

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett 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 avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' deutivacaftor, 20 mg ta' tezacaftor, u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 4 mg ta' vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' deutivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor, u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 10 mg ta' vanzacaftor.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita

Pillola ta' forma tonda, ta' lewn vjola, imnaqqxa b'"V4" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (dijametru ta' 7.35 mm).

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Pillola b'forma ta' kapsula, ta' lewn vjola, imnaqqxa b'"V10" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (15 mm × 7 mm).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli ta' Alyftrek huma indikati għat-trattament tal-fibrozi ċistika (CF, cystic fibrosis) f'persuni li għandhom minn 6 snin 'il fuq li għandhom mill-inqas mutazzjoni waħda mhux ta' Klassi I fil-ġene tar-regolatur tal-konduttanza transmembrana tal-fibrozi ċistika (*CFTR*, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Alyftrek għandu jiġi preskritt biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' CF. Jekk il-persuna b'CF ikollha ġenotip mhux magħruf, metodu preċiż u vvalidat ta' ġenotipar għandu jitwettaq biex jikkonferma l-preżenza ta' mill-inqas mutazzjoni *CFTR* reattiva waħda abbażi ta' data klinika u/jew *in vitro* (bl-użu ta' assaġġ tal-ġenotip) (ara sezzjoni 5.1). Alyftrek għandu jintuża

biss f' nies dijanjostikati b'CF. Dijanjożi tas-CF għandha ssir ibbażata fuq linji gwida dijanjostiċi u ġudizzju kliniku.

Hemm numru limitat ta' nies b'CF b' mutazzjonijiet mhux elenkati fit-Tabella 4 li jistgħu jirrispondu għat-trattament. F'dawn il-każijiet, it-trattament jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali u taht superviżjoni medika mill-qrib. Dan jeskludi nies b'CF b'żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux proteina CFTR) peress li mhumiex mistennija li jirrispondu għat-terapija b'modulatur (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Požoloġija

Il-monitoraġġ tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jinbeda t-trattament, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara. Għal pazjenti bi storja medika ta' mard tal-fwied jew żidiet fil-livell ta' transaminase, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

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

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal persuni b'CF li għandhom minn 6 snin 'il fuq		
Età	Piż	Doża ta' kuljum (darba kuljum)
≥ 6 snin	< 40 kg	Tliet pilloli ta' deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
	≥ 40 kg	Żewġ pilloli ta' deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg

Kull doża għandha tittiehed kollha kemm hi ma' ikel li fih ix-xaħam, darba kuljum bejn wiehed u ieħor fl-istess ħin kuljum (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

Doża maqbuża

Jekk għaddew 6 sigħat jew inqas mid-doża maqbuża, id-doża maqbuża għandha tittiehed mill-aktar fis possibbli, u l-għada għandha titkompla l-iskeda originali.

Jekk għaddew aktar minn 6 sigħat mid-doża maqbuża, id-doża maqbuża għandha tinqabeż, u l-għada għandha titkompla l-iskeda originali.

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

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

Tabella 2: Skeda tad-dożaġġ għall-użu fl-istess ħin ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A			
Età	Piż	Inibituri Moderati ta' CYP3A	Inibituri Qawwija ta' CYP3A
≥ 6 snin	< 40 kg	Żewġ pilloli deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg kull jumejn	Żewġ pilloli deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg darba fil-ġimgħa

Tabella 2: Skeda tad-dożaġġ għall-użu fl-istess hin ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A			
Età	Piż	Inibituri Moderati ta' CYP3A	Inibituri Qawwija ta' CYP3A
	≥ 40 kg	Pillola waħda ta' deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg kull jumejn	Pillola waħda ta' deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg darba fil-gimġha

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment tal-fwied

Indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A)

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B)

Użu mhux rakkomandat. D-IVA/TEZ/VNZ għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u l-benefiċċju jegħleb ir-riskju. Jekk jintuża, mhu rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża. It-testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C)

M'għandux jintuża (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' D-IVA/TEZ/VNZ fit-tfal li jkollhom inqas minn 6 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data ta' prova klinika disponibbli. D-IVA/TEZ/VNZ m'għandux jintuża fi tfal ta' inqas minn sena minhabba s-sejbiet relatati mas-sigurtà fi studji fuq il-firien żgħar b'tezacaftor (ara sezzjoni 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Persuni b'CF għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu l-pilloli sħaħ. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu jew jitkissru qabel jinbelgħu għax m'hemm l-ebda data klinika attwalment disponibbli li tappoġġja metodi oħra ta' kif għandu jingħata.

Il-pilloli għandhom jittiehdu flimkien ma' ikel li jkun fih ix-xaħam. Eżempji ta' iklet 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-grapefruit għandu jiġi evitat matul it-trattament (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

Żieda fil-livell ta' transaminases u ħsara fil-fwied

Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant fl-ewwel 6 xhur tat-trattament f'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew mingħajru li kienu qed jieħdu prodott mediċinali li fiha elexacaftor, tezacaftor, u ivacaftor, li fiha l-istess sustanza attiva (tezacaftor) u oħra simili (ivacaftor) bħal ta' Alyftrek. Żieda fil-livell ta' transaminases hi komuni f'persuni b'CF u ġiet osservata f'xi persuni b'CF ittrattati b'D-IVA/TEZ/VNZ (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li qed jieħdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, żidiet fil-livell ta' transaminase ġieli ġew assoċjati ma' żidiet fl-istess hin fil-livell tal-bilirubina totali. Il-valutazzjonijiet tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-persuni kollha b'CF qabel ma jinbeda t-trattament, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara. Għal persuni b'CF bi storja medika ta' mard tal-fwied u żidiet fil-livell ta' transaminase, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat.

It-trattament għandu jitwaqqaf, u t-transaminases fis-serum u l-bilirubina totali għandhom jitkejlu malajr jekk pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi kliniċi li jissuġġerixxu ħsara fil-fwied (eż., suffejra u/jew awrina skura, nawsja jew rimettar mhux spjegat, uġiġh fil-kwadrant lemini ta' fuq, jew anoreksja). Id-dożaġġ għandu jitwaqqaf fil-każ ta' ALT jew AST ta' $> 5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal), jew ALT jew AST ta' $> 3 \times$ ULN b'bilirubina ta' $> 2 \times$ ULN. It-testijiet tal-laboratorju għandhom jiġi segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jissolvew. Wara li jgħaddi, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2). Pazjenti li jerġgħu jibdeu it-trattament wara interruzzjoni għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

L-użu ta' D-IVA/TEZ/VNZ għandu jsir b'kawtela f'persuni b'CF b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel (eż., ċirrozi, pressjoni għolja portal) 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 jinbeda t-trattament (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Pazjenti li ma baqgħux jieħdu jew li waqqfu prodott mediċinali li fih tezacaftor jew ivacaftor minhabba reazzjonijiet avversi

M'hemmx data disponibbli dwar is-sigurtà għal D-IVA/TEZ/VNZ f'pazjenti li ma baqgħux jieħdu jew waqqfu t-trattament bi prodott mediċinali li fih tezacaftor jew ivacaftor minhabba reazzjonijiet avversi. Għandhom jiġu kkunsidrati l-benefiċċji u r-riskji qabel l-użu ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'dawn il-pazjenti. Jekk D-IVA/TEZ/VNZ jintuża f'dawn il-pazjenti, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, kif klinikament xieraq.

Indeboliment tal-fwied

It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied mhuwiex rakkomandat. Għal persuni b'CF b'indeboliment moderat tal-fwied, l-użu ta' D-IVA/TEZ/VNZ għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar u meta l-benefiċċji jkunu mistennija li jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

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

Dipressjoni u disturbi psikiatriċi oħrajn

Id-dipressjoni u l-ansjetà kienu rrapportati f'pazjenti ttrattati b'D-IVA/TEZ/VNZ. Każijiet ta' tibdil fl-imġiba u nuqqas ta' rqađ ġew irrappurtati f'pazjenti li kienu qed jieħdu prodott mediċinali li fih elexacaftor, tezacaftor, u ivacaftor, li fih l-istess sustanza attiva (tezacaftor) u oħra simili (ivacaftor) għal ta' Alyftrek.

F'xi każijiet, titjib fis-sintomi kien irrappurtat wara t-twaqqif tat-trattament. Il-pazjenti (u dawki li jieħdu hsiebhom) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li jsir monitoraġġ għal burdata dipressiva, hsibijiet suwiċidali, disturbi tal-irqad, jew bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba u għandhom jingħataw parir li jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk isehhu dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda esperjenza b'D-IVA/TEZ/VNZ f'persuni b'CF 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).

Mutazzjonijiet li x'aktarx ma jirrispondux għal terapija b'modulatur

Pazjenti b'ġenotip li jikkonsisti f'żewġ mutazzjonijiet *CFTR* li huma magħrufa li ma jipproduċux il-proteina CFTR (jiġifieri, żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I) mhumiex mistennija li jirrispondu għat-trattament.

Studji kliniċi li jqabblu D-IVA/TEZ/VNZ ma' TEZ/IVA jew IVA

Ma sar l-ebda studju kliniku biex jitqabbel direttament D-IVA/TEZ/VNZ ma' TEZ/IVA jew IVA f'pazjenti li ma għandhomx varjanti ta' *F508del*.

Pazjenti wara trapjant tal-organi

D-IVA/TEZ/VNZ ma ġiex studjat f'persuni b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti li kellhom trapjant mhuwiex rakkomandat. Jekk jintuża, ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' immunosoppressanti użati 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 persuni b'CF li jkunu qed jieħdu kontraċettivi ormonali u li jiżviluppaw raxx, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'D-IVA/TEZ/VNZ u kontraċettivi ormonali. Wara li jgħaddi r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat jekk it-tkomplija ta' D-IVA/TEZ/VNZ mingħajr kontraċettivi ormonali hijiex adattata. Jekk ma jergax jitfaċċa raxx, jista' jiġi kkunsidrat il-bidu mill-ġdid tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Anzjani

Studji kliniċi dwar D-IVA/TEZ/VNZ ma kinux jinkludu numru biżżejjed ta' persuni b'CF 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 (TEZ/IVA) flimkien ma' ivacaftor (IVA), u monoterapija b'ivacaftor (IVA) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

L-esponimenti għal vanzacaftor (VNZ), tezacaftor (TEZ) u deutivacaftor (D-IVA) huma mistennija li jonqsu bl-użu fl-istess hin ta' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A, li potenzjalment jirriżultaw fit-tnaqqis tal-effikaċja ta' D-IVA/TEZ/VNZ; għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' CYP3A

L-esponiment għal VNZ, TEZ u D-IVA jiżdedu meta jingħataw flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A. Għalhekk, id-doża għandha tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess hin ma' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Katarretti

Każijiet ta' opaċitajiet mhux kongenitali tal-lenti mingħajr impatt fuq il-vista ġew irrappurtati f'persuni b'CF ta' inqas minn 18-il sena ttrattati b'korsijiet li fihom ivacaftor (IVA). Għalkemm fatturi ohra 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. Billi D-IVA huwa isotopologu dewterat ta' IVA, eżamijiet oftalmoloġiċi ta' linja bażi u ta' segwitu huma rakkomandati f'persuni b'CF ta' inqas minn 18-il sena li jibdeu trattament b'D-IVA/TEZ/VNZ (ara sezzjoni 5.3).

Eċċipjenti b'effett magħruf

Sodium

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

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

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' D-IVA/TEZ/VNZ

Indutturi ta' CYP3A

VNZ, TEZ u D-IVA huma substrati ta' CYP3A. VNZ u D-IVA huma substrati sensitivi ta' CYP3A. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A jista' jirriżulta f'esponimenti mnaqqa u għalhekk effikaċja mnaqqa ta' D-IVA/TEZ/VNZ. L-għoti flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, žied l-AUC ta' VNZ b'10.5 darbiet u l-AUC ta' TEZ b'4.0 sa 4.5 darbiet ul-AUC ta' D-IVA b'11.1 darba. Id-doża ta' D-IVA/TEZ/VNZ għandha tiġi mnaqqa meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Simulazzjonijiet indikaw li l-ghoti flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A jista' jzid l-AUC ta' VNZ, TEZ, u D-IVA b'madwar 2.4 sa 3.9 darbiet, 2.1 darbiet, u 2.9 sa 4.8 darbiet, rispettivament. Id-doża ta' D-IVA/TEZ/VNZ għandha tiġi mnaqqsa meta tinghata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin
- verapamil

L-ghoti flimkien ta' D-IVA/TEZ/VNZ mal-meraq tal-grapefruit, li fih komponent wiehed jew aktar li jinibixxi moderatament lil CYP3A, jista' jzid l-esponiment għal VNZ, TEZ u D-IVA. Ikel jew xorb li fih il-grapefruit għandu jiġi evitat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Ciprofloxacin

D-IVA/TEZ/VNZ ma' ġiex evalwat għall-użu fl-istess hin ma' ciprofloxacin. Madankollu, ciprofloxacin ma' kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' TEZ jew IVA u mhux mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' VNZ jew D-IVA. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ waqt l-ghoti fl-istess hin ta' D-IVA/TEZ/VNZ flimkien ma' ciprofloxacin.

Prodotti mediċinali affettwati minn VNZ, TEZ u D-IVA

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

D-IVA/TEZ/VNZ ma' ġiex evalwat għall-użu fl-istess hin ma' substrati ta' P-glycoprotein (P-gp). Madankollu, l-ghoti flimkien ta' tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) ma' digoxin, substrat sensittiv ta' P-gp, zied l-AUC ta' digoxin b'1.3 darbiet. L-ghoti ta' D-IVA/TEZ/VNZ jista' jzid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' P-gp, u dan jista' jzid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq bħal ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus, għandha tinghata attenzjoni u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

Ibbażat fuq data *in vitro*, VNZ, TEZ, u D-IVA għandhom potenzjal baxx li jinibixxu OATP1B1 f'koncentrazzjonijiet klinikament rilevanti. D-IVA għandu potenzjal ta' inibizzjoni OATP1B1 simili għal IVA *in vitro*. L-ghoti flimkien ta' TEZ/IVA ma' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, ma' kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' pitavastatin.

Substrati tal-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, breast cancer resistance protein)

VNZ u D-IVA huma inibituri ta' BCRP *in vitro*. L-użu fl-istess hin ta' D-IVA/TEZ/VNZ ma' substrati ta' BCRP jista' jzid l-esponiment ta' dawn is-substrati; madankollu, dan ma' ġiex studjat klinikament. Meta jinghata fl-istess hin ma' substrati ta' BCRP, għandu jkun hemm attenzjoni u monitoraġġ xieraq.

Kontraċettivi ormonali

D-IVA/TEZ/VNZ ma' ġiex evalwat għall-użu fl-istess hin ma' kontraċettivi orali. TEZ flimkien ma' IVA u IVA biss ġew studjati ma' ethinyl estradiol/norethindrone u nstab li ma' kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettivi orali. VNZ, TEZ, u D-IVA għandhom

potenzjal baxx li jinduċu jew jinibixxu CYP3A *in vitro*. D-IVA/TEZ/VNZ mhux mistenni li jkollu 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 data jew hemm data limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' D-IVA/TEZ/VNZ 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 Alyftrek waqt it-tqala.

Treddigh

Data limitata turi li TEZ hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u ġie kkwantifikat fil-plażma ta' trabi tat-twelid/trabi mreddgħa ta' nisa ttrattati. VNZ hu eliminat fil-ħalib tal-firien nisa li qed iredgħu. L-effett ta' D-IVA ma ġiex evalwat, madankollu, data limitata turi li IVA hu eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem u ġie kkwantifikat fil-plażma ta' trabi tat-twelid/trabi mreddgħa ta' nisa ttrattati.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Alyftrek wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda data disponibbli dwar l-effett ta' VNZ, TEZ u D-IVA fuq il-fertilità fil-bnedmin. L-effetti ta' D-IVA fuq il-fertilità ma ġewx evalwati fil-firien; madankollu, IVA kellu effett fuq il-fertilità fil-firien nisa u rġiel. VNZ u TEZ ma kellhom l-ebda effett fuq l-indiċijiet tal-fertilità u prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

D-IVA/TEZ/VNZ għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Sturdament ġie rrapportat f'persuni b'CF li kienu qed jirċievu TEZ/IVA flimkien ma' IVA, kif ukoll monoterapija ta' 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

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'persuni b'CF ta' 12-il sena 'l fuq ittrattati b'Alyftrek jinkludu uġiġħ ta' ras (15.8%) u dijarea (12.1%). Il-frekwenza tat-twaqqif tat-trattament, fi provi kliniċi, minhabba reazzjonijiet avversi hija 3.8%. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu żieda fl-alanine aminotransferase (1.5%) u żieda fl-aspartate aminotransferase (1.3%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni li seħħew b'Alyftrek huma żieda fl-ALT (0.4%) u żieda fl-AST (0.4%).

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'D-IVA/TEZ/VNZ, TEZ/IVA flimkien ma' IVA, u l-monoterapija b'IVA. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) u rari hafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 3: Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina skont it-Terminu Preferut, Incidenza u Frekwenza		
Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju	komuni hafna
	Infjammazzjoni tal-immieher u tal-faringi	komuni hafna
	Influwenza*	komuni hafna
	Rinite	komuni
Disturbi psikjatriċi	Dipressjoni*	komuni
	Ansjetà*	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras*	komuni hafna
	Sturdament	komuni hafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugħigh fil-widnejn	komuni
	Skumdità fil-widnejn	komuni
	Tinnitus	komuni
	Iperemija tal-membrana timpanika	komuni
	Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh orofaringali	komuni hafna
	Kongestjoni fl-immieher	komuni hafna
	Kongestjoni tas-sinus	komuni
	Eritema tal-faringi	komuni
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh fl-addome	komuni hafna
	Dijarea*	komuni hafna
	Nawsja	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Židiet fil-livell ta' transaminase	komuni hafna
	Žieda f'alanine aminotransferase*	komuni
	Žieda f'aspartate aminotransferase*	komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx*	komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni tas-sider	mhux komuni
	Ġinekomastija	mhux komuni
	Disturb tal-bżiežel	mhux komuni
	Ugħigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni hafna
	Žieda fil-creatine phosphokinase fid-demmi*	komuni

* Reazzjonijiet avversi osservati waqt studji kliniċi b'deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet fil-livell ta' transaminase

Fl-Istudji 121-102 u 121-103, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminase (ALT jew AST) ta' $> 8 \times$, $> 5 \times$, jew $> 3 \times$ l-ULN kienet 1.3%, 2.5%, u 6.0% b'D-IVA/TEZ/VNZ. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' židiet fil-livell ta' transaminase kienet ta' 9.0% b'D-IVA/TEZ/VNZ. Mill-parteciċpanti ttrattati b'D-IVA/TEZ/VNZ, 1.5% waqqfu t-trattament minħabba žieda fil-livell ta' transaminase.

Fl-istudju 121-105, Grupp B1, f'persuni b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8 , > 5 , u $> 3 \times$ l-ULN kienet 0%, 1.3%, u 3.8%, rispettivament.

Avvenimenti ta' raxx

Fl-Istudji 121-102 u 121-103, l-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx (eż. raxx, raxx bil-ħakk) kienet 11.0% b'D-IVA/TEZ/VNZ. L-avvenimenti ta' raxx ġeneralment kienu ta' severità ħafifa sa moderata. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx kienet 9.4% fl-irġiel u 13.0% fin-nisa (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Žieda fil-livell ta' creatine phosphokinase

Fl-Istudji 121-102 u 121-103, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' creatine phosphokinase ta' $> 5 \times$ l-ULN kienet 7.9% b'D-IVA/TEZ/VNZ. Mill-parteciċpanti ttrattati b'D-IVA/TEZ/VNZ, 0.2% waqqaf it-trattament minħabba žieda fil-livell ta' creatine phosphokinase.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data dwar is-sigurtà ta' D-IVA/TEZ/VNZ fl-istudju 121-105, Grupp B1 ġiet evalwata f'78 persuna b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena. Id-data dwar is-sigurtà ta' D-IVA/TEZ/VNZ fl-istudju 121-102 u fl-istudju 121-103 ġiet evalwata f'67 persuna b'CF li kellhom minn 12-il sena sa inqas minn 18-il sena. Il-profil tas-sigurtà hu ġeneralment konsistenti fost pazjenti pedjatriki u adulti.

Židiet fil-livell ta' transaminase

Matul l-istudju 121-105, Grupp B1, f'persuni b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) ta' > 8 , > 5 , u $> 3 \times$ ULN kienet 0.0%, 1.3%, u 3.8%, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'Alyftrek ma kellu žieda fil-livell ta' transaminase ta' $> 3 \times$ ULN assoċjata ma' žieda fil-livell tal-bilirubina totali ta' $> 2 \times$ ULN jew waqqaf it-trattament minħabba židiet fil-livell ta' transaminase (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

Matul l-istudju 121-105 f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, 4 (5.1%) individwi kellhom mill-inqas avveniment wieħed ta' raxx. L-avvenimenti ta' raxx kienu ta' severità ħafifa. Dawn ir-raxxijiet ma wasslux għal waqfien jew interruzzjoni tat-trattament.

Opaċità tal-lenti

Matul l-istudju 121-105 f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena, persuna waħda (1.3%) b'CF kellha avveniment ta' opaċità tal-lenti.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Il-profil tas-sigurtà ta' D-IVA/TEZ/VNZ kien ġeneralment simili fis-sottogruppi kollha ta' pazjenti, inkluża analiżi skont l-età, is-sess, il-linja bażi f'perċentwal tal-Volum Espiratorju Sfurzat imbassar f'sekonda (ppFEV₁) u reġjuni ġeografici.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 dwar il-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 għal doża eċċessiva b'Alyftrek. It-trattament 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 oħra tas-sistema respiratorja, Kodiċi ATC: R07AX33

Mekkaniżmu ta' azzjoni

VNZ u TEZ huma korretturi ta' CFTR li jehlu ma' siti differenti fil-proteina ta' CFTR u għandhom effett addittiv fl-iffaċilitar tal-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' ċerti forom mutanti ta' CFTR (inkluż *F508del*-CFTR) biex iżid l-ammont ta' proteina ta' CFTR li tasal fil-wieċ taċ-ċellula kkumparat ma' kwalunkwe molekula waħedha. D-IVA jsaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating) tal-proteina ta' CFTR fil-wieċ taċ-ċellula.

L-effett ikkombinat ta' VNZ, TEZ u D-IVA huwa żieda fil-kwantità u l-funzjoni ta' CFTR fil-wieċ taċ-ċellula, li tirriżulta f'żieda fl-attività tas-CFTR kif imkejla kemm mit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR *in vitro* kif ukoll mill-chloride tal-għaraq (SwCl, sweat chloride) f'persuni b'CF.

Assaġġ tat-Trasport ta' Chloride ta' CFTR fiċ-ċelluli Fischer Rat Thyroid (FRT, Fischer Rat Thyroid) li jesprimu CFTR mutanti

Ir-rispons tat-trasport ta' chloride tal-proteina mutanti ta' CFTR għal D-IVA/TEZ/VNZ ġie ddeterminat fi studji dwar l-elettrofizjoloġija taċ-chamber ta' Ussing bl-użu ta' panel ta' linji taċ-ċelluli FRT transfettati b' mutazzjonijiet *CFTR* individwali. D-IVA/TEZ/VNZ żied it-trasport ta' chloride fiċ-ċelluli FRT li jesprimu ċerti mutazzjonijiet *CFTR*.

Il-limitu ta' rispons tat-trasport ta' chloride *CFTR in vitro* ġie indikat bħala żieda netta ta' mill-inqas 10% tan-normal fuq il-linja bażi minhabba li tbassar jew hija mistennija b'mod raġunevoli li tbassar ir-rispons kliniku. Għal mutazzjonijiet individwali, il-kobor tal-bidla netta fuq il-linja bażi fit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR *in vitro* mhux korrelata mal-kobor tar-rispons kliniku.

F'CF, il-preżenza ta' mutazzjoni *CFTR* waħda li tirrispondi għal D-IVA/TEZ/VNZ ibbażat fuq data *in vitro* fiċ-ċelloli FRT x'aktarx tirriżulta f'rispons kliniku.

Tabella 4 telenka mutazzjonijiet *CFTR* inklużi fl-indikazzjoni għal trattament b'Alyftrek. L-okkorrenza ta' mutazzjonijiet *CFTR* elenkati f'din it-tabella m'għandhiex tintuża minflok dijanjozi ta' fibrozi ċistika, u lanqas bħala fattur determinanti uniku għal skopijiet ta' preskrizzjoni.

Tabella 4: Mutazzjonijiet *CFTR* identifikati li jirrispondu għal D-IVA/TEZ/VNZ ibbażati fuq data klinika u/jew *in vitro*

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F*
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P#

Tabella 4: Mutazzjonijiet CFTR identifikati li jirrispondu ghal D-IVA/TEZ/VNZ ibbażati fuq data klinika u/jew *in vitro*

2055del9	E1409K	H199R	N1303K [¶]	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N186K	S1251N [*]
2789+5G→A [†]	E193K [#]	H609L	N187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R [#]	P1013H	S182R
3132T→G	E384K	H939R;H949L [‡]	P1013L	S18I
3141del9	E403D [#]	H954P	P1021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	P1021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K [#]	I1139V [#]	P1372T	S364P
3199del6	E588V [#]	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G [†]	E60K [#]	I1234L	P205S [#]	S492F
3331del6	E822K [#]	I1234Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X [†]	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K [#]	I1269N [#]	P574H	S531P
3601A→C	F1016S [#]	I1366N [#]	P5L [#]	S549I
3761T→G	F1052V [#]	I1366T	P67L [#]	S549N [*]
3791C/T	F1074L [#]	I1398S	P750L	S549R [*]
3849+10kbC→T [†]	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L [#]	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R [‡]	P99L	S589N [#]
4193T→G	F191V [#]	I175V [#]	Q1012P	S624R
546insCTA [#]	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del [#]	I336K [*]	Q1209P	S737F [#]
711+3A→G [†]	F311L [#]	I336L	Q1291H	S821G
A1006E [#]	F312del	I444S	Q1291R [#]	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L [#]
A1067P	F508C;S1251N ^{‡#}	I502T [*]	Q1352H	S912L;G1244
A1067T [#]	F508del [*]	I506L	Q151K	V [‡]
A1067V	F508del;R1438W [‡]	I506T	Q179K	S912T
A107G	F575Y [#]	I506V	Q237E [#]	S945L [*]
A1081V	F587I	I506V;D1168G [‡]	Q237H [#]	S955P
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F [#]
A120T [#]	F693L(TTG)	I530N	Q30P	S977F;R1438
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K [‡]	W [‡]
A1374D	F932S	I586V	Q359R [#]	T1036N [#]
A141D	G1047D	I601F [#]	Q372H	T1057R
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1086A
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1086I
A234D [#]	G1069R [#]	I618T [#]	Q493R	T1246I
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T1299I
A238V	G1173S	I980K [#]	Q98P	T1299K
A309D	G1237V	K1060T [#]	Q98R [#]	T164P
A349V [#]	G1244E [*]	K162E	R1048G	T338I [#]
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351I
A455E [*]	G1247R	K464N	R1066G	T351S
A455V	G1249E	K522E	R1066H [*]	T351S;R851L [‡]
A457T	G1249R [#]	K522Q	R1066L	T388M
A462P	G1265V	K951E	R1066M	T465I
A46D	G126D [#]	L1011S	R1070P	T465N
A534E	G1298V	L102R	R1070Q [#]	T501A
A554E [#]	G1349D [#]	L102R;F1016S [‡]	R1070W [#]	T582S
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T604I

Tabella 4: Mutazzjonijiet *CFTR* identifikati li jirrispondu ghal D-IVA/TEZ/VNZ ibbażati fuq data klinika u/jew *in vitro*

A559V	G149R;G576A;R6	L1065R	R117C	T908N
A561E	68C [‡]	L1077P*	R117C;G576A;R668C [‡]	T990I
A566D	G178E [#]	L1227S	R117G [#]	V1008D
A613T	G178R [#]	L1324P [#]	R117H	V1010D
A62P	G194R [#]	L1335P [#]	R117L [#]	V1153E [#]
A72D	G194V [#]	L137P	R117L;L997F [‡]	V11I
A872E	G213E	L137R	R117P [#]	V1240G [#]
c.1367_1369dupTTG	G213E;R668C [‡]	L1388P	R1239S	V1293G [#]
C225R	G213V	L1480P [#]	R1283G	V1293I
C491R	G226R	L159S	R1283M [#]	V1415F
C590Y	G239R	L15P [#]	R1283S [#]	V201M [#]
C866Y	G253R	L15P;L1253F [‡]	R1438W	V232A
D110E [#]	G27E	L165S	R248K	V232D [#]
D110H [#]	G27R	L167R	R258G [#]	V317A
D110N	G314E [#]	L206W*	R297Q	V322M
D1152A	G314R	L210P	R31L [#]	V392G
D1152H*	G424S	L293P	R334L [#]	V456A
D1270N [#]	G437D	L327P	R334Q [#]	V456F
D1270Y	G451V	L32P	R347H [#]	V520F
D1312G	G461R	L333F	R347L [#]	V520I
D1377H	G461V	L333H	R347P*	V562I;A1006E
D1445N	G463V	L346P [#]	R352Q*	[‡]
D192G [#]	G480C	L441P	R352W [#]	V562L
D192N	G480D	L453S	R516G	V591A
D373N	G480S	L467F	R516S	V603F
D426N	G500D	L558F	R553Q [#]	V920L
D443Y [#]	G545R	L594P	R555G	V920M
D443Y;G576A;R6	G551A	L610S	R560S	V93D
68C [‡] #	G551D*	L619S	R560T	W1098C*
D513G	G551R	L633P	R600S	W1282G
D529G	G551S [#]	L636P	R709Q	W1282R*
D565G	G576A;R668C [‡] #	L88S	R74Q [#]	W202C
D567N	G576A;S1359Y [‡]	L927P	R74Q;R297Q [‡]	W361R
D572N	G622D [#]	L967F;L1096R [‡]	R74Q;V201M;D1270N	W496R
D579G [#]	G622V	L973F	[‡]	Y1014C [#]
D58H	G628A	M1101K*	R74W [#]	Y1032C [#]
D58V	G628R	M1101R	R74W;D1270N [‡] #	Y1032N
D614G [#]	G85E*	M1137R	R74W;R1070W;D1270	Y1073C
D651H	G85V	M1137V	N [‡]	Y1092H
D651N	G91R	M1210K	R74W;S945L [‡]	Y109C
D806G	G930E	M150K	R74W;V201M [‡] #	Y109H
D924N [#]	G970D [#]	M150R	R74W;V201M;D12	Y109N [#]
D979A	G970S	M152L	70N [‡] #	Y122C
D979V [#]	G970V	M152V [#]	R74W;V201M;L997F [‡]	Y1381H
D985H	H1054D*	M265R [#]	R751L [#]	Y161C
D985Y	H1079P	M348K	R75L	Y161D
D993A	H1085P	M394L	R75Q;L1065P [‡]	Y161S [#]
D993G	H1085R	M469V	R75Q;N1088D [‡]	Y301C
D993Y	H1375N	M498I	R75Q;S549N [‡]	Y517C
E1104K	H1375P [#]	M952I [#]	R792G [#]	Y563N*
E1104V	H139L	M952T [#]	R792Q	Y569C
E1126K	H139R	M961L	R810G	Y89C
E116K [#]	H146R		R851L	Y913C
			R933G [#]	Y913S
			S1045Y	Y919C

Tabella 4: Mutazzjonijiet CFTR identifikati li jirrispondu għal D-IVA/TEZ/VNZ ibbażati fuq data klinika u/jew *in vitro*

			S108F	
Hemm nies b'CF li għandhom żewġ mutazzjonijiet CFTR rari, mhux <i>F508del</i> mhux elenkati f' Tabella 4. Sakemm ma jkollhomx żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux proteina CFTR) (ara sezzjoni 4.1), jistgħu jirrispondu għat-trattament. F'dawn il-każijiet, Alyftrek jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jегħlbu r-riskji potenzjali u taht superviżjoni medika mill-qrib. Id-dijanjożi individwali tas-CF għandha tkun ibbażata fuq linji gwida dijanjostiċi u ġudizzju kliniku peress li teżisti varjabbiltà konsiderevoli fil-fenotip għal pazjenti li jhaddnu l-istess ġenotip. * Mutazzjonijiet sostnuti minn data klinika. † Mutazzjonijiet splice mhux kanoniċi fejn l-effikaċja hija estrapolata minn data klinika minn modulatori ta' CFTR oħra minhabba li dawn il-mutazzjonijiet mhumieqx soġġetti għal assaġġ FRT. ‡ Mutazzjonijiet kumplessi/komposti fejn allele waħda tal-ġene CFTR għandha bosta mutazzjonijiet; dawn jeżistu indipendentement mill-preżenza ta' mutazzjonijiet fuq l-alleli l-oħra. ¶ N1303K huwa estrapolat minn data klinika minn IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA u sostnut minn data tal-assaġġ tal-Epiteljali tal-Bronki Uman (HBE, <i>human bronchial epithelial</i>). # Il-mutazzjonijiet huma estrapolati minn data FRT b'monoterapija TEZ/IVA jew IVA li fiha rispons pożittiv huwa indikattiv ta' rispons kliniku. Mutazzjonijiet mhux annotati huma inklużi abbażi tal-assaġġ FRT b'D-IVA/TEZ/VNZ li fih rispons pożittiv huwa indikattiv ta' rispons kliniku.				

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-ġharaq

Fl-istudju 121-102 (persuni b'CF eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u CFTR li tbassar jew l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' CFTR jew proteina ta' CFTR li ma tittrasportax chloride u ma tirreagixxi għal modulatori oħra ta' CFTR (IVA u TEZ/IVA) *in vitro*), id-differenza fit-trattament ta' D-IVA/TEZ/VNZ meta mqabbla ma' IVA/TEZ/ELX għal bidla assoluta medja f'SwCl mil-linja bażi sal-ġimgħa 24 kienet -8.4 mmol/L (95% CI: -10.5, -6.3; $P < 0.0001$).

Fl-istudju 121-103 (persuni b'CF omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*, eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u jew mutazzjoni ta' funzjoni gating jew residwa, jew mill-inqas mutazzjoni waħda li tirreagixxi għal IVA/TEZ/ELX mingħajr mutazzjoni *F508del*), differenza fit-trattament ta' D-IVA/TEZ/VNZ meta mqabbla ma' IVA/TEZ/ELX għal bidla assoluta medja f'SwCl mil-linja bażi sal-ġimgħa 24 kienet -2.8 mmol/L (95% CI: -4.7, -0.9; $P = 0.0034$).

Fl-istudju 121-105, Grupp B1 (persuni b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena b'mill-inqas mutazzjoni waħda li tirreagixxi għal IVA/TEZ/ELX), il-bidla assoluta medja f'SwCl mil-linja bażi sal-ġimgħa 24 kienet -8.6 mmol /L (95% CI: -11.0, -6.3).

Effetti kardjovaskulari

Effetti fuq l-intervall tal-QT

F'esponimenti li jikkorrispondu sa 6 darbiet aktar minn dawq osservati bid-doża massima rakkomandata ta' VNZ, u doži sa 3 darbiet aktar mid-doži massimi rakkomandati ta' TEZ u D-IVA, l-intervall tal-QT/QTc f'individwi f'saħħithom ma gie mtawwal bl-ebda mod klinikament rilevanti.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'persuni b'CF li kellhom minn 12-il sena 'l fuq giet evalwata f'żewġ studji double-blind ta' fażi 3 kkontrollati b'IVA/TEZ/ELX fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (Studji 121-102 u 121-103). Il-profil farmakokinetiku, is-sigurtà, u l-effikaċja ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'persuni b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena huma appoġġjati b'evidenza minn studji ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'persuni b'CF ta' 12-il sena jew aktar (Studji 121-102 u 121-103) u data addizzjonali minn studju open-label, ta' fażi 3 (studju 121-105, Koorti B1).

Studji 121-102 u 121-103

L-istudju 121-102 kien studju ta' 52 ġimgha, double-blind, ikkontrollat b'IVA/TEZ/ELX, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali dwar persuni b'CF eterozigotiċi għal *F508del* u mutazzjoni *CFTR* li tbassar jew li ma jkun hemm l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' *CFTR* jew li jkun hemm proteina ta' *CFTR* li ma jitransportax chloride u ma tirreagixxi għal modulaturi ta' *CFTR* oħra (IVA u TEZ/IVA) *in vitro*. Total ta' 398 persuna b'CF li kellhom minn 12-il sena 'l fuq irċewew IVA/TEZ/ELX matul perjodu ta' prova ta' 4 ġimghat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu D-IVA/TEZ/VNZ jew IVA/TEZ/ELX matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha. L-età medja kienet ta' 30.8 sena (medda 12.2 sena, 71.6 sena; 14.3% kellhom inqas minn 18-il sena) u 41% kienu nisa u 59% kienu irġiel. Wara l-prova ta' 4 ġimghat, il-medja ppFEV₁ fil-linja bażi kienet 67.1 punt perċentwal (medda: 28.0, 108.6), il-medja tal-punteġġ CFQ-R RD fil-linja bażi kienet 84.4 (medda 22.2, 100), u l-SwCl medju fil-linja bażi kien 53.9 mmol/L (medda: 10.0 mmol/L, 113.5 mmol/L).

Studju 121-103 kien studju ta' 52 ġimgha double-blind, ikkontrollat b'IVA/TEZ/ELX, fejn il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali dwar persuni b'CF li kellhom wiehed mill-ġenotipi li ġejjin: omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*, eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u jew gating jew mutazzjoni ta' funzjoni residwa, jew mill-inqas mutazzjoni waħda li tirreagixxi għal IVA/TEZ/ELX mingħajr ebda mutazzjoni *F508del*. Total ta' 573 persuna b'CF li kellhom minn 12-il sena 'l fuq irċewew IVA/TEZ/ELX matul perjodu ta' prova ta' 4 ġimghat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali biex jirċievu D-IVA/TEZ/VNZ jew IVA/TEZ/ELX matul il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha. L-età medja kienet ta' 33.7 sena (medda 12.2 sena, 71.2 sena; 13.8% kellhom inqas minn 18-il sena) u 48.9% kienu nisa u 51.1% kienu irġiel. Wara l-prova ta' 4 ġimghat, il-medja ppFEV₁ fil-linja bażi kienet 66.8 punt perċentwal (medda: 36.4, 112.5), il-medja tal-punteġġ CFQ-R RD fil-linja bażi kienet 85.7 (medda 27.8, 100), u SwCl medju fil-linja bażi kien 42.8 mmol/L (medda: 10.0 mmol/L, 113.3 mmol/L).

Fiz-żewġ studji, il-punt aħhari primarju evalwa n-nuqqas ta' inferjorità fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-ppFEV₁ sal-ġimgha 24. Il-punt aħhari sekondarju ewlieni evalwa s-superjorità fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi f'SwCl sal-ġimgha 24.

Ara Tabella 5 għal sommarju tar-riżultati ewlenin tal-effikaċja għall-Istudji 121-102 u 121-103.

Tabella 5: Analizi tal-effikaċja mill-istudju 121-102 u mill-istudju 121-103					
Analizi*	Statistika	Studju 121-102		Studju 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
Primarju					
Linja bażi ppFEV ₁ (punti perċentwali)	Medja (SD)	67.0 (15.3)	67.2 (14.6)	67.2 (14.6)	66.4 (14.9)
Bidla assoluta fil- ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24	n	187	193	268	276
	Medja LS (SE)	0.5 (0.3)	0.3 (0.3)	0.2 (0.3)	0.0 (0.2)
	Differenza fil-medja LS, 95% CI	0.2 (-0.7, 1.1)		0.2 (-0.5, 0.9)	

Tabella 5: Analizi tal-effikaċja mill-istudju 121-102 u mill-istudju 121-103					
Analizi*	Statistika	Studju 121-102		Studju 121-103	
		D-IVA/TEZ/ VNZ N = 196	IVA/TEZ/ELX N = 202	D-IVA/TEZ/ VNZ N = 284	IVA/TEZ/ELX N = 289
(punti perċentwali)	Valur P (naħa waħda) għal Nuqqas ta’ Inferjorità [†]	< 0.0001		< 0.0001	
Sekondarju Ewlieni					
Linja baži SwCl (mmol/L)	Medja (SD)	53.6 (17.0)	54.3 (18.2)	43.4 (18.5)	42.1 (17.9)
Bidla assoluta f’SwCl mil-linja baži sa ġimġha 24 (mmol/L)	n	185	194	270	276
	Medja LS (SE)	-7.5 (0.8)	0.9 (0.8)	-5.1 (0.7)	-2.3 (0.7)
	Differenza fil-medja LS, 95% CI	-8.4 (-10.5, -6.3)		-2.8 (-4.7, -0.9)	
	Valur p (ta’ żewġ naħat)	< 0.0001		0.0034	
Sekondarju Ichor [§]					
Numru ta’ aggravamenti pulmonari sa ġimġha 52	Numru ta’ avvenimenti	67	90	86	79
	Rata tal-avveniment kull sena	0.32	0.42	0.29	0.26
	Differenza fir-rata, 95% CI	-0.10 (-0.24, 0.04)		0.03 (-0.07, 0.13)	
Bidla assoluta mil- linja baži fil- punteġġ CFQ-R RD sa ġimġha 24 (punti)	n	186	192	268	270
	Medja LS (SE)	0.5 (1.1)	-1.7 (1.0)	-1.2 (0.8)	-1.2 (0.8)
	Differenza fil-medja LS, 95% CI	2.3 (-0.6, 5.2)		-0.1 (-2.3, 2.1)	
ppFEV ₁ : il-linja baži f’perċentwal tal-Volum Espiratorju Sfurzat imbassar f’sekonda; CI: Intervall ta’ Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; CFQ-R RD: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika Rivedut (dominju respiratorju); SwCl: Chloride tal-Għaraq Nota: L-analiziġiet kienu bbażati fuq is-sett ta’ analiżi kompluta (FAS, full analysis set). FAS kien definit bħala l-individwi kollha lintgħażlu b’mod każwali li għandhom il-mutazzjoni tal-allele <i>CFTR</i> maħsuba u rċewew mill-inqas doża waħda tat-trattament tal-istudju. * Twestaq perġodu ta’ prova b’IVA/TEZ/ELX ta’ 4 ġimġhat biex tiġi stabbilita linja baži bit-trattament. † Il-marġni ta’ non-inferjorità speċifikata minn qabel kienet ta’ -3.0 punti perċentwali. § Mhux ikkontrollatgħall-multiplikazzjoni.					

Fl-Istudji 121-102 u 121-103, il-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-ppFEV₁ u l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq sa ġimgha 24 inżammu sa ġimgha 52.

Studju 121-105

Studju 121-105 kien studju open-label f'persuni b'CF b'mill-inqas mutazzjoni waħda li tirreagixxi għal IVA/TEZ/ELX. Grupp B1 evalwa s-sigurtà, it-tollerabilità u l-effikaċja ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'total ta' 78 persuna b'CF li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja ta' 9.1 snin (medda ta' 6.2 snin sa 12.0 sena), 43.6% nisa, 56.4% irġiel) matul perjodu ta' trattament ta' 24 ġimgha. F'Grupp B1, il-partecipanti kollha kienu qed jiehdu IVA/TEZ/ELX fil-linja bażi. Il-medja ta' ppFEV₁ fil-linja bażi b'IVA/TEZ/ELX kienet 99.7 punt perċentwal (medda: 29.3, 146.0), il-medja tal-punteġġ CFQ-R RD fil-linja bażi b'IVA/TEZ/ELX kienet 84.8 (medda 16.7, 100), u l-medja ta' SwCl fil-linja bażi, b'IVA/TEZ/ELX, kienet 40.4 mmol/L (medda: 11.5 mmol/L, 109.5 mmol/L).

Fl-istudju 121-105, Grupp B1, is-sigurtà u t-tollerabilità kienu l-punti aħħarin primarji. Il-punti aħħarin tal-effikaċja kienu jinkludu bidla assoluta fil-ppFEV₁, bidla assoluta f' SwCl, bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R, u numru ta' aggravamenti pulmonari (PEX, pulmonary exacerbations) sa ġimgha 24.

Ara Tabella 6 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 6: Analizi tal-effikaċja, studju 121-105 (Grupp B1)		
Analizi	Statistika	D-IVA/TEZ/VNZ N = 78
Effikaċja Sekondarja		
Linja bażi ppFEV ₁	Medja (SD)	99.7 (15.1)
Linja bażi SwCl	Medja (SD)	40.4 (20.9)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti perċentwali)	Medja LS (95% CI)	0.0 (-2.0, 1.9)
Bidla assoluta f' SwCl mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (mmol/L)	Medja LS (95% CI)	-8.6 (-11.0, -6.3)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-Dominju Respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)	Medja LS (95% CI)	3.9 (1.5, 6.3)
Numru ta' aggravamenti pulmonari sa ġimgħa 24	Rata tal-avveniment kull sena	0.15
CI: Intervall ta' Kunfidenza; ppFEV ₁ : perċentwal tal-Volum Espiratorju Sfurzat imbassar f' sekonda; SD: Devjazzjoni Standard; SE:CFQR-: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika Rivedut		

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' VNZ, TEZ u D-IVA hi simili bejn individwi adulti f' saħħithom u persuni b'CF. Wara l-bidu ta' dożaġġ ta' darba kuljum ta' D-IVA/TEZ/VNZ, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma jilhq u l-istat fiss fi żmien 20 jum għal VNZ, fi żmien 8 ijiem għal TEZ, u fi żmien 8 ijiem għal D-IVA.

Mal-ghoti tad-doża ta' D-IVA/TEZ/VNZ fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 6.09 għal VNZ, 1.92 għal TEZ u 1.74 għal D-IVA. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal D-IVA/TEZ/VNZ fl-istat fiss f' persuni b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f' Tabella 7.

Tabella 7: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) għal VNZ, TEZ u D-IVA fl-istat fiss f' persuni b'CF li għandhom 12-il sena u aktar			
Doża	Sustanza Attiva	C_{max} (mcg/mL)	AUC₀₋₂₄ siegħa (mcg-siegħa/mL)
D-IVA 250 mg /TEZ 100 mg /VNZ 20 mg	VNZ	0.812 (0.344)	18.6 (8.08)
	TEZ	6.77 (1.24)	89.5 (28.0)
	D-IVA	2.33 (0.637)	39.0 (15.3)
SD: Devjazzjoni Standard; C _{max} : konċentrazzjoni massima osservata; AUC ₀₋₂₄ siegħa: Erja Taht il-Konċentrazzjoni kontra l-kurva tal-hin fl-istat fiss.			

Assorbiment

VNZ, TEZ, u D-IVA jiġu assorbiti b'hin medjan (medda) għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 7.80 sigħat (3.70 sa 11.9 siegħa), 1.60 sigħat (1.40 sa 1.70 sigħat) u 3.7 sigħat (2.7 sa 11.4 siegħa), rispettivament.

L-esponiment ta' VNZ (AUC) jiżdied bejn wiehed u ieħor b'4 sa 6 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaħam meta mqabbel ma' kondizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' D-IVA jiżdied b' madwar 3 sa 4 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaħam meta mqabbel ma' kondizzjonijiet

fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett kliniku sinifikanti fuq l-esponiment ta' TEZ (ara sezzjoni 4.2).

Distribuzzjoni

VNZ u D-IVA jehlu b'> 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament mal-albumina u ma' alpha 1-acid glycoprotein. TEZ jehel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament mal-albumina.

Wara l-ghoti orali ta' D-IVA/TEZ/VNZ, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni medju (SD) ta' VNZ, TEZ u D-IVA kien 90.4 L (31.3), 123 L (43.2) u 157 L (47.3), rispettivament. VNZ, TEZ u D-IVA ma jgħux diviżi b'mod preferenzjali f'ċelluli tad-demm ħomor tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

VNZ jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. VNZ m'għandux metaboliti prinċipali li jiċċirkolaw.

TEZ jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. Wara l-ghoti 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 prinċipali ta' TEZ li jiċċirkolaw 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 minuri li jiċċirkola iehor, M3-TEZ, huwa fformat bil-glukuronidazzjoni diretta ta' TEZ.

D-IVA huwa primarjament metabolizzat minn CYP3A4/5 biex jifforma ż-żewġ metaboliti prinċipali li jiċċirkolaw, M1-D-IVA u M6-D-IVA. M1-D-IVA għandu madwar wieħed minn ħamsa tal-potenza ta' D-IVA u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6-D-IVA mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti orali ta' D-IVA/TEZ/VNZ, il-valuri ta' tneħħija apparenti medja (SD) ta' VNZ, TEZ u D-IVA kienu ta' 1.18 (0.455) L/sieġha, 0.937 (0.338) L/sieġha u 6.52 (2.77) L/sieġha, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' VNZ, TEZ u D-IVA wara l-ghoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' D-IVA/TEZ/VNZ huma ta' madwar 54.0 (10.1) sigħat, 92.4 (23.1) sigħat u 17.3 (2.67) sigħat, rispettivament. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-half-lives effettivi medji (SD) ta' VNZ, TEZ u D-IVA wara l-ghoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' D-IVA/TEZ/VNZ f'persuni b'CF huma ta' madwar 92.8 (30.2) sigħat, 22.5 (5.85) sigħat u 19.2 (8.71) sigħat, rispettivament.

Eliminazzjoni

Wara għoti orali ta' ¹⁴C-VNZ waħdu, il-maġġoranza tar-radjuattività (91.6%) giet eliminata fl-ippurgar, primarjament bhala metaboliti.

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

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku jindika li l-maġġoranza ta' ¹⁴C-D-IVA jitneħħa fl-ippurgar. Il-metaboliti ewlenin eliminati ta' D-IVA kienu M1-D-IVA u M6-D-IVA. L-eliminazzjoni ta' D-IVA fil-bnedmin hija mistennija li tkun simili għal dik ta' IVA, ibbażata fuq struttura simili (iżotopologu dewterat) u data mhux klinika.

Wara l-ġħoti orali ta' ^{14}C -IVA waħdu, il-maġġoranza ta' IVA (87.8%) ġiet eliminata fl-ippurġar wara konverżjoni metabolika. Kien hemm eliminazzjoni minima ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss ġiet irkuprata fl-awrina).

Indeboliment tal-fwied

D-IVA/TEZ/VNZ ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C). Wara doża waħda ta' D-IVA/TEZ/VNZ, individwi b'indeboliment moderat tal-fwied kellhom madwar 30% inqas esponimenti totali ta' VNZ, komparabbli mal-esponimenti totali ta' TEZ, u 20% inqas esponimenti totali ta' D-IVA meta mqabbla ma' individwi f'saħħithom mqabbla għad-demografija.

Indeboliment tal-kliewi

L-eliminazzjoni fl-awrina ta' VNZ, TEZ, u D-IVA hija negligibbli (ara Eliminazzjoni).

VNZ waħdu jew flimkien ma' TEZ u D-IVA ma ġiex studjat f'persuni b'CF b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR inqas minn 30 mL/min) jew f'persuni b'CF b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' VNZ kien simili f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi ($N = 126$; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min/1.73 m²) u indeboliment moderat tal-kliewi ($N = 2$; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' daww b'funzjoni normali tal-kliewi ($N = 580$; eGFR 90 mL/min/1.73 m² jew aktar).

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' TEZ kien simili f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi ($N = 172$; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min/1.73 m²) u indeboliment moderat tal-kliewi ($N = 8$; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' daww b'funzjoni normali tal-kliewi ($N = 637$; eGFR 90 mL/min/1.73 m² jew aktar).

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' D-IVA kien simili f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliewi ($N = 132$; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min/1.73 m²) u indeboliment moderat tal-kliewi ($N = 2$; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min/1.73 m²) meta mqabbel ma' daww b'funzjoni normali tal-kliewi ($N = 577$; eGFR 90 mL/min/1.73 m² jew aktar) (ara sezzjoni 4.2).

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' VNZ abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni fil-pazjenti bojod ($N = 664$) u mhux bojod ($N = 44$). Ir-razze li mhumiex bojod kienu jikkonsistu minn 9 Suwed jew Amerikani Afrikani, 7 Asjatiċi, 7 b'oriġini razzjali mħallta u 2 Indjani Amerikani jew Nattivi tal-Alaska, 2 b'oriġini etnika oħra, u 17 mhux miġbura.

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

Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' D-IVA f'pazjenti bojod ($n=670$) u mhux bojod ($n=41$) abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. Ir-razze li mhumiex bojod kienu jikkonsistu minn 18-il Iswed jew Afrikan Amerikan, 2 Asjatiċi, 3 b'oriġini razzjali mħallta, wieħed b'oriġini etnika oħra u 17 mhux miġbura.

Sess

Abbażi tal-analiżi PK tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti fl-esponimenti ta' VNZ (433 raġel mqabbla ma' 275 mara), TEZ, u D-IVA bejn irġiel u nisa.

Anzjani

Studji kliniċi ta' D-IVA/TEZ/VNZ kienu jinkludu 2 persuni b'CF li kellhom 65 sena jew aktar. Dan in-numru mhuwiex biżżejjed biex jiġi determinat jekk jirrispondux b'mod differenti minn żgħażaġh b'CF (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Persuni pedjatriċi b'CF minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena

L-esponimenti ta' VNZ, TEZ u D-IVA osservati fi studji ta' fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni huma ppreżentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 8. L-esponimenti ta' VNZ, TEZ, u D-IVA fl-età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena huma fil-medda osservata f'adulti b'CF.

Tabella 8: Medja (SD) tal-esponimenti ta' vanzacaftor, tezacaftor u deutivacaftor skont il-grupp tal-età						
Grupp tal-età	Piż	Doża	VNZ AUC₀₋₂₄ siegħa (mcg·siegħa/mL)	TEZ AUC₀₋₂₄ siegħa (mcg·siegħa/mL)	M1-TEZ AUC₀₋₂₄ siegħa, ss (µg·h/mL)	D-IVA AUC₀₋₂₄ siegħa (mcg·siegħa/mL)
6 sa < 12-il sena	< 40 kg (N = 70)	VNZ 12 mg qd/ TEZ 60 mg qd/ D-IVA 150 mg qd	13.0 (4.90)	69.1 (20.7)	163 (42.2)	30.2 (11.6)
	≥ 40 kg (N = 8)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	18.6 (7.49)	101 (33.7)	162 (51.5)	48.5 (18.7)
12 sa < 18-il sena	- (N = 66)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	15.8 (6.52)	93.0 (32.5)	149 (41.2)	37.1 (15.3)
≥ 18-il sena	- (N = 414)	VNZ 20 mg qd/ TEZ 100 mg qd/ D-IVA 250 mg qd	19.0 (8.22)	89.0 (27.2)	130 (35.2)	39.3 (15.3)
SD: Devjazzjoni Standard; AUC ₀₋₂₄ siegħa: Erja Taht il-Konċentrazzjoni kontra l-kurva tal-hin fl-istat fiss; qd: darba kuljum.						

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

Vanzacaftor

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

Fertilità u tqala

VNZ ma kienx teratoġeniku fil-firien b'10 mg/kg/jum u b'40 mg/kg/jum fil-fniek (madwar 30 u 22 darba, rispettivament, l-MRHD abbażi tal-AUCs ta' VNZ).

VNZ ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embriju fil-firien b'dożi orali sa 12.5 mg/kg/jum fl-irġiel u 10 mg/kg/jum għan-nisa (madwar 19-il darba għall-irġiel u 30 darba għan-nisa, l-MRHD abbażi tal-AUC ta' vanzacaftor). It-trasferiment mill-plaċenta ta' VNZ kien osservat f'firien tqal.

Tezacaftor

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, 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 fiż-żagħżagħ fil-firien esposti matul il-jum ta' wara t-twelid 7 sa 35 (PND, *postnatal day* 7-35) urew mortalità u moribundità, anke f'dożi baxxi. Is-sejbiet kienu relatati mad-doża u ġeneralment aktar severi meta d-dożaġġ ta' tezacaftor inbeda aktar kmieni fil-perjodu ta' wara t-twelid. L-esponiment fil-firien minn PND 21-49 ma wrietx tossiċità fl-ogħla doża li kienet madwar darbtejn l-esponiment maħsub għall-bniedem. Tezacaftor u l-metabolit tiegħu, M1-TEZ, huma substrati għal P-glycoprotein. Livelli aktar baxxi tal-moħħ ta' attività ta' P-glycoprotein fil-firien iżgħar irriżultaw f'livelli ogħla tal-moħħ ta' tezacaftor u M1-TEZ. Dawn is-sejbiet x'aktarx mhumieq rilevanti għall-popolazzjoni pedjatrika indikata ta' 6 snin 'il fuq, li għalihom il-livelli ta' espressjoni ta' P-glycoprotein huma ekwivalenti għal livelli osservati fl-adulti.

Fertilità u tqala

TEZ ma kellu l-ebda effett fuq il-fertilità u l-izvilupp bikri tal-embriju fil-firien b'dożi orali sa 200 mg/kg/jum fl-irġiel u 100 mg/kg/jum għan-nisa (madwar 3 darbiet għall-irġiel u 3 darbiet għan-nisa, l-MRHD abbażi tal-AUC ta' tezacaftor).

Deutivacaftor

D-IVA huwa isotopologu dewterat ta' IVA, b'pont bejn il-profilu tat-tossiċità tagħhom stabbilit permezz ta' studju dwar it-tossiċità fil-firien ta' 13-il ġimgħa. Ma sar l-ebda studju addizzjonali dwar it-tossiċità għal D-IVA, peress li d-data dwar it-tossiċità minn studji IVA hija kkunsidrata biżżejjed biex turi l-profil ta' tossiċità ta' D-IVA.

Fir-rigward ta' IVA, tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u potenzjal ta' kanċer ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala (IVA)

In-NOAEL (no-observed-adverse-effect level) għas-sejbiet tal-fertilità kien ta' 100 mg/kg/jum (8 darbiet l-MRHD abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien irġiel u 100 mg/kg/jum (5 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-vijabbiltà u l-izvilupp fil-frieħ jipprovdi livell ta' esponiment ta' madwar 5 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fl-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' IVA kien osservat f'firien u fniek tqal.

Animali żgħar

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża minn jum 7 wara t-twelid sa jum 35 b'livelli tad-doża ta' IVA ta' 10 mg/kg/jum u aktar (0.3 darba tal-MRHD abbażi tal-esponiment sistematiku għal IVA u l-metaboliti tiegħu). Din is-sejba ma ġietx osservata f'feti li twieldu minn firien nisa li ġew ittrattati b'IVA f'jiem 7 sa 17 tat-tqala, fi frieħ tal-firien li ġew esposti għal IVA sa ċertu punt permezz tal-ħalib li xorbu sa jum 20 wara t-twelid, f'firien li kellhom 7 ġimgħat, jew fi klieb li kellhom minn 3.5 sa 5 xhur ittrattat b'IVA. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

Studji dwar tossiċità minn dożi ripetuti kkombinati f'firien li jinvolvu l-ġhoti flimkien ta' VNZ, TEZ u D-IVA biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' tossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi, ma pproduċew l-ebda tossiċità jew interazzjoni mhux mistennija.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

Kisja tar-rita tal-pillola

Carmines (E120)
Brilliant Blue FCF aluminium lake (E133)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Hypromellose (E464)
Iron oxide aħmar (E172)
Talc (E553b)
Titanium dioxide (E171)

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

Daqsijiet tal-pakketti

Deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/vanzacaftor 10 mg pilloli miksija b'rita

Daqs tal-pakkett Alyftrek ta' 56 pillola (4 fojls tal-folja, kull waħda b'14-il pillola)

Deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg pilloli miksija b'rita

Daqs tal-pakkett Alyftrek ta' 84 pillola (4 fojls tal-folja, kull waħda b'21 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 (I-Irlanda) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

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

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS 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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
L-Irlanda ta' Fuq
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 mnizzla 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 tat-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).

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-effikaċja wara l-awtorizzazzjoni (PAES) (VX24-121-107): Sabiex l-effikaċja u s-sigurtà ta' deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor ikomplu jiġu kkaratterizzati fit-trattament tal-fibrozi ċistika f'persuni bl-età ta' 6 snin u aktar li għandhom mill-inqas mutazzjoni waħda ta' Klassi I fil-gene regolatur tal-konduttanza transmembrana tal-fibrozi ċistika (CFTR), inklużi persuni li għandhom żewġ mutazzjonijiet mhux <i>F508del</i> (eż. <i>N1303K</i> , splice mhux kanoniċi, u mutazzjonijiet appoġġjati minn <i>data</i> FRT), il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju mhux intervenzjonali bbażat fuq <i>data</i> minn reġistru tal-pazjenti, skont il-protokoll maqbul.	CSR finali f'Diċembru 2030

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' deutivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor, u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 10 mg vanzacaftor.

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

Ibla' l-pilloli shaħ.

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

Hu żewġ pilloli darba kuljum

Iftaħ

Dahhal 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 (I-Irlanda) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/25/1943/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne.
Tli.
Erb.
Ham.
Gim.
Sib.
Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' deutivacaftor, 20 mg ta' tezacaftor, u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 4 mg ta' vanzacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Ibla' l-pilloli shaħ.

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

Hu tliet pilloli darba kuljum

Iftaħ

Dahhal 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 (I-Irlanda) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/25/1943/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

FOJL TAL-FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne.
Tli.
Erb.
Ham.
Gim.
Sib.
Had.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita
Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita
deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

▼ 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 giet 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Alyftrek u għalxiex jintuza

Alyftrek huwa pillola li fiha tliet sustanzi attivi: deutivacaftor, tezacaftor, u vanzacaftor.

Alyftrek huwa għal persuni minn 6 snin 'l fuq li għandhom CF b'mill-inqas mutazzjoni waħda fil-gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, regolatur tal-konduttanza transmembrana tal-fibrozi ċistika*) li tirrispondi għal Alyftrek. Il-fibrozi ċistika (CF, cystic fibrosis) hija kondizzjoni li tintiret li fiha l-pulmun u s-sistema diġestiva jistgħu jinstaddu b'mukus oħxon u jwahhal. Alyftrek huwa maħsub bħala trattament fit-tul.

Alyftrek jaħdem fuq proteina li tissejjaħ CFTR. Il-proteina tkun bil-ħsara f'xi persuni b'CF, jekk ikollhom mutazzjoni fil-gene CFTR. Vanzacaftor u tezacaftor iżidu l-ammont ta' proteina CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula, filwaqt li deutivacaftor jikkawża li l-proteina taħdem aħjar.

Alyftrek 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 fil-piż.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Alyftrek

Tihux Alyftrek

- Jekk inti allergiku għal deutivacaftor, tezacaftor, vanzacaftor jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **Hsara fil-fwied u deterjorament tal-funzjoni tal-fwied f'persuni b'mard tal-fwied u minghajru ġew osservati** f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, medicina li għandha l-istess ingredjenti jew simili bħal Alyftrek. Id-deterjorament tal-funzjoni tal-fwied jista' jkun serju u jista' jeħtieġ trapjant.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-fwied**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.

It-tabib tiegħek se jagħmel xi **testijiet tad-demmi biex jiċċekkja l-fwied tiegħek** qabel u waqt it-trattament b'Alyftrek, speċjalment jekk it-testijiet tad-demmi tiegħek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmi huma komuni f'pazjenti b'CF, u dawk li qed jieħdu Alyftrek.

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

- Ġew irrappurtati d-dipressjoni u l-ansjetà f'pazjenti waqt li kienu qed jieħdu Alyftrek. Tibdil fl-imġiba u disturbi tal-irqad ġew irrappurtati f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, medicina li fiha l-istess sustanzi jew sustanzi simili għal ta' Alyftrek. **Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti (jew xi hadd li qed jieħdu din il-medicina) għandek wiehed mis-sintomi li ġejjin li jistgħu jkunu sinjali ta' dipressjoni jew disturbi psikjatriċi oħrajn:** burdata mdejqa jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali jew ħsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek, diffikultà biex torqod, u/jew imġiba mhux normali (ara sezzjoni 4).
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.
- **Jekk għandek żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I** (mutazzjonijiet magħrufa li ma jagħmlux proteina CFTR), m'għandekx tiegħu Alyftrek, peress li m'intix mistenni li tirrispondi għal din il-medicina.
- **Kellem lit-tabib tiegħek qabel tibda t-trattament b'Alyftrek jekk irċivejt trapjant ta' organu.**
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk hadt prodott iehor flimkien ma' tezacaftor jew ivacaftor qabel u waqaft b'mod temporanju jew permanenti minhabba effetti sekondarji.** It-tabib tiegħek jista' jkun irid jarak aktar spiss.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kontraċezzjoni ormonali** (kontroll tat-twelid) – pereżempju, nisa li qed jużaw il-pillola kontraċettiva. Dan jista' jfisser li jkollok probabbiltà akbar li tiżviluppa raxx waqt li qed tiegħu Alyftrek. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa raxx waqt li qed tiegħu Alyftrek.
- **It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-għajnejn** qabel u matul it-trattament b'Alyftrek. Lenti tal-għajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista seħħet f'xi tfal u adolexxenti li rċiew ivacaftor li huwa simili għal deutivacaftor, waħda mis-sustanzi attivi f'Alyftrek.

Tfal taħt l-età ta' 6 snin

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 6 snin għaliex mhux magħruf jekk Alyftrek hux sigur u effettiv f'dan il-grupp tal-età.

Mediċini oħra u Alyftrek

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Alyftrek jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini

mnizzla hawn taht. It-tabib tieghek jista' jibdel id-doża ta' wahda minn dawn il-mediċini jekk tiehu kwalunkwe wahda minn dawn.

- **Mediċini antifungali** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole u voriconazole.
- **Mediċini antibijotiċi** (użati għat-trattament ta' infezzjonijiet batterjali). Dawn jinkludu clarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin u telithromycin.
- **Mediċini kontra l-epilessija** (użati għat-trattament 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 għat-trattament ta' xi kondizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.
- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demm** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demm). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride u glipizide.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pressure tad-demm**. Dawn jinkludu verapamil.

Alyftrek ma' ikel u xorb

Evita ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt it-trattament għax dawn jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Alyftrek billi jżidu l-ammont ta' Alyftrek f'ġismek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, **itlob il-parir tat-tabib tieghek** qabel tiehu din il-mediċina.

- **Tqala:** It-tabib tieghek ser jgħinek tiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tieghek.
- **Treddigh:** Tezacafator instab fi trabi li jreddgħu. M'hemmx tagħrif biżżejjed biex jiġi ddeterminat jekk vanzacafator jew deutivacaftor jgħaddix fil-ħalib tas-sider; madankollu, ivacaftor instab fi trabi li jreddgħu. It-tabib tieghek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tieghek, u l-benefiċċju tat-trattament għalik sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew twaqqaf it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Alyftrek jista' jġieghlek thossok sturdut. Jekk thossok sturdut, issuqx, tużax roti jew magni hlief jekk m'intix affettwat.

Alyftrek fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Alyftrek

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Il-pilloli ta' Alyftrek jiġu f'żewġ qawwiet differenti. It-tabib tieghek se jiddetermina d-doża korretta għalik.

Id-doża rakkomandata għal persuni li għandhom 6 snin jew aktar:

Piż	Doża kuljum	Qawwa tal-pillola
Inqas minn 40 kg	Tliet pilloli b'forma tonda , darba kuljum	deutivacaftor 50 mg/tezacaftor 20 mg/vanzacaftor 4 mg
40 kg jew aktar	Żewġ pilloli b'forma ta' kapsula , darba kuljum	deutivacaftor 125 mg/tezacaftor 50 mg/ vanzacaftor 10 mg

Hu l-pilloli ta' Alyftrek ma' ikel li fih ix-xaħam. Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam hu:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ, jogurt, ċikkulata
- Laħmijiet, ħut żejtni
- Avokado, ħummus, prodotti bbażati fuq is-sojja (tofu)
- Ġewż, bars/drinks nutizzjonali li jkun fihom ix-xaħam

Evita ikel u xorb li jkun fihom il-grapefruit waqt li tkun qed tieħu Alyftrek. Ara Alyftrek ma' ikel u xorb f'sezzjoni 2 għal aktar dettalji.

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

Hu d-doża kemm jista' jkun fl-istess ħin kuljum. Il-pilloli qegħdin għall-użu orali.

Inti trid tkompli tuża l-mediċini l-oħra kollha li tuża, ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Jekk għandek problemi moderati tal-fwied, din il-mediċina mhix rakkomandata iżda t-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk huwiex xieraq għalik li tieħu din il-mediċina.

Jekk għandek problemi severi tal-fwied, m'għandekx tieħu din il-mediċina. Ara wkoll *Twissijiet u prekawzjonijiet* f'sezzjoni 2.

Jekk tieħu Alyftrek aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tieħu Alyftrek

Jekk tinsa doża, ikkalkula kemm għadda ħin mid-doża li qbiżt.

- **Jekk għaddew inqas minn 6 sigħat** mid-doża li qbiżt, hu l-pilloli li tkun insejt tieħu kemm jista' jkun malajr. Imbagħad kompli bl-iskeda tas-soltu.
- **Jekk għaddew aktar minn 6 sigħat** mid-doża maqbuża, aqbez id-doża li tkun insejt, u kompli bl-iskeda oriġinali l-għada.

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

Jekk tieqaf tieħu Alyftrek

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek bżonn iddum tieħu Alyftrek. Hu importanti li tieħu din il-mediċina regolari. Tagħmilx tibdil ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmi huma komuni f'persuni b'CF, u dawk li qed jieħdu Alyftrek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi fil-fwied:

- Uġiġh 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

Dipressjoni. Sinjali ta' din jinkludu burdata mdejqa jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali.

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

Effetti sekondarji ohra

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' stress fuq il-fwied)
- Uġiġħ ta' ras
- Dijarea
- Uġiġħ fiż-żaqq (addominali)
- Imnieher imblokkat (kongestjoni fl-imnieher)
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (l-imnieher u l-germuża)
- Influenza
- Ħmura jew uġiġħ fil-gerżuma (uġiġħ orofaringeali)
- Sturdament
- Batterji fil-bżieq

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Dipressjoni
- Raxx
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta' kollass tal-muskoli) osservata fit-testijiet tad-demmm
- Ansjetà
- Imnieher inixxi (rinite)
- Uġiġħ fil-widnejn
- Skonfort fil-widnejn
- Ħmura fil-gerżuma (eritema fil-faringi)
- Tisfir jew žanżin fil-widnejn (tinnitus)
- Żieda fil-fluss tad-demmm lejn it-tanbur tal-widna li jista' jikkawża ħmura u infjammazzjoni (iperemija tal-membrana tat-tanbur tal-widna)
- Problemi fin-nervituri fuq ġewwa tal-widna li jistgħu jaffettwaw is-smiġħ u l-bilanċ (disturb vestibolari)
- Problemi tas-sinus (kongestjoni tas-sinus)
- Dardir (Thossok imqalla')
- Ġhoqod fis-sider (massa fis-sider)

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

- Infjammazzjoni tas-sider
- Widna mblukkata (kongestjoni fil-widnejn)
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel (ġinekomastja)
- Problemi bil-beżżula
- Uġiġħ fil-beżżula

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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 Alyftrek

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ta' fażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Alyftrek

- Is-sustanzi attivi huma deutivacaftor, tezacaftor u vanzacaftor.

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' deutivacaftor, 20 mg ta' tezacaftor u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 4 mg ta' vanzacaftor.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 125 mg ta' deutivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u vanzacaftor calcium dihydrate ekwivalenti għal 10 mg ta' vanzacaftor.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola: croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), hypromellose acetate succinate, magnesium stearate (E470b), microcrystalline cellulose (E460(i)) u sodium laurilsulfate (E487).
- Kisja tar-rita tal-pillola: Carmine (E120), Brilliant Blue FCF aluminum lake (E133), hydroxypropyl cellulose (E463), hypromellose (E464), iron oxide red (E172), talc (E553b) u titanium dioxide (E171).

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

Kif jidher Alyftrek u l-kontenut tal-pakkett

Alyftrek 50 mg/20 mg/4 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli vjola, b'forma tonda mnaqqxa b'“V4” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Alyftrek 125 mg/50 mg/10 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli vjola, b'forma ta' kapsula mnaqqxa b'“V10” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (I-Irlanda) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
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
L-Irlanda ta' Fuq
BT63 5UA
United Kingdom

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

Vertex Pharmaceuticals (I-Irlanda) Limited
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Τηλ/Пuh:
+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-aħħar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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