flimkien ta' elexacaftor, tezacaftor u ivacaftor 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

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 PCTFE (polychlorotrifluoroethylene)/PVC (polyvinyl chloride) b'paper-backed foil lidding tal-aluminju.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

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

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

EU/1/20/1468/001

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

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' farmakovigilanza 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX 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 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

Ħu 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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

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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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 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 effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Kaftrio u għalxiex jintuza

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 digestiva jistgħu jinstaddu b'mukus oħxon u jwaħħal.

Kaftrio li jittiehed ma' ivacaftor hu għall-**pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar li għandhom CF, b'ċerti mutazzjonijiet ġenetiċi**. Dawn jistgħu jkunu jew żewġ mutazzjonijiet ta' *F508del* jew mutazzjoni waħda ta' *F508del* u mutazzjoni oħra msejġha mutazzjoni ta' funzjoni minima. Mutazzjoni ta' funzjoni minima hi definita bħala mutazzjoni li tirriżulta fin-nuqqas assolut tal-produzzjoni ta' proteina ta' CFTR jew fi produzzjoni ta' proteina ta' CFTR li ma tiffunzjonax, u li x'aktarx ma tirrispondix għal trattamenti oħra ta' modulaturi tas-CFTR (ivacaftor u tezacaftor/ivacaftor). Kaftrio huwa mahsub bħala kura fit-tul.

Kaftrio jaħdem fuq proteina li tissejjaħ CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). 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 ehfef li żżid il-piż.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Kaftrio

Tihux Kaftrio:

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk ghandek 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-demmi biex jiċċekkja l-fwied tiegħek** qabel u waqt il-kura b'Kaftrio, speċjalment jekk it-testijiet tad-demmi tiegħek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Jista' jkun hemm żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmi f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kaftrio.

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

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk ghandek problemi tal-kliwi**, 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 tiehu 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 taht it-12-il sena

Tatix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 12-il sena 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 tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu 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 tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini mnizzla hawn taht. It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-mediċini jekk tiehu 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-hxejjex**. 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-demmi** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demmi). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride, glipizide, glyburide, nateglinide, u repaglinide.
- **Mediċini biex jitnaqqas il-koleseterol fid-demmi**. Dawn jinkludu pitavastatin u rosuvastatin.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pessjoni tad-demmi**. 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'gismek.

Tqala u treddigh

- **Itlob il-parir tat-tabib tiegħek** qabel tieħu din il-medicina jekk inti tqila jew qed tredda', tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.
- **Tqala:** Jista' jkun aħjar li tevita li tuża din il-medicina matul it-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.
- **Treddigh:** Mhux magħruf jekk ivacaftor, tezacaftor jew elexacaftor jgħaddux fil-halib tas-sider. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew twaqqaf it-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Kaftrio fih is-sodium

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

3. Kif għandek tieħu Kaftrio

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Doża rakkomandata għal pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar

Kaftrio normalment jittiehed ma' ivacaftor.

- **Filghodu, hu żewġ pilloli ta' Kaftrio.** Huma jkunu stampati b'"T100".
 - **Filghaxija, hu ivacaftor 150 mg pillola wahda.**
- Ħalli madwar 12-il siegħa jgħaddu bejn il-pilloli ta' filghodu u ta' filghaxija.

Il-pilloli qegħdin għall-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 magħmulin minn halib shih, jogurt, ċikkulata
- Laħmijiet, ħut żejtni
- 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 tieħu Kaftrio. Ara *Kaftrio ma' ikel u xorb* f'sezzjoni 2 għal aktar dettalji.

Ibla' l-pilloli shah. Tomgħodx, tgħaffiġx u tkissirx il-pilloli qabel tiblagħhom.

Inti trid tkompli tuża l-medicini l-oħra kollha li tuża, hliet jekk it-tabib tiegħek jgħidlek 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 tieħu Kaftrio aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu 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 tiehu 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 tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Kaftrio

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek bżonn iddum tiehu Kaftrio. Hu importanti li tiehu 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

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

Effetti sekondarji serji

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

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

- Ugiġh jew skonfort fiż-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-gilda 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)

- Ugiġh ta' ras
- Sturdament
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni)
- Ugiġh orofaringali (ugiġh fil-grizmejn)
- Kongestjoni nażali
- Ugiġh 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 tiehu n-nifs)
- Zokkor baxx fid-demmm (ipoglicemija)
- Imnieher inixxi

- Problemi tas-sinus (kongestjoni tas-sinus)
- Ħmura jew uġiġħ fil-gerżuma
- Problemi fil-widnejn: uġiġħ 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-demem

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

- Problemi tas-sider u l-beżżul: infjammazzjoni, uġiġħ
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel
- Żidiet fil-pressjoni tad-demem
- Tharhir
- 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-dranagg 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. 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 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-Tqegħid fis-Suq

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

Għal kull taġġir 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, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Рuh:
+353 (0) 1 761 7299

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar 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.