

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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

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

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-pilloli ta' Kaftrio huma indikati f'kors ikkombinat ma' ivacaftor għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti li għandhom 6 snin u aktar u li għandhom mill-inqas mutazzjoni waħda mhux ta' Klassi I fil-gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaftrio għandu jiġi preskritt biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettaq biex jikkonferma l-preżenza ta' mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tirrispondi abbażi ta' *data* klinika u/jew *in vitro* (bl-użu ta' assaġġ tal-ġenotip) (ara sezzjoni 5.1). Kaftrio għandu jintuża biss f'pazjenti b'dijanjosji ta' CF. Dijanjosi ta' CF għandha ssir abbażi ta' linji gwida dijanjostiċi u ġudizzju kliniku.

Hemm numru limitat ta' pazjenti li għandhom mutazzjonijiet mhux elenkati f'Tabella 5 li jistgħu jirrispondu għal Kaftrio. F'dawn il-każijiet, Kaftrio jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali u taħt superviżjoni medika mill-qrib. Dan jeskludi pazjenti b'żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux il-proteina *CFTR*) minhabba li dawn mhumiex mistennija li jirrispondu għal terapija tal-modulatur (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Il-monitoraġġ tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jinbda 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 transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

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

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għal pazjenti li għandhom minn 6 snin 'il fuq			
Età	Piż	Doża ta' filghodu	Doża ta' filghaxija
6 sa < 12-il sena	< 30 kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg
6 sa < 12-il sena	≥ 30 kg	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg
12-il sena u aktar	-	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg

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

Meta wiehded jinsa jieħu doża

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

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat:

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

JEW

- mid-doża maqbuża ta' filghaxija, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu.

Id-doża ta' filghodu u ta' filghaxija m'għandhomx jittiehdu fl-istess ħin.

M'għandhiex tittiehed 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 2 (ara sezzjoni 4.4 u u 4.5).

Tabella 2: Skeda tad-dożaġġ għall-użu fl-istess ħin ta' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A			
Età	Piż	Inibituri Moderati ta' CYP3A	Inibituri Qawwija ta' CYP3A
6 sa < 12-il sena	< 30 kg	Alternatva kuljum: • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg fil-jum ta' wara L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filghaxija.	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wiehded u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.

			L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filgħaxija.
6 sa < 12-il sena	≥ 30 kg	Alternatva kuljum: • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum ta' wara L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filgħaxija.	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filgħaxija.
12-il sena u aktar	-	Alternatva kuljum: • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum ta' wara L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filgħaxija.	Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' pilloli ta' ivacaftor filgħaxija.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rrakkomandat 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 rrakkomandat. 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 3).

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 rrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) (ara Tabella 3) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar b'indeboliment tal-fwied				
Età	Piż	Hafif (Child-Pugh Klassi A)	Moderat (Child-Pugh Klassi B)	Sever (Child-Pugh Klassi C)
6 sa < 12-il sena	< 30 kg	L-ebda aġġustament fid-doża	L-użu mhuwiex rakkomandat. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsqa, kif ġej. - Jum 1: żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg filgħodu - Jum 2: pillola waħda ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg filgħodu Kompli alterna d-dożaġġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan. Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' ivacaftor m'għandhiex tittiehed.	M'għandux jintuża

6 sa < 12- il sena	≥ 30 kg	L-ebda aġġustament fid-doża	L-użu mhuwiex rakkomandat. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsa, kif ġej. • Jum 1: żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg filgħodu • Jum 2: pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg filgħodu Kompli alterna d-dożaġġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan. Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' ivacaftor m'għandhiex tittiehed.	M'għandux jintuża
--------------------------	--------------	-----------------------------	---	-------------------

12-il sena u aktar	-	L-ebda aġġustament fid-doża	L-użu mhuwiex rakkomandat. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqa, kif ġej. • Jum 1: żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg filgħodu • Jum 2: pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg filgħodu Kompli alterna d-dożaġġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan. Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' ivacaftor m'għandhiex tittiehed.	M'għandux jintuża
--------------------	---	-----------------------------	--	-------------------

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 (IVA) fit-tfal li jkollhom inqas minn 2 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

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.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żidiet fit-transaminases u ħsara epatika

Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant fl-ewwel 6 xhur tat-trattament f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel jew mingħajru. Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF. Fi studji kliniċi, transaminases għoljin kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'xi pazjenti kkurati b'Kaftrio flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbla mal-plaċebo. F'pazjenti li kienu qed jiehdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, dawn l-elevazzjonijiet xi drabi kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina totali fl-istess hin. Evalwazzjonijiet ta' transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel tinbeda l-kura, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara (ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti bi storja medika ta' mard tal-fwied u transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat.

F'każ li pazjent jiżviluppa sinjali kliniċi jew sintomi ta' ħsara fil-fwied, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandhom jitkejlu minnufih it-transaminases fis-seru u l-bilirubina totali. Fil-każ ta' ALT jew AST ta' $>5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' $>3 \times$ ULN b'bilirubina totali ta' $>2 \times$ ULN, waqqaf id-dożaġġ. Immonitorja t-testijiet tal-laboratorju mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li s-sinjali kliniċi jew is-sintomi jkunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati. Pazjenti li jerggħu jibdwu it-trattament wara t-twaqqif tiegħu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

F'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel, IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA għandhom jintużaw b'attenzjoni, u biss jekk il-benefiċċji huma mistennija li jegħlbu r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

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

Depressjoni

Depressjoni (inklużi ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju) ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX, li ġeneralment isseħħ fi żmien tliet xhur mill-bidu tat-trattament u f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġie rappurtat titjib fis-sintomi wara tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament. Il-pazjenti (u dawk li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija dwar il-htieġa li jimmonitorjaw għal burdata depressa, ħsibijiet suwiċidali, bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba, ansjetà, jew nuqqas ta' rqaq u li jfittxu parir mediku immedjatament jekk dawn is-sintomi jkunu preżenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi tfal żgħar (bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin) ittrattati b'IVA/TEZ/ELX ġew irrappurtati bidliet fl-imġiba, li seħħew ġeneralment fi żmien l-ewwel xahrejn mill-bidu tat-trattament. F'xi każijiet, ġie rrappurtat titjib tas-sintomi wara t-twaqqif tat-trattament.

Indeboliment tal-kliewi

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

Mutazzjonijiet li x'aktarx ma jirrispondux għal terapija tal-modulatur

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

Studji kliniċi li jikkumparaw IVA/TEZ/ELX ma' TEZ/IVA jew IVA

Ma twettaq l-ebda studju kliniku li jikkumpara b'mod dirett IVA/TEZ/ELX ma' TEZ/IVA jew IVA f'pazjenti li m'għandhomx varjanti ta' *F508del*.

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Avvenimenti ta' raxx

Avvenimenti ta' raxx tipikament isehhu matul l-ewwel xahar tat-terapija. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità hafifa sa moderata, u f'każijiet rari, ir-raxx kien assoċjat ma' sintomi addizzjonali bħal deni jew nefha tal-wiċċ. Fil-maġġoranza tal-każijiet, l-għoti ta' IVA/TEZ/ELX tkompla u r-raxx għadda mingħajr trattament. It-tfal għandhom rata ta' inċidenza oghla meta mqabbla mal-adulti. L-inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx kienet ukoll oghla fin-nisa meta mqabbla mal-irġiel, partikolarment f'nisa li kienu qed jiehdu kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.8). Ma jistax jiġi eskluż rwol ta' kontraċettivi ormonali fl-okkorrenza ta' raxx. Għal pazjenti li jkunu qed jiehdu kontraċettivi ormonali u li jiżviluppaw raxx, għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA u kontraċettivi ormonali. Wara li jgħaddi r-raxx, għandu jiġi kkunsidrat jekk it-tkomplija ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mingħajr kontraċettivi ormonali hijiex adattata. Jekk ma jergax jitfaċċa raxx, jista' jiġi kkunsidrat il-bidu mill-ġdid tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.8).

Anzjani

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Katarretti

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

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

Indutturi ta' CYP3A

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

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

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

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin

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

Ciprofloxacin

ELX/TEZ/IVA ma giex evalwat għal użu fl-istess hin ma' ciprofloxacin. Madankollu, ciprofloxacin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' TEZ jew IVA, u mhuwiex mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' ELX. B'hekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża matul għoti fl-istess hin ta' IVA/TEZ/ELX ma' ciprofloxacin.

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li ELX huwa substrat għat-trasportaturi efflux P-gp u l-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein) iżda mhuwiex substrat għal OATP1B1 jew OATP1B3. L-esponiment għal ELX mhuwiex mistenni li jigi 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 jigi eliminat intatt.

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

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

Prodotti mediċinali affettwati minn ELX, TEZ u/jew IVA

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

ELX u M23-ELX jinibixxu t-tehid ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA żiedu l-AUC ta' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, b'1.2 darbiet. L-ghoti flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jista' jżid l-esponimenti tal-prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn it-trasportaturi, bħal statins, glyburide, nateglinide u repaglinide. Meta jintuża fl-istess hin 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 ELX u M23-ELX.

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

Kontraċettivi ormonali

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' ELX, TEZ, jew IVA f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, hu preferibbli li ma jintużax IVA/TEZ/ELX waqt it-tqala.

Treddigh

Data limitata turi li ELX, TEZ, u IVA jiġu eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem u ġew kwantifikati fil-plażma ta' trabi tat-twelid/tfal żgħar qegħdin jiġu mreddghin min-nisa li ħadu it-trattament. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' IVA/TEZ/ELX fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'IVA/TEZ/ELX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kellhom pazjenti ta' 12-il sena jew aktar li rċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kienu wġiġh ta' ras (17.3%), dijarea (12.9%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (11.9%) u żieda fl-aminotransferase (10.9%).

Reazzjonijiet avversi serji ta' raxx esperjenzati minn pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar kienu rrapportati f'1.5% tal-pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, TEZ/IVA flimkien ma' IVA, u l-monoterapija b'IVA. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$) u rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet Avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju , Nażofaringite	komuni ħafna
	Rinite [*] , Influenza [*]	komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija [*]	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni, Bidliet fl-imġiba	mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras [*] , Sturdament [*]	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Uġiġħ fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Uġiġħ orofaringeali, Kongestjoni nażali [*]	komuni ħafna
	Rinorrea [*] , Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali [*]	komuni
	Tharhir [*]	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea [*] , Uġiġħ addominali [*]	komuni ħafna
	Nawsja, Uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq [*] , Gass [*]	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żidiet fil-livell tat-transaminase	komuni ħafna
	Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase [*]	komuni ħafna
	Żieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase [*]	komuni ħafna
	Ħsara fil-fwied [†] , Żieda tal-bilirubina totali [†]	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx [*]	komuni ħafna
	Akne [*] , Prurite [*]	komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni tas-sider, Ginekomastija, Disturb fil-beżżula, Uġiġħ fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum, Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina fid-demm [*]	komuni ħafna
	Żieda fil-pressjoni tad-demm [*]	mhux komuni

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

[†] Ħsara fil-fwied (żieda fl-ALT u l-AST u l-bilirubina totali) irrappurtata mid-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

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

- Studju ta' 4 ġimghat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv f'107 pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar (studju 445-103).
- Studju open-label dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 192 ġimgha (studju 445-105) f'506 pazjenti li għaddew mill-istudji 445-102 u 445-103.
- Studju li dam 8 ġimghat fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv fi 258 pazjent li għandhom 12-il sena jew aktar (studju 445-104).
- Studju ta' 24 ġimgha, open-label (studju 445-106) f'66 pazjent li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.
- Studju ta' 24 ġimgha, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo (studju 445-116) f'121 pazjent li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.
- Studju open-label maqsum f'żewġ partijiet (parti A u parti B) dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 192 ġimgha (studju 445-107) f'64 pazjent li għandhom 6 snin jew aktar li mxew mill-istudju 445-106.
- Studju ta' 24 ġimgha open-label (studju 445-111) f'75 pazjent li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin.
- Studju ta' 24 ġimgha, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo (studju 445-124) fi 307 pazjenti li għandhom 6 snin u aktar.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żidiet fil-livell tat-transaminases

Fi studju 445-102, l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8 , >5 , jew $>3 \times 1\text{-ULN}$ 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' żidiet fil-livell ta' transaminases kienet 10.9% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 4.0% f'pazjenti kkurati bi placebo.

Waqf l-istudji open-label, xi pazjenti waqqfu t-trattament minhabba transaminases għoljin. Ġew irrappurtati każijiet ta' twaqqif tat-trattament wara t-tqeghid fis-suq minhabba żieda fil-livelli tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti ta' raxx

Studji fuq pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX li għandhom 'il fuq minn 12-il sena wrew inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx (eż. raxx, raxx bil-ħakk) ta' 10.9% (studju 445-102) meta mqabbla ma' 6.5% f'pazjenti kkurati bi placebo. Il-popolazzjoni pedjatrika wriet rata ta' inċidenza oghla (ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika għal iktar dettalji). 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).

B'mod ġenerali, avvenimenti ta' raxx tipikament isehhu matul l-ewwel xahar tat-terapija. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata, u f'każijiet rari, ir-raxx kien assoċjat ma' sintomi addizzjonali bħal deni jew nefha tal-wieċ. Fil-maġġoranza tal-każijiet, l-għoti ta' IVA/TEZ/ELX tkompla u r-raxx għadda mingħajr trattament.

Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina

Fi studju 445-102, l-inċidenza tal-phosphokinase fil-kreatinina massimu ta' $>5 \times 1\text{-ULN}$ 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.

Żieda fil-pressure tad-demem

Fi studju 445-102, iż-żieda massima mil-linja bażi fil-pressure tad-demem sistolika u diastolika 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 diastolika) u 0.9 mmHg u 0.5 mmHg, rispettivament għal pazjenti kkurati bi placebo (linja bażi: 114 mmHg sistolika u 70 mmHg diastolika).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fi studji 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111, u 445-124 u kienet evalwata f'272 pazjent li kellhom età ta' bejn sentejn u inqas minn 18-il sena. Il-profil tas-sigurtà hu generalment konsistenti fost pazjenti pedjatriki u adulti.

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

Matul l-istudju 445-111 f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) >8, >5, u >3 × ULN kienet 1.3%, 2.7%, u 8.0%, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'IVA/TEZ/ELX ma kellu żieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 × ULN assoċjata ma' żieda fil-livell tal-bilirubina totali ta' >2 × ULN jew waqqaf it-trattament minhabba żidiet fil-livell tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

Filwaqt li studji fuq pazjenti 'l fuq minn 12-il sena wrew rata ta' inċidenza ta' 10.9% (studju 445-102), pazjenti bejn 6 u 11-il sena kellhom rata ta' inċidenza ta' 24.2% (studju 445-106). Matul l-istudju 445-111 f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, 15-il (20.0%) individwu kellhom mill-inqas avveniment wiehed ta' raxx, 4 (9.8%) nisa u 11 (32.4%) irġiel.

Opaċità tal-lenti

Pazjent wiehed kellu avveniment avvers ta' opaċità tal-lenti

Bidliet fl-imġiba

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' bidliet fl-imġiba ġew irrappurtati fi tfal żgħir bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

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

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-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

L-effett ikkombinat ta' ELX, TEZ u IVA huwa żieda fil-kwantità u l-funzjoni tas-CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula, li tirriżulta f'żieda fl-attività tas-CFTR kif imkejla mit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR.

Assaġġ tat-Trasport ta' Chloride medjat mis-CFTR fiċ-ċelluli tat-Tirojde tal-Firien Fischer (FRT, Fischer Rat Thyroid) li jesprimu CFTR b'mutazzjoni

Ir-rispons tat-trasport ta' chloride tal-proteina CFTR b'mutazzjoni għal IVA/TEZ/ELX ġie ddeterminat fi studji tal-elettrofizjoloġija bl-Ussing chamber bl-użu ta' pannell ta' linji taċ-ċelluli FRT transfettati b'mutazzjonijiet CFTR individwali. IVA/TEZ/ELX żiedu t-trasport ta' chloride f'ċelluli FRT li jesprimu ċerti mutazzjonijiet CFTR.

Il-limitu tar-rispons tat-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR *in vitro* ġie definit bħala żieda netta ta' mill-inqas 10% tan-normal fuq il-linja bażi minhabba li kapaċi jbassar jew huwa mistenni b'mod raġonevoli li jbassar rispons kliniku. Għal mutazzjonijiet individwali, il-kobor tal-bidla netta fuq il-linja bażi fi trasport ta' chloride *in vitro* medjat mis-CFTR mhuwiex korrelatat mal-kobor tar-rispons kliniku.

F'CF, il-preżenza ta' mutazzjoni CFTR waħda li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' *data in vitro* f'ċelluli FRT, x'aktarx li tirriżulta f'rispons kliniku.

Tabella 5 telenka mutazzjonijiet CFTR inklużi fl-indikazzjoni għat-trattament b'Kaftrio. L-okkorrenza ta' mutazzjonijiet CFTR elenkati f'din it-tabella m'għandhiex tintuża minflok dijanjosi ta' fibrozi ċistika, lanqas bħala l-uniku fattur determinanti għal skopijiet ta' preskrizzjoni.

Tabella 5: Mutazzjonijiet CFTR identifikati li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' <i>data</i> klinika jew <i>in vitro</i>				
293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L†	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F

3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T* [†]	F433L	I506V;D1168G [‡]	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I521S	Q179K	S945L* [†]
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351S
A455E* [†]	G27E	I1366N	Q1313K	T351S;R851L [‡]
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K162E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464E	R74Q	T501A
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D12	T908N
A566D	G194V	K522Q	70N [‡]	T990I
A872E	G213E	K951E	R74W	T1036N*
A1006E	G213E;R668C [‡]	K1060T	R74W;D1270N [‡]	T1057R
A1025D	G213V	L15P	R74W;R1070W;D1	T1086A
A1067P	G226R	L15P;L1253F [‡]	270N [‡]	T1086I
A1067T	G239R	L32P	R74W;S945L [‡]	T1246I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M [‡]	T1299I
A1081V	G314E	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;D12	T1299K
A1087P	G314R	L137P	70N [‡]	V11I
A1319E	G424S	L159S	R74W;V201M;L99	V93D
A1374D	G437D	L165S	7F [‡]	V201M
A1466S	G461R	L167R	R75L	V232A
C225R	G461V	L206W* [†]	R75Q;L1065P [‡]	V232D
C491R	G463V	L210P	R75Q;N1088D [‡]	V317A
C590Y	G480C	L293P	R75Q;S549N [‡]	V322M
C866Y	G480D	L327P	R117C [†]	V392G
c.1367_1369dupTT	G480S	L333F	R117C;G576A;R66	V456A
G	G500D	L333H	8C [‡]	V456F
D58H	G545R	L346P	R117G	V520I
D58V	G551A	L441P	R117H*	V562I;A1006E [‡]
D110E	G551D*	L453S	R117L	V562L
D110H	G551R	L467F	R117L;L997F [‡]	V591A
D110N	G551S	L558F	R117P	V603F
D192G	G576A;R668C [‡]	L619S	R248K	V920L
D192N	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R258G	V920M
D373N	G622D	L636P	R297Q	V1008D
D426N	G622V	L927P	R334L	V1010D
D443Y	G628A	L967F;L1096R [‡]	R334Q	V1153E
D443Y;G576A;R66	G628R	L973F	R334W	V1240G
8C [‡]	G85E* [†]	L1011S	R347H*	V1293G
D529G	G930E	L1065R	R347L	V1293I
D565G	G970D	L1077P* [†]	R347P	V1415F
D567N	G970S	L1227S	R352Q	W202C
D579G	G970V	L1324P	R352W	W361R
D614G	G1047D	L1335P	R516S	W496R
D651H	G1047R	L1388P	R553Q	W1098C
D651N	G1061R	L1480P	R555G	W1282G
D806G	G1069R	M150K	R600S	W1282R

D924N	G1123R	M150R	R709Q	Y89C
D979A	G1173S	M152L	R751L	Y109H
D979V	G1237V	M152V	R792G	Y109N
D985H	G1244E	M265R	R792Q	Y122C
D985Y	G1244R	M348K	R810G	Y161C
D993A	G1247R	M394L	R851L	Y161D
D993G	G1249E	M469V	R933G	Y161S
D993Y	G1249R	M498I	R1048G	Y301C
D1152A	G1265V	M952I	R1066C	Y563N
D1152H*†	G1298V	M952T	R1066G	Y913S
D1270N*	G1349D	M961L	R1066H*†	Y919C
D1270Y	G149R;G576A;R66	M1101K*†	R1070P	Y1014C
D1312G	8C‡	M1137R	R1070Q	Y1032C
D1377H	H139L	M1137V	R1070W	Y1032N
D1445N	H139R	M1210K	R1162Q	Y1073C
E56K	H146R	N186K	R1239S	Y1092H
E60K	H199Q	N187K	R1283G	Y1381H
E92K	H199Y	N396Y	R1283M	
E116K	H609L	N418S	R1283S	
E116Q	H620P	N900K	R1438W	
E193K	H620Q		S13F	
E217G			S13P	
			S18I	
			S18N	
			S50P	

Hemm nies b'CF li għandhom żewġ mutazzjonijiet *CFTR* rari, mhux *F508del*, li mhumiex elenkati f'Tabella 5. Diment li dawn m'għandhomx żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux il-proteina CFTR) (ara sezzjoni 4.1), jistgħu jirrispondu għat-trattament. F'dawn il-każijiet, Kaftrio jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali u taht superviżjoni medika mill-qrib.

Id-dijanjosji individwali ta' CF għandha tkun ibbażata fuq linji gwida dijanjostiċi u ġudizzju kliniku peress li teżisti varjabbiltà konsiderevoli fil-fenotip għal pazjenti li għandhom l-istess ġenotip.

* Mutazzjonijiet appoġġjati minn *data* klinika.

† Mutazzjonijiet appoġġjati minn *data* tad-Dinja Reali f'≥ 5 pazjenti.

‡ Mutazzjonijiet kumpleksi/komposti fejn allel wiehied tal-ġene ta' *CFTR* għandu diversi mutazzjonijiet; dawn jeżistu b'mod indipendenti mill-preżenza ta' mutazzjonijiet fuq l-allel l-ieħor.

Mutazzjonijiet mhux annotati huma inklużi abbażi tal-assaġġ FRT, li fih rispons pożittiv jindika rispons kliniku.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 445-102 (pazjenti b'mutazzjoni *F508del* fuq allel wiehied u mutazzjoni fuq it-tieni allel li tbassar jew l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' *CFTR* jew proteina ta' *CFTR* li ma tittrasportax il-chloride u li ma tirrispondix għal modulaturi oħra ta' *CFTR* [IVA u TEZ/IVA] *in vitro*), kien osservat tnaqqis fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 u dan kien sostnut matul il-perjodu tat-trattament ta' 24 gimgha. Id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-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 ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA fil-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 kienet -45.1 mmol/L (95% CI: -50.1, -40.1; $P < 0.0001$).

Fi studju 445-104 (pazjenti eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b'difett fil-gating jew attività ta' *CFTR* residwa), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 8 għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kienet -22.3 mmol/L (95% CI: -24.5, -

20.2; $P < 0.0001$). Id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (il-grupp ta' IVA jew il-grupp ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA) kienet -23.1 mmol/L (95% CI: -26.1, -20.1; $P < 0.0001$).

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

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

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

Fi studju 445-124 (pazjenti li kellhom 6 snin u aktar b' mutazzjoni *CFTR* li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX [ara Tabella 6]), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgha 24 meta mqabbla mal-placebo kienet -28.3 mmol/L (95% CI: -32.1, -24.5 mmol/L; $P < 0.0001$).

Effetti kardjovaskulari

Effett fuq l-intervall tal-QT

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

Rata tat-tahbit tal-qalb

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f' pazjenti b'CF intweriet f'sitt studji ta' fażi 3. Il-pazjenti rreġistrati f'dawn l-istudji kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minima (MF, *minimal function*), difett fil-gating, jew attività ta' CFTR residwa fuq it-tieni allel. Studju 445-124 rreġistra pazjenti li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* wahda li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX (ara Tabella 6).

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 wiehied u mutazzjoni MF fuq it-tieni allel. Pazjenti b'CF li kienu eligibbli għal dan l-istudju kien jehtieg li jkollhom jew mutazzjonijiet ta' Klassi 1 li ma bassru l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' CFTR (inkluż mutazzjonijiet nonsense, mutazzjonijiet tat-tip canonical splice u mutazzjonijiet frameshift tal-inserzjoni/thassir kemm żgħar (≤ 3 nukleotidi) u mhux żgħar (> 3 nukleotidi)), jew mutazzjonijiet tat-tip missense li jirriżultaw fi proteina tas-CFTR li ma tittrasportax il-chloride u ma tirrispondix għal IVA u TEZ/IVA *in vitro*. L-aktar alleli frekwenti b'funzjoni minima li ġew evalwati fl-istudju kienu *G542X*, *W1282X*, *R553X*, u *R1162X*; *621+1G→T*, *1717-1G→A*, u *1898+1G→A*; *3659delC*, u *394delTT*; *CFTRdele2,3*; u *N1303K*, *I507del*, *G85E*, *R347P*, u *R560T*. Total ta' 403 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 26.2 snin) li ntgħażlu b'mod każwali u ngħataw doża ta' placebo jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Il-pazjenti

kellhom ppFEV₁ bejn 40-90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja baži 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 kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*. Total ta' 107 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 28.4 snin) irċivew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimghat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża biex jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu tat-trattament double-blind ta' 4 ġimghat. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ fl-iscreening bejn 40-90%. Il-ppFEV₁ medja fil-linja baži wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 60.9% (medda: 35.0%, 89.0%).

Studju 445-104 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 8 ġimghat, f'pazjenti li kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b'difett fil-gating (Gating) jew attività ta' CFTR residwa (RF). Total ta' 258 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 37.7 snin) irċivew jew IVA (F/Gating) jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA (F/RF) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimghat u l-pazjenti bil-ġenotip F/R117H irċivew IVA matul il-perjodu ta' prova. Il-pazjenti mbagħad intgħażlu b'mod każwali u nġhataw doża biex jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew biex jibqgħu fuq it-terapija tal-modulatur ta' CFTR riċevuta matul il-perjodu ta' prova. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ ta' bejn 40-90% waqt l-iskrinjar. Il-ppFEV₁ medja fil-linja baži wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 67.6% (medda: 29.7%, 113.5%).

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

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

Studju 445-124 kien studju bi grupp parallel ta' 24 ġimgha fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo, double-blind f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Pazjenti li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondu għal IVA/TEZ/ELX (ara Tabella 6) u li ma kellhomx mutazzjoni ta' esklużjoni (ohra li tirrispondu għal IVA/TEZ/ELX) kienu eligibbli għall-istudju.

Tabella 6: Mutazzjonijiet <i>CFTR</i> eligibbli li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX				
2789+5G>A	D1152H	L997F	R117C	T338I
3272-26A>G	G85E	M1101K	R347H	V232D
3849+10kbC>T	L1077P	P5L	R347P	
A455E	L206W	R1066H	S945L	

Total ta' 307 pazjenti ġew irreġistrati u nġhataw doża skont l-età u l-piż. Il-pazjenti li kellhom minn ≥6 snin sa <12-il sena li fil-linja baži kienu jiżnu <30 kg (n=31) nġhataw ELX 100 mg qd/TEZ

50 mg qd/IVA 75 mg q12h. Il-pazjenti li kellhom minn ≥ 6 snin sa < 12 -il sena li fil-linja baži kienu jiżnu ≥ 30 kg ingħataw ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. Il-pazjenti li fil-linja baži kellhom ≥ 12 -il sena ngħataw ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ ta' $\geq 40\%$ u $\leq 100\%$ u kellhom 6 snin jew aktar waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja baži kien 67.7% (medda: 34.0%, 108.7%).

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

Studju CFD-016 kien studju ta' osservazzjoni retrospettiv li evalwa riżultati kliniċi tad-Dinja Reali f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Il-pazjenti kellhom mill-inqas mutazzjoni wahda li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX u ma kellhomx mutazzjoni *F508del*. Total ta' 422 pazjent ġew evalwati b'total ta' 82 mutazzjoni li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX, mhux *F508del*, irrappreżentati. Il-ppFEV₁ medju fil-linja baži kien 74.15%.

Fl-istudji 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, u 445-124, il-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 $\geq 3 \times$ ULN, jew bilirubina totali $\geq 2 \times$ ULN), ġew esklużi. Il-pazjenti fl-istudji 445-102 u 445-103 kienu eliġibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgha (studju 445-105).

Il-pazjenti fl-istudji 445-104, 445-106, 445-116 u 445-124 kienu eliġibbli li jgħaddu għal studji ta' estensjoni open-label separati.

Studju 445-102

Fi studju 445-102 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja baži sa ġimgha 24. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel mal-placebo rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 14.3 punti perċentwali (95% CI: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$) (ara Tabella 7). 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 baži ta' ppFEV₁, is-sess tal-persuna, u r-reġjun ġeografiku.

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

Ara Tabella 7 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 7: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analiżi	Statistika	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=200
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja	Medja (SD)	61.3 (15.5)	61.6 (15.0)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja baži sa ġimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	14.3 (12.7, 15.8)
	Valur <i>P</i>	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.5)	13.9 (0.6)

Tabella 7: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)

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

Studju 445-103

Fi studju 445-103 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 4 tal-perjodu ta' trattament double-blind. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA rriżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 10.0 punti perċentwali (95% CI: 7.4, 12.6; *P* < 0.0001) (ara Tabella 8). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrISPettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

Ara Tabella 8 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fil-popolazzjoni globali tal-prova.

F'analizi post-hoc tal-pazjenti b'użu (N=66) u mingħajr użu (N=41) riċenti tal-modulatur tas-CFTR, għe 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 8: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analizi (studju 445-103)			
Analizi*	Statistika	TEZ/IVA flimkien ma' IVA N=52	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=55
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	60.2 (14.4)	61.6 (15.4)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.4 (0.9)	10.0 (7.4, 12.6) P < 0.0001 10.4 (0.9)
Sekondarju Ewleni			
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	90.0 (12.3)	91.4 (11.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 1.7 (1.8)	-45.1 (-50.1, -40.1) P < 0.0001 -43.4 (1.7)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-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) Valur P Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -1.4 (2.0)	17.4 (11.8, 23.0) P < 0.0001 16.0 (2.0)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat mbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika-Rivedut *Il-linja bażi għall-punti aħharin primarji u sekondarji ewlenin hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimgħat ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-104

Fi studju 445-104 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja fi hdan il-grupp f'ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 8 għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ mil-linja bażi ta' 3.7 punti perċentwali (95% CI: 2.8, 4.6; P < 0.0001) (ara Tabella 9). Titjib ġenerali f'ppFEV₁ għe osservat irrispettivament mill-età, is-sess tal-persuna, ppFEV₁ fil-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u l-gruppi tal-ġenotip (F/Gating jew F/RF).

Ara Tabella 9 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji fil-popolazzjoni globali tal-prova.

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

Tabella 9: Analizijiet ta' effikaċja primarja u sekondarja, sett shih ta' analizi (studju 445-104)			
Analizi*	Statistika	Grupp ta' kontroll† N=126	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=132
Primarja			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	68.1 (16.4)	67.1 (15.7)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti perċentwali)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.2 (-0.7, 1.1) MA	3.7 (2.8, 4.6) P < 0.0001
Ewlenija u sekondarja ohra			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 8 meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	3.5 (2.2, 4.7) P < 0.0001
Chloride tal-ġharaq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	56.4 (25.5)	59.5 (27.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgha 8 (mmol/L)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.7 (-1.4, 2.8) NA	-22.3 (-24.5, -20.2) P < 0.0001
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgha 8 meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	-23.1 (-26.1, -20.1) P < 0.0001
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	77.3 (15.8)	76.5 (16.6)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	1.6 (-0.8, 4.1)	10.3 (8.0, 12.7)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti) meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA	8.7 (5.3, 12.1)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibroži Ċistika-Rivedut			
* Il-linja bażi għall-punti aħharin primarji u sekondarji hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimghat ta' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			
† Il-grupp ta' IVA jew il-grupp ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-105

Studju 445-105 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgha, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Pazjenti li għaddew minn studji 445-102 (N=399) u 445-103 (N=107) irċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.

Fl-istudju 445-105 il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll fl-istudji originali wrew titjib fil-punti aħharin tal-effikaċja li kien konsistenti ma' dak osservat fl-individwi li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali. Il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll kif ukoll pazjenti li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali, urew titjib sostnut. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 10.

Tabella 10: Studju 445-105 analizi tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (individwi F/MF u F/F)

Analizi	Statistika	Studju 445-105 ġimgha 192			
		Plaċebo fi 445-102 N=203	IVA/TEZ/EL X f'445-102 N=196	TEZ/IVA f'445-103 N=52	IVA/TEZ/ELX f'445-103 N=55
Bidla assoluta mil- linja bażi* f'ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n LS medja 95% CI	136 15.3 (13.7, 16.8)	133 13.8 (12.3, 15.4)	32 10.9 (8.2, 13.6)	36 10.7 (8.1, 13.3)
Bidla assoluta mil- linja bażi* f'SwCl (mmol/L)	n LS medja 95% CI	133 -47.0 (-50.1, -43.9)	128 -45.3 (-48.5, -42.2)	31 -48.2 (-55.8, -40.7)	38 -48.2 (-55.1, -41.3)
Numru ta' Pex matul il-Perjodu tal- Effikaċja ta' Kombinazzjoni Tripla (TC, <i>Triple Combination</i>) Kumulattiv†	Numru ta' avvenimenti Rata stmata ta' avvenimenti fis-sena (95% CI)	385 0.21 (0.17, 0.25)		71 0.18 (0.12, 0.25)	
Bidla assoluta mil- linja bażi* fil-BMI (kg/m ²)	n LS medja 95% CI	144 1.81 (1.50, 2.12)	139 1.74 (1.43, 2.05)	32 1.72 (1.25, 2.19)	42 1.85 (1.41, 2.28)
Bidla assoluta mil- linja bażi* fil-piż tal-ġisem (kg)	n LS medja 95% CI	144 6.6 (5.5, 7.6)	139 6.0 (4.9, 7.0)	32 6.1 (4.6, 7.6)	42 6.3 (4.9, 7.6)
Bidla assoluta mil- linja bażi* fil- punteġġ CFQ-R RD (punti)	n LS medja 95% CI	148 15.3 (12.3, 18.3)	147 18.3 (15.3, 21.3)	33 14.8 (9.7, 20.0)	42 17.6 (12.8, 22.4)
ppFEV ₁ = perċentwal imbassar ta' Volum Espiratorju Sfurzat f'sekonda; SwCl = Klorur tal-Għaraq; Pex = Aggravament Pulmonari; BMI = Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R RD = Kwestjonarju dwar il-Fibrożi Ċistika – Dominju Respiratorju Rivedut; LS = l-Inqas Kwadrati; CI = Intervall ta' Kunfidenza; n = daqs tas-subkampjun * Linja bażi = linja bażi tal-istudji originali. † Għall-individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp IVA/TEZ/ELX, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv kien jinkludi <i>data</i> mill-istudji originali sa 192 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105 (N=255, inkluzi 4 pazjenti li ma għaddewx għal studju 445-105). Għall-individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' Plaċebo jew TEZ/IVA, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv jinkludi <i>data</i> minn 192 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105 biss (N=255).					

Studju 445-124

Ġew evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX fi 307 pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar mingħajr mutazzjoni *F508del* imma b'mutazzjoni *CFTR* li tikkwalifika u li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX (studju 445-124).

Fi studju 445-124 il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24. Il-punti aħharin sekondarji kienu l-bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq, il-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R, il-parametri tat-tkabbir (BMI, piż), u n-numru ta' PEx. Ara Tabella 11 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji tal-effikaċja.

Tabella 11: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji, sett shih ta' analizi (studju 445-124)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primarju			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24 (punti perċentwali)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -0.4 (0.8)	9.2 (7.2, 11.3) <i>P</i> < 0.0001 8.9 (0.6)
Sekondarju			
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgha 24 (mmol/L)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.5 (1.6)	-28.3 (-32.1, -24.5) <i>P</i> < 0.0001 -27.8 (1.1)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgha 24 (punti)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -2.0 (1.6)	19.5 (15.5, 23.5) <i>P</i> < 0.0001 17.5 (1.2)
Bidla assoluta fil-BMI mil-linja bażi f' ġimgha 24 (kg/m ²)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.35 (0.09)	0.47 (0.24, 0.69) <i>P</i> < 0.0001 0.81 (0.07)
Bidla assoluta fil-piż mil-linja bażi f' ġimgha 24 (kg)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 1.2 (0.3)	1.3 (0.6, 1.9) <i>P</i> < 0.0001 2.4 (0.2)
Numru ta' PEx sa ġimgha 24	Proporzjon ta' rata (95% CI) Valur <i>P</i> Numru ta' avvenimenti Rata stmata ta' avvenimenti fis-sena	MA MA 40 0.63	0.28 (0.15, 0.51) <i>P</i> < 0.0001 21 0.17
BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R RD: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika-Dominju Respiratorju Rivedut; CI: Intervall ta' Kunfidenza; IV: minn ġol-vini; IVA: ivacaftor; LS: l-Inqas Kwadri; N: daqs totali tal-kampjun; <i>P</i> : probabbiltà; PEx: Aggravament Pulmonari; ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; SE: Żball Standard; SwCl: Chloride tal-Ġharaq; TEZ: tezacaftor			

Studju CFD-016

Studju CFD-016 kien jinkludi 422 pazjent omożigotiċi b'CF mhux *F508del* li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' *data FRT in vitro*. Wara segwitu medjan ta' 1.31 sena, il-bidla medja fil-ppFEV₁ kienet 4.53% (95% CI: 3.5, 5.56). Skont il-mutazzjoni *CFTR* li kienet tinkludi ≥5 pazjenti, kważi s-sottogruppi kollha wrew titjib fil-ppFEV₁ matul dak iż-żmien, minbarra s-sottogrupp b'R74W.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju 445-106

Fl-istudju 445-106, il-punt ta' tmiem primarju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà ġie ewalwat matul 24 ġimgha f'pazjenti b'età minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu evalwazzjoni tal-farmakokinetika u l-effikaċja.

Ara Tabella 12 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 12: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (N=66) (studju 445-106)			
Analizi	Linja bażi Medja (SD)	Bidla assoluta medja sa ġimgha 12 Bidla fil-grupp innifsu (95% CI)	Bidla assoluta medja sa ġimgha 24 Bidla fil-grupp innifsu (95% CI)*
ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n=62 88.8 (17.7)	n=59 9.6 (7.3, 11.9)	n=59 10.2 (7.9, 12.6)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R (punti)	n=65 80.3 (15.2)	n=65 5.6 (2.9, 8.2)	n=65 7.0 (4.7, 9.2)
Puntegġ-z tal-BMI skont l-età	n=66 -0.16 (0.74)	n=58 0.22 (0.13, 0.30) [†]	n=33 0.37 (0.26, 0.48) [‡]
Puntegġ-z tal-piż skont l-età	n=66 -0.22 (0.76)	n=58 0.13 (0.07, 0.18) [†]	n=33 0.25 (0.16, 0.33) [‡]
Puntegġ-z tat-tul skont l-età	n=66 -0.11 (0.98)	n=58 -0.03 (-0.06, 0.00) [†]	n=33 -0.05 (-0.12, 0.01) [‡]
Numru ta' aggravamenti pulmonari ^{††}	N/A	N/A	n=66 4 (0.12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9.77 (2.68)	n=48 -1.83 (-2.18, -1.49)	n=50 -1.71 (-2.11, -1.30)
SD: Devjazzjoni Standard; CI: Intervall ta' Kunfidenza; ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda wahda; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; N/A: Mhux Applikabbli; LCI: Indiċi tat-Tnehhija mill-Pulmun (<i>Lung Clearance Index</i>); n: daqs tas-subkampjun			
Mhux il-partecipanti kollha inkluzi fl-analizijiet kellhom <i>data</i> disponibbli għal żjarat ta' segwitu, speċjalment minn ġimgha 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id- <i>data</i> f'ġimgha 24 kienet imfixkla minhabba l-pandemija tal-COVID-19. Id- <i>data</i> ta' ġimgha 12 giet affettwata inqas mill-pandemija.			
[†] Fl-evalwazzjoni ta' ġimgha 12.			
[‡] Fl-evalwazzjoni ta' ġimgha 24.			
^{††} Aggravament pulmonari kien definit bħala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) bħala riżultat ta' 4 jew aktar mit-12-il sinjal/sintomu sinopulmonari speċifikat minn qabel.			
[§] Numru ta' avvenimenti u rata ta' avvenimenti stmati fis-sena abbażi ta' 48 ġimgha fis-sena.			

Studju 445-107

Studju 445-107 huwa studju ta' estensjoni open-label maqsum f'żewġ partijiet (parti A u parti B) ta' 192 ġimgha biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament fit-tul b'IVA/TEZ/ELX f'pazjenti li lestew l-istudju 445-106. Il-punti aħharin tal-effikaċja ġew inkluzi bħala punti aħharin sekondarji. L-analizi finali ta' dan l-istudju saret f'64 pazjent pedjatriku li kellhom 6 snin jew aktar. B'192 ġimgha addizzjonali ta' trattament, deher titjib sostnut fil-ppFEV₁, SwCl, fil-puntegġ CFQ-R RD, u LCI_{2.5}, b'mod konsistenti mar-riżultati osservati fl-istudju 445-106.

Studju 445-116

Fl-istudju 445-116 it-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f'pazjenti b'età minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti sa 24 ġimgha fil-punt aħhari primarju (LCI_{2.5}). Id-differenza fil-medja LS tat-trattament għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-placebo għall-bidla assoluta f'LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgha 24 kienet ta' -2.26 (95% CI: -2.71, -1.81; *P* < 0.0001).

Studju 445-124

Fi studju 445-124 ġew evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX f'pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar mingħajr mutazzjoni *F508del*. Twettqet analizi post-hoc dwar l-effikaċja f'31 pazjent li kellhom minn 6 snin sa 12-il sena, li minnhom 23 pazjent irċewew IVA/TEZ/ELX. Il-bidla medja (SD) mil-linja bażi kienet 10.2% (16.2) għall-ppFEV₁ u -37.7 (18.8) mmol/L għall-chloride tal-gharaq.

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' ELX, TEZ u IVA hi simili bejn individwi adulti f'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara l-bidu tad-dożagġ darba kuljum ta' ELX u TEZ u dożagġ darbtejn kuljum ta' IVA, il-koncentrazzjonijiet ta' ELX, TEZ u IVA fil-plażma jilhqgħu l-istat fiss fi żmien madwar 7 ijiem għal ELX, fi żmien 8 ijiem għal TEZ, u fi żmien 3-5 ijiem għal IVA. Mal-ghoti tad-doża ta' IVA/TEZ/ELX fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 3.6 għal ELX, 2.8 għal TEZ u 4.7 għal IVA. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f'Tabella 13.

Tabella 13: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar			
Doża	Sustanza Attiva	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h,ss} jew AUC_{0-12h,ss} (µg·h/mL)*
IVA 150 mg kull 12-il siegħa/TEZ 100 mg u ELX 200 mg darba kuljum	ELX	9.15 (2.09)	162 (47.5)
	TEZ	7.67 (1.68)	89.3 (23.2)
	IVA	1.24 (0.34)	11.7 (4.01)
SD: Devjazzjoni Standard; C _{max} : konċentrazzjoni massima osservata; AUC _{ss} : Żona Taħt il-Kurva Kontra l-ħin fl-istat fiss			
* AUC _{0-24h} għal ELX u TEZ u AUC _{0-12h} għal IVA			

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ELX meta mogħti mill-ħalq wara l-ikel hija ta' madwar 80%. ELX jiġi assorbit b'ħin medjan (medda) għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 6 sigħat (4 sa 12-il siegħa) filwaqt li l-medjan (medda) tat-t_{max} ta' TEZ u IVA hu ta' madwar 3 sigħat (2 sa 4 sigħat) u 4 sigħat (3 sa 6 sigħat), rispettivament. L-esponiment ta' ELX (AUC) jiżdied bejn wieħed u ieħor b'1.9 sa 2.5 darbiet meta mogħti ma' ikla b'ammont moderat ta' xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' IVA jiżdied b'madwar 2.5 sa 4.0 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' TEZ (ara sezzjoni 4.2).

Billi l-esponimenti ta' ELX kienu madwar 20% aktar baxxi wara l-ghoti tal-granuli ta' IVA/TEZ/ELX meta mqabbla mal-pillola ta' referenza ta' IVA/TEZ/ELX, il-formulazzjonijiet ma tqisux bħala interkambjabbli.

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

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

L-effett tal-ġenotip eterożigotiku ta' CYP3A4*22 fuq l-esponiment ta' TEZ, IVA u ELX huwa konsistenti mal-effett tal-ġhoti flimkien ta' inibitur dgħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament relevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' TEZ, IVA jew ELX m'huma meqjusa neċessarji. 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' tneħħija apparenti medja ($\pm$ SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss kienet ta' 1.18 (0.29) L/sieġha, 0.79 (0.10) L/sieġha u 10.2 (3.13) L/sieġha, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA wara l-ġhoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX huma ta' madwar 24.7 (4.87) sigħat, 60.3 (15.7) sigħat u 13.1 (2.98) sigħat, rispettivament. Il-half-life effettiva medja (SD) ta' TEZ wara l-ġhoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX hi ta' 11.9 (3.79) sigħat.

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

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

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

Għal ELX, TEZ u IVA kien hemm tneħħija neglijabbli fl-awrina ta' mediċina mhux mibdula.

Indeboliment tal-fwied

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

Tezacaftor u ivacaftor

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

Ivacaftor

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

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

Sess tal-persuna

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

Razza

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

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

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA osservati fi studji ta' fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni huma pprezentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 14. L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA f'pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 18-il sena età jinsabu fil-medda osservata f'pazjenti li għandhom minn 18-il sena 'il fuq.

Tabella 14. Medja (SD) tal-esponimenti ta' ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ u IVA osservati fl-istat fiss skont il-grupp ta' età u d-doża mogħtija

Grupp ta' età/piż	Doża	ELX AUC _{0-24h, ss} (µg·h/mL)	M23-ELX AUC _{0-24h, ss} (µg·h/mL)	TEZ AUC _{0-24h, ss} (µg·h/mL)	M1-TEZ AUC _{0-24h, ss} (µg·h/mL)	IVA AUC _{0-12h, ss} (µg·h/mL)
Pazjenti li kellhom minn sentejn sa <6 snin, 10 kg sa <14 kg (N=16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg qd/ ELX 80 mg qd u IVA 59.5 mg qPM	128 (24.8)	56.5 (29.4)	87.3 (17.3)	194 (24.8)	11.9 (3.86)
Pazjenti li kellhom minn sentejn sa <6 snin, ≥14 kg (N=59)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	138 (47.0)	59.0 (32.7)	90.2 (27.9)	197 (43.2)	13.0 (6.11)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, <30 kg (N=36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39.4)	45.4 (25.2)	67.0 (22.3)	153 (36.5)	9.78 (4.50)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, ≥30 kg (N=30)	IVA 150 mg q12h/TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59.4)	104 (52.0)	103 (23.7)	220 (37.5)	17.5 (4.97)
Pazjenti adolexxenti (12 sa <18-il sena) (N=72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36.8)	58.5 (25.6)	88.8 (21.8)	148 (33.3)	10.6 (3.35)
Pazjenti adulti (≥18-il sena) (N=179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49.9)	64.6 (28.9)	89.5 (23.7)	128 (33.7)	12.1 (4.17)
SD: Devjazzjoni Standard; AUC _{ss} : Żona ta' Taht il-Kurva kontra l-hin fl-istat fiss; qd: darba kuljum; qAM: darba kull filgħodu; qPM: darba kull filgħaxija; q12h: darba kull 12-il siegħa						

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 dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala

Il-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) għas-sejbiet tal-fertilità kien 55 mg/kg/jum (darbtejn id-doża massima rakkomandata fil-bnedmin (MRHD, *maximum recommended human dose*) abbażi tal-AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit tiegħu) f'firien irġiel u 25 mg/kg/jum (4 darbiet l-MRHD abbażi tal-AUCs miġbura ta' ELX u l-metabolit) f'firien nisa. Fil-firien, f'dozi li jaqbuż d-doża massima ttollerata (MTD, *maximum tolerated dose*), id-deġenarazzjoni u l-atrofija tat-tubuli seminiferużi huma korrelati ma' oligo-/aspermja u frak ċellulari f'epididimide. Fit-testikoli tal-klieb, kienet preżenti diġenerazzjoni/atrofija minima jew ħafifa, u bilaterali tat-tubuli seminiferużi fl-irġiel mogħtija 14 mg/kg/jum ELX (15-il darba tal-MRHD abbażi tal-AUCs miġbura ta'

ELX u l-metabolit tiegħu) li m'ghaddhietx waqt perjodu tal-irkupru, madanakollu mingħajr aktar konsegwenzi. Ir-relevanza ta' dawn is-sejbiet għall-bnedmin mhijiex magħrufa.

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

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

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

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 abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien irġiel u 100 mg/kg/jum (3 darbiet l-MRHD abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien nisa.

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

Studji dwar annimali 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' IVA 0.21 darba tal-MRHD (maximum recommended human dose) ibbażat fuq esponiment sistematiku għal IVA u l-metaboliti tiegħu. Din is-sejba ma ġietx osservata f'feti miksuba minn firien nisa kkurati b'ivacaftor f'jum 7 sa jum 17 tal-ġestazzjoni, fi frieħ ta' firien esposti għal IVA permezz ta' ingestjoni ta' halib sa jum 20 wara t-twelid, f'firien ta' età ta' 7 ġimġhat, u lanqas fi klieb ta' età ta' 3.5 sa 5 xhur kkurati b'IVA. Ir-relevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studji dwar toossiċità minn doži ripetuti kkombinati f'firien u klieb li jinvolvu l-ġhoti flimkien ta' ELX, TEZ u IVA biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' toossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi, ma pproduċew l-

ebda tossicitajiet jew interazzjonijiet mhux mistennija. Il-potenzjal għal tossiċità sinergistika fuq ir-riproduzzjoni fl-irġiel ma gietx 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

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

4 snin.

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

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Awwissu 2020
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2025

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>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli f'qartas
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli f'qartas

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli f'qartas

Kull qartas fih 60 mg ta' ivacaftor, 40 mg ta' tezacaftor u 80 mg ta' elexacaftor.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull qartas fih 188.6 mg ta' lactose monohydrate.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli f'qartas

Kull qartas fih 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull qartas fih 235.7 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granuli f'qartas (granuli)

Granuli ta' lewn abjad sa abjad maħmuġ b'dijametru ta' madwar 2 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Il-granuli ta' Kaftrio huma indikati f'kors ikkombinat ma' ivacaftor għall-kura ta' fibrozi ċistika (CF) f'pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin u li għandhom mill-inqas mutazzjoni waħda mhux ta' Klassi I fil-gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Kaftrio għandu jiġi preskritt biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettaq biex jikkonferma l-preżenza ta' mill-inqas mutazzjoni *CFTR* li tirrispondi abbażi ta' *data* klinika u/jew *in vitro* (bl-użu ta' assaġġ tal-ġenotip) (ara sezzjoni 5.1). Kaftrio għandu jintuża biss f'pazjenti b'dijanjosji ta' CF. Dianjosji ta' CF għandha ssir abbażi ta' linji gwida dijanjostiċi u ġudizzju kliniku.

Hemm numru limitat ta' pazjenti li għandhom mutazzjonijiet mhux elenkati f'Tabella 5 li jistgħu jirrispondu għal Kaftrio. F'dawn il-każijiet, Kaftrio jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali u taħt superviżjoni medika mill-qrib. Dan jeskludi pazjenti b'żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux il-proteina *CFTR*) minhabba li dawn mhumiex mistennija li jirrispondu għal terapija tal-modulatur (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4, u 5.1).

Il-monitoraġġ tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jinbda 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 transaminases għoljin, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ aktar frekwenti (ara sezzjoni 4.4).

Pożoloġija

Pazjenti pedjatriċi li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin għandhom jingħataw doża skont Tabella 1.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin			
Età	Piż	Doża ta' filghodu	Doża ta' filghaxija
Sentejn sa inqas minn 6 snin	10 kg sa < 14 kg	Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 59.5 mg
	≥ 14 kg	Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg

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

Meta wiehed jinsa jiehu doża

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

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat:

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

JEW

- mid-doża maqbuża ta' filghaxija, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

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

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

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

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

Tabella 2: Skeda tad-dożaġġ għall-użu fl-istess hin ta' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A			
Età	Piż	Inibituri Moderati ta' CYP3A	Inibituri Qawwija ta' CYP3A
Sentejn sa inqas minn 6 snin	10 kg sa < 14 kg	Alternat kuljum: • Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg fl-ewwel jum • Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 59.5 mg fil-jum ta' wara L-ebda qartas ta' granuli ta' ivacaftor filghaxija.	Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wiehed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.

			L-ebda qartas ta' granuli ta' ivacaftor filgħaxija.
Sentejn sa inqas minn 6 snin	≥ 14 kg	Alternatva kuljum: • Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg fl-ewwel jum • Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg fil-jum ta' wara L-ebda qartas ta' granuli ta' ivacaftor filgħaxija.	Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda qartas ta' granuli ta' ivacaftor filgħaxija.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

It-trattament ta' pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B) mhuwiex rakkomandat. Għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin 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 3).

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 b'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 3) (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin b'indeboliment tal-fwied

Età	Piż	Hafif (Child-Pugh Klassi A)	Moderat (Child-Pugh Klassi B)	Sever (Child-Pugh Klassi C)
Sentejn sa inqas minn 6 snin	10 kg sa < 14 kg	L-ebda aġġustament fid-doża	L-użu mhuwiex rakkomandat. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsa, kif ġej. - Jiem 1-3: qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg kuljum - Jum 4: l-ebda doża - Jiem 5-6: qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg kuljum - Jum 7: l-ebda doża Irrepeti l-iskeda ta' dożaġġ ta' hawn fuq kull ġimgħa. Id-doża ta' filghaxija tal-granuli ta' ivacaftor m'għandhiex tittiehed.	M'għandux jintuża
Sentejn sa inqas minn 6 snin	≥ 14 kg	L-ebda aġġustament fid-doża	L-użu mhuwiex rakkomandat. It-trattament ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat biss meta jkun hemm bżonn mediku ċar, u meta l-benefiċċji jkunu mistennija jegħlbu r-riskji. Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqsa, kif ġej. - Jiem 1-3: qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg kuljum - Jum 4: l-ebda doża - Jiem 5-6: qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg kuljum - Jum 7: l-ebda doża Irrepeti l-iskeda ta' dożaġġ ta' hawn fuq kull ġimgħa. Id-doża ta' filghaxija tal-granuli ta' ivacaftor m'għandhiex tittiehed.	M'għandux jintuża

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 (IVA) fit-tfal li jkollhom inqas minn 6 snin għadhom ma' ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-kontenut shiħ ta' kull qartas ta' granijiet għandu jithallat ma' kuċċarina (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età u t-tahlita għandha tiġi kkunsmata kompletament. L-ikel jew il-likwidu għandhom ikunu fit-temperatura tal-kamra jew f'temperatura iktar baxxa. Kull qartas huwa għal użu ta' darba biss. Ladarba jkun thallat, intwera li l-prodott hu stabbli għal siegħa, u għalhekk għandu jiġi iġestit matul dan il-perjodu. Xi eżempji ta' ikel artab jew likwidu jinkludu purè tal-frott jew ħaxix, jogurt, ilma, ħalib jew juice. Ikliet jew snacks li jkun fihom ix-xaħam għandhom jiġu kkunsmati eżatt qabel jew eżatt wara d-dożaġġ.

Kaftrio għandu jittiehed 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

Żidiet fit-transaminases u ħsara epatika

Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant fl-ewwel 6 xhur tat-trattament f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel jew mingħajru.

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF. Fi studji kliniċi, transaminases għoljin kienu osservati b'mod aktar frekwenti f'xi pazjenti kkurati b'Kaftrio flimkien ma' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbla mal-placebo. F'pazjenti li kienu qed jieħdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, dawn l-elevazzjonijiet xi drabi kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina totali fl-istess hin. Evalwazzjonijiet ta' transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel tinbeda l-kura, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament u kull sena wara (ara sezzjoni 4.2).

Għal pazjenti bi storja medika ta' mard tal-fwied u transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti għandu jiġi kkunsidrat.

F'każ li pazjent jiżviluppa sinjali kliniċi jew sintomi ta' ħsara fil-fwied, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandhom jitkejlu minnufih it-transaminases fis-seru u l-bilirubina totali. Fil-każ ta' ALT jew AST ta' $>5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' $>3 \times$ ULN b'bilirubina totali ta' $>2 \times$ ULN, waqqaf id-dożaġġ. Immonitorja t-testijiet tal-laboratorju mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li s-sinjali kliniċi jew is-sintomi jkunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati. Pazjenti li jerġgħu jibdeu it-trattament wara t-twaqqif tiegħu għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

F'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat li kien diġà hemm minn qabel, IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA għandhom jintużaw b'attenzjoni, u biss jekk il-benefiċċji huma mistennija li jegħlbu r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

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

Depressjoni

Depressjoni (inklużi ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju) ġiet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX, li ġeneralment isseħħ fi żmien tliet xhur mill-bidu tat-trattament u f'pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi (ara sezzjoni 4.8). F'xi każijiet, ġie rrapportat titjib fis-sintomi wara tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament. Il-pazjenti (u daww li jieħdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li jimmonitorjaw għal burdata depressa, ħsibijiet suwiċidali, bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba, ansjetà, jew nuqqas ta' rqaq u li jfittxu parir mediku immedjatament jekk dawn is-sintomi jkunu preżenti.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi tfal żgħar (bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin) ittrattati b'IVA/TEZ/ELX ġew irrappurtati bidliet fl-imġiba, li seħħew ġeneralment fi żmien l-ewwel xahrejn mill-bidu tat-trattament. F'xi każijiet, ġie rrapportat titjib tas-sintomi wara t-twaqqif tat-trattament.

Indeboliment tal-kliewi

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

Mutazzjonijiet li x'aktarx ma jirrispondux għal terapija tal-modulatur

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

Studji kliniċi li jikkumparaw IVA/TEZ/ELX ma' TEZ/IVA jew IVA

Ma twettaq l-ebda studju kliniku li jikkumpara b'mod dirett IVA/TEZ/ELX ma' TEZ/IVA jew IVA f'pazjenti li m'għandhomx varjanti ta' *F508del*.

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Avvenimenti ta' raxx

Avvenimenti ta' raxx tipikament isehhu matul l-ewwel xahar tat-terapija. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità hafifa sa moderata, u f'każijiet rari, ir-raxx kien assoċjat ma' sintomi addizzjonali bħal deni jew nefha tal-wieċ. Fil-maġġoranza tal-każijiet, l-għoti ta' IVA/TEZ/ELX tkompla u r-raxx għadda mingħajr trattament. It-tfal għandhom rata ta' inċidenza oġġla meta mqabbla

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

Anzjani

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Katarretti

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Lactose

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucosegalactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Sodium

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

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

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

Indutturi ta' CYP3A

ELX, TEZ u IVA huma substrati ta' CYP3A (IVA huwa substrat sensitiv ta' CYP3A). L-użu fl-istess ħin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jista' jirriżulta f'esponimenti mnaqqsa u għalhekk effikaċja mnaqqsa ta' IVA/TEZ/ELX. L-għoti flimkien ta' IVA ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas b'mod sinifikanti ż-żona taħt il-kurva (AUC) ta' IVA b'89%. L-esponimenti għal ELX u TEZ

ukoll huma mistennija li jonqsu waqt l-ghoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A; għalhekk, l-ghoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

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

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin

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

Ciprofloxacin

ELX/TEZ/IVA ma ġiex evalwat għal użu fl-istess ħin ma' ciprofloxacin. Madankollu, ciprofloxacin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' TEZ jew IVA, u mhuwiex mistenni li jkollu effett klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' ELX. B'hekk, ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża matul għoti fl-istess ħin ta' IVA/TEZ/ELX ma' ciprofloxacin.

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

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

Studji *in vitro* wrew li IVA mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, jew P-gp. IVA u l-metaboliti tiegħu huma substrati ta' BCRP *in vitro*. Minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt, l-ghoti flimkien ta' inibituri ta' BCRP mhux mistenni li jibdel l-

esponiment għal IVA u M1-IVA, filwaqt li kull bidliet potenzjali fl-esponimenti għal M6-IVA mhux mistennija li jkunu klinikament rilevanti.

Prodotti mediċinali affettwati minn ELX, TEZ u/jew IVA

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

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

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

Kontraċettivi ormonali

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont moderat ta' *data* dwar l-użu waqt it-tqala (bejn 300 sa 1000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid wara l-użu ta' ELX, TEZ, jew IVA f'nisa tqal. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala preferibbli li ma jintużax IVA/TEZ/ELX waqt it-tqala.

Treddigh

Data limitata turi li ELX, TEZ, u IVA jiġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem u ġew kwantifikati fil-plażma ta' trabi tat-twelid/tfal żgħar li qegħdin jiġu mreddgħin min-nisa li ħadu it-trattament.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' IVA/TEZ/ELX fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'IVA/TEZ/ELX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kellhom pazjenti ta' 12-il sena jew aktar li rċievw IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kienu wġigh ta' ras (17.3%), dijarea (12.9%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (11.9%) u żieda fl-aminotransferase (10.9%).

Reazzjonijiet avversi serji ta' raxx esperjenzati minn pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar kienu rrapportati f'1.5% tal-pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, TEZ/IVA flimkien ma' IVA, u l-monoterapija b'IVA. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$) u rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organ MedDRA	Reazzjonijiet Avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju*, Nażofaringite	komuni ħafna
	Rinite*, Influenza*	komuni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva	mhux magħruf
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija*	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni, Bidliet fl-imġiba	mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras*, Sturdament*	komuni ħafna

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet Avversi	Frekwenza
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugħigh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Ugħigh orofaringeali, Kongestjoni nażali*	komuni hafna
	Rinorrea*, Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali*	komuni
	Tharhir*	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea*, Ugħigh addominali*	komuni hafna
	Nawsja, Ugħigh addominali fin-naha ta' fuq*, Gass*	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żidiet fil-livell tat-transaminase	komuni hafna
	Żieda fil-livell ta' alanine aminotransferase*	komuni hafna
	Żieda fil-livell ta' aspartate aminotransferase*	komuni hafna
	Hsara fil-fwied†, Żieda tal-bilirubina totali†	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx*	komuni hafna
	Akne*, Prurite*	komuni
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni tas-sider, Ġinekomastija, Disturb fil-beżżula, Ugħigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum, Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina fid-demm*	komuni hafna
	Żieda fil-pressjoni tad-demm*	mhux komuni
* Reazzjonijiet avversi li ġew osservati waqt studji kliniċi b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. † Hsara fil-fwied (żieda fl-ALT u l-AST u l-bilirubina totali) irrappurtata mid-dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.		

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

- Studju ta' 4 ġimgħat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv f'107 pazjenti li għandhom 12-il sena jew aktar (studju 445-103).
- Studju open-label dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 192 ġimgħa (studju 445-105) f'506 pazjenti li għaddew mill-istudji 445-102 u 445-103.
- Studju li dam 8 ġimgħat fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv fi 258 pazjent li għandhom 12-il sena jew aktar (studju 445-104).
- Studju ta' 24 ġimgħa, open-label (studju 445-106) f'66 pazjent li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.
- Studju ta' 24 ġimgħa, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo (studju 445-116) f'121 pazjent li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena.
- Studju open-label maqsum f'żewġ partijiet (parti A u parti B) dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' 192 ġimgħa (studju 445-107) f'64 pazjent li għandhom 6 snin jew aktar li mxew mill-istudju 445-106.
- Studju ta' 24 ġimgħa open-label (studju 445-111) f'75 pazjent li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin.

- Studju ta' 24 ġimgha, double-blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-placebo (studju 445-124) fi 307 pazjenti li għandhom 6 snin u aktar.

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 $>3 \times$ 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.

Waqf l-istudju open-label, xi pazjenti waqqfu t-trattament minhabba transaminases għoljin. Ġew irrappurtati każijiet ta' twaqqif tat-trattament wara t-tqegħid fis-suq minhabba žieda fil-livelli tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Avvenimenti ta' raxx

Studji fuq pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX li għandhom 'il fuq minn 12-il sena wrew inċidenza ta' avvenimenti ta' raxx (eż. raxx, raxx bil-ħakk) ta' 10.9% (studju 445-102) meta mqabbla ma' 6.5% f'pazjenti kkurati bi placebo. Il-popolazzjoni pedjatrika wriet rata ta' inċidenza oghla (ara s-sezzjoni Popolazzjoni pedjatrika għal iktar dettalji). 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).

B'mod ġenerali, avvenimenti ta' raxx tipikament isehħu matul l-ewwel xahar tat-terapija. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti kienu ta' severità ħafifa sa moderata, u f'każijiet rari, ir-raxx kien assoċjat ma' sintomi addizzjonali bħal deni jew nefha tal-wieċċ. Fil-maġġoranza tal-każijiet, l-għoti ta' IVA/TEZ/ELX tkompla u r-raxx għadda mingħajr trattament.

Žieda fil-phosphokinase fil-kreatinina

Fi studju 445-102, l-inċidenza tal-phosphokinase fil-kreatinina massimu ta' $>5 \times$ l-ULN kienet 10.4% f'pazjenti kkurati b'IVA/TEZ/ELX u 5.0% f'pazjenti kkurati bi placebo. Iż-židiet fil-phosphokinase fil-kreatinina osservati ġeneralment kienu temporanji u asintomatiċi u bosta rriżultaw wara l-eżerċizzju.

Žieda fil-pressjoni tad-demmm

Fi studju 445-102, iż-žieda massima mil-linja bażi fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika 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 diastolika) u 0.9 mmHg u 0.5 mmHg, rispettivament għal pazjenti kkurati bi placebo (linja bażi: 114 mmHg sistolika u 70 mmHg diastolika).

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fi studji 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111, u 445-124 u kienet evalwata f'272 pazjent li kellhom età ta' bejn sentejn u inqas minn 18-il sena. Il-profil tas-sigurtà hu ġeneralment konsistenti fost pazjenti pedjatriċi u adulti.

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

Matul l-istudju 445-111 f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, l-inċidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) > 8, > 5, u > 3 × ULN kienet 1.3%, 2.7%, u 8.0%, rispettivament. L-ebda pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX ma kellhom żieda fil-livell tat-transaminases ta' > 3 × ULN assoċjata ma' żieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' > 2 × ULN jew waqqfu t-trattament minhabba żidiet fil-livell tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

Filwaqt li studji fuq pazjenti 'l fuq minn 12-il sena wrew rata ta' inċidenza ta' 10.9% (studju 445-102), pazjenti bejn 6 u 11-il sena kellhom rata ta' inċidenza ta' 24.2% (studju 445-106). Matul l-istudju 445-111 f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin, 15-il (20.0%) individwu kellhom mill-inqas avveniment wiehed ta' raxx, 4 (9.8%) nisa u 11 (32.4%) irġiel.

Opaċità tal-lenti

Pazjent wiehed kellu avveniment avvers ta' opaċità tal-lenti.

Bidliet fl-imġiba

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' bidliet fl-imġiba ġew irrappurtati fi tfal żgħar bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

L-effett ikkombinat ta' ELX, TEZ u IVA huwa żieda fil-kwantità u l-funzjoni tas-CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula, li tirriżulta f'żieda fl-attività tas-CFTR kif imkejla mit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR.

Assaġġ tat-Trasport ta' Chloride medjat mis-CFTR fiċ-ċelluli tat-Tirojde tal-Firien Fischer (FRT, Fischer Rat Thyroid) li jesprimu CFTR b'mutazzjoni

Ir-rispons tat-trasport ta' chloride tal-proteina CFTR b'mutazzjoni għal IVA/TEZ/ELX gie ddeterminat fi studji tal-elettrofizjoloġija bl-Ussing chamber bl-użu ta' pannell ta' linji taċ-ċelluli FRT transfettati b'mutazzjonijiet *CFTR* individwali. IVA/TEZ/ELX žiedu t-trasport ta' chloride f'ċelluli FRT li jesprimu ċerti mutazzjonijiet *CFTR*.

Il-limitu tar-rispons tat-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR *in vitro* gie definit bħala žieda netta ta' mill-inqas 10% tan-normal fuq il-linja bażi minhabba li kapaċi jbassar jew huwa mistenni b'mod raġonevoli li jbassar rispons kliniku. Għal mutazzjonijiet individwali, il-kobor tal-bidla netta fuq il-linja bażi fi trasport ta' chloride *in vitro* medjat mis-CFTR mhuwiex korrelatat mal-kobor tar-rispons kliniku.

F'CF, il-preżenza ta' mutazzjoni CFTR wahda li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' *data in vitro* f'ċelluli FRT, x'aktarx li tirriżulta f'rispons kliniku.

Tabella 5 telenka mutazzjonijiet CFTR inklużi fl-indikazzjoni għat-trattament b'Kafrorio. L-okkorrenza ta' mutazzjonijiet *CFTR* elenkati f'din it-tabella m'għandhiex tintuża minflok dijanjosi ta' fibrozi ċistika, lanqas bħala l-uniku fattur determinanti għal skopijiet ta' preskrizzjoni.

Tabella 5: Mutazzjonijiet <i>CFTR</i> identifikati li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' <i>data</i> klinika u/jew <i>in vitro</i>				
293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L [‡]	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K [*]	S308P
711+3A→G [*]	E403D	H1079P	P5L [†]	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L [*]	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A [*]	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R [*]
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G ^{††}	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V [‡]
3849+10kbC→T ^{††}	F433L	I506V;D1168G [‡]	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N [‡]	I521S	Q179K	S945L ^{††}
3978G→C	F508del [*]	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W [‡]	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W [‡]
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K [‡]	S1045Y
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1118F
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1251N
A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351S
A455E ^{††}	G27E	I1366N	Q1313K	T351S;R851L [‡]

Tabella 5: Mutazzjonijiet <i>CFTR</i> identifikati li jirrispondu ghal IVA/TEZ/ELX abbazi ta' <i>data</i> klinika u/jew <i>in vitro</i>				
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K162E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464E	R74Q	T501A
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q [‡]	T582S
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N [‡]	T908N
A566D	G194V	K522Q	R74W	T990I
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N [‡]	T1036N*
A1006E	G213E;R668C [‡]	K1060T	R74W;R1070W;D1270N [‡]	T1057R
A1025D	G213V	L15P	[‡]	T1086A
A1067P	G226R	L15P;L1253F [‡]	R74W;S945L [‡]	T1086I
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M [‡]	T1246I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;D1270N [‡]	T1299I
A1081V	G314E	L102R;F1016S [‡]	R74W;V201M;L997F [‡]	T1299K
A1087P	G314R	L137P	R75L	V11I
A1319E	G424S	L159S	R75Q;L1065P [‡]	V93D
A1374D	G437D	L165S	R75Q;N1088D [‡]	V201M
A1466S	G461R	L167R	R75Q;S549N [‡]	V232A
C225R	G461V	L206W ^{*†}	R117C [†]	V232D
C491R	G463V	L210P	R117C;G576A;R668C [‡]	V317A
C590Y	G480C	L293P	R117G	V322M
C866Y	G480D	L327P	R117H*	V392G
c.1367_1369dupTTG	G480S	L333F	R117L	V456A
D58H	G500D	L333H	R117L;L997F [‡]	V456F
D58V	G545R	L346P	R117P	V520I
D110E	G551A	L441P	R248K	V562I;A1006E [‡]
D110H	G551D*	L453S	R258G	V562L
D110N	G551R	L467F	R297Q	V591A
D192G	G551S	L558F	R334L	V603F
D192N	G576A;R668C [‡]	L619S	R334Q	V920L
D373N	G576A;S1359Y [‡]	L633P	R334W	V920M
D426N	G622D	L636P	R347H*	V1008D
D443Y	G622V	L927P	R347L	V1010D
D443Y;G576A;R668C [‡]	G628A	L967F;L1096R [‡]	R347P	V1153E
[‡]	G628R	L973F	R352Q	V1240G
D529G	G85E ^{*†}	L1011S	R352W	V1293G
D565G	G930E	L1065R	R516S	V1293I
D567N	G970D	L1077P ^{*†}	R553Q	V1415F
D579G	G970S	L1227S	R555G	W202C
D614G	G970V	L1324P	R600S	W361R
D651H	G1047D	L1335P	R709Q	W496R
D651N	G1047R	L1388P	R751L	W1098C
D806G	G1061R	L1480P	R792G	W1282G
D924N	G1069R	M150K	R792Q	W1282R
D979A	G1123R	M150R	R810G	Y89C
D979V	G1173S	M152L	R851L	Y109H
D985H	G1237V	M152V	R933G	Y109N
D985Y	G1244E	M265R	R1048G	Y122C
D993A	G1244R	M348K	R1066C	Y161C
D993G	G1247R	M394L	R1066G	Y161D
D993Y	G1249E	M469V	R1066H ^{*†}	Y161S
D1152A	G1249R	M498I	R1070P	Y301C
D1152H ^{*†}	G1265V	M952I	R1070Q	Y563N
D1270N*	G1298V	M952T	R1070W	Y913S
D1270Y	G1349D	M961L	R1162Q	Y919C
D1312G	G149R;G576A;R668C [‡]	M1101K ^{*†}	R1239S	Y1014C
D1377H	H139L	M1137R	R1283G	Y1032C
D1445N	H139R	M1137V	R1283M	Y1032N
E56K	H146R	M1210K	R1283S	Y1073C
E60K	H199Q	N186K	R1438W	Y1092H
E92K	H199Y	N187K	S13F	Y1381H
E116K		N396Y	S13P	

Tabella 5: Mutazzjonijiet <i>CFTR</i> identifikati li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' <i>data</i> klinika u/jew <i>in vitro</i>				
E116Q E193K E217G	H609L H620P H620Q	N418S N900K	S18I S18N S50P	
Hemm nies b'CF li għandhom żewġ mutazzjonijiet <i>CFTR</i> rari, mhux <i>F508del</i>, li mhumiex elenkati f'Tabella 5. Diment li dawn m'għandhomx żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I (null) (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jipproduċux il-proteina <i>CFTR</i>) (ara sezzjoni 4.1), jistgħu jirrispondu għat-trattament. F'dawn il-każijiet, Kaftrio jista' jiġi kkunsidrat meta t-tabib iqis li l-benefiċċji potenzjali jegħlbu r-riskji potenzjali u taħt superviżjoni medika mill-qrib. Id-dijanżosi individwali ta' CF għandha tkun ibbażata fuq linji gwida dijanżostiċi u ġudizzju kliniku peress li teżisti varjabbiltà konsiderevoli fil-fenotip għal pazjenti li għandhom l-istess ġenotip. * Mutazzjonijiet appoġġjati minn <i>data</i> klinika. † Mutazzjonijiet appoġġjati minn <i>data</i> tad-Dinja Reali f'≥ 5 pazjenti. ‡ Mutazzjonijiet kumpleksi/komposti fejn allel wieħed tal-gene ta' <i>CFTR</i> għandu diversi mutazzjonijiet; dawn jeżistu b'mod indipendenti mill-preżenza ta' mutazzjonijiet fuq l-allel l-ieħor. Mutazzjonijiet mhux annotati huma inklużi abbażi tal-assaġġ FRT, li fih rispons pożittiv jindika rispons kliniku.				

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 445-102 (pazjenti b'mutazzjoni *F508del* fuq allel wieħed u mutazzjoni fuq it-tieni allel li tbassar jew l-ebda produzzjoni ta' proteina ta' *CFTR* jew proteina ta' *CFTR* li ma tittrasportax il-chloride u li ma tirrispondix għal modulaturi oħra ta' *CFTR* [IVA u TEZ/IVA] *in vitro*), kien osservat tnaqqis fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 u dan kien sostnut matul il-perjodu tat-trattament ta' 24 gimgha. Id-differenza fit-trattament ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-plaċebo għall-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa 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 ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA fil-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 4 kienet -45.1 mmol/L (95% CI: -50.1, -40.1; $P < 0.0001$).

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

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

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

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

Fl-istudju 445-111 (pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin li huma omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kienet -57.9 mmol/L (CI ta' 95%: -61.3, -54.6).

Fi studju 445-124 (pazjenti li kellhom 6 snin u aktar b'mutazzjoni *CFTR* li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX [ara Tabella 6]), il-bidla assoluta medja fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 meta mqabbla mal-placebo kienet -28.3 mmol/L (95% CI: -32.1, -24.5 mmol/L; $P < 0.0001$).

Effetti kardjovaskulari

Effett fuq l-intervall tal-QT

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

Rata tat-taħbit tal-qalb

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f'pazjenti b'CF intweriet f'seba' studji ta' fażi 3. Il-pazjenti rreġistrati f'dawn l-istudji kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minima (MF, *minimal function*), difett fil-gating, jew attività ta' *CFTR* residwa fuq it-tieni allel. Studju 445-124 rreġistra pazjenti li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX (ara Tabella 6).

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

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

Studju 445-104 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 8 ġimgħat, f'pazjenti li kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni fuq it-tieni allel b'difett fil-gating (Gating) jew attività ta' *CFTR* residwa (RF). Total ta' 258 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 37.7 snin) irċiewu jew IVA (F/Gating) jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA (F/RF) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimgħat u l-pazjenti bil-ġenotip

F/R117H irċivew IVA matul il-perjodu ta' prova. Il-pazjenti mbagħad intgħażlu b'mod każwali u ngħataw doża biex jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew biex jibqgħu fuq it-terapija tal-modulatur ta' CFTR riċevuta matul il-perjodu ta' prova. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ ta' bejn 40-90% waqt l-iskrinjar. bil-ġenotip F/R117H irċivew IVA matul il-perjodu ta' prova. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 67.6% (medda: 29.7%, 113.5%).

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

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

Studju 445-111 kien studju open-label ta' 24 ġimgħa f'pazjenti li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin (età medja fil-linja bażi ta' 4.1 snin). Total ta' 75 pazjent li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u kellhom mutazzjoni ta' funzjoni minimali ġew irreġistrati u ddożati skont il-piż. Il-pazjenti li fil-linja bażi kienu jiżnu bejn 10 kg u <14 kg ingħataw IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg darba kull filgħodu u IVA 59.5 mg darba kull filgħaxija. Il-pazjenti li fil-linja bażi kienu jiżnu ≥14 kg ingħataw IVA 75 mg kull 12-il siegħa/TEZ 50 mg qd/ELX 100 mg qd.

Studju 445-124 kien studju bi grupp parallel ta' 24 ġimgħa fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bil-plaċebo, double-blind f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Pazjenti li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tikkwalifika, mhux *F508del*, li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX (ara Tabella 6) u li ma kellhomx mutazzjoni ta' esklużjoni (ohra li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX) kienu eligibbli għall-istudju.

Tabella 6: Mutazzjonijiet <i>CFTR</i> eligibbli li jirrispondu għal IVA/TEZ/ELX				
<i>2789+5G>A</i>	<i>D1152H</i>	<i>L997F</i>	<i>R117C</i>	<i>T338I</i>
<i>3272-26A>G</i>	<i>G85E</i>	<i>M1101K</i>	<i>R347H</i>	<i>V232D</i>
<i>3849+10kbC>T</i>	<i>L1077P</i>	<i>P5L</i>	<i>R347P</i>	
<i>A455E</i>	<i>L206W</i>	<i>R1066H</i>	<i>S945L</i>	

Total ta' 307 pazjenti ġew irreġistrati u ngħataw doża skont l-età u l-piż. Il-pazjenti li kellhom minn ≥6 snin sa <12-il sena li fil-linja bażi kienu jiżnu <30 kg (n=31) ingħataw ELX 100 mg qd/TEZ 50 mg qd/IVA 75 mg q12h. Il-pazjenti li kellhom minn ≥6 snin sa <12-il sena li fil-linja bażi kienu jiżnu ≥30 kg ingħataw ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. Il-pazjenti li fil-linja bażi kellhom ≥12-il sena ngħataw ELX 200 mg qd/TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ ta' ≥40% u ≤100% u kellhom 6 snin jew aktar waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 67.7% (medda: 34.0%, 108.7%).

Il-pazjenti f'dawn l-istudji komplew it-terapiji ta' CF tagħhom (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa u soluzzjoni mielha ipertonika), imma waqqfu kwalunkwe terapija tal-

modulatur ta' CFTR preċedenti, minbarra l-prodotti mediċinali tal-istudju. Il-pazjenti kellhom dijanjosi kkonfermata ta' CF.

Studju CFD-016 kien studju ta' osservazzjoni retrospettiv li evalwa riżultati kliniċi tad-Dinja Reali f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Il-pazjenti kellhom mill-inqas mutazzjoni wahda li ttrisspondi għal IVA/TEZ/ELX u ma kellhomx mutazzjoni *F508del*. Total ta' 422 pazjent ġew evalwati b'total ta' 82 mutazzjoni li jtrisspondu għal IVA/TEZ/ELX, mhux *F508del*, irrappreżentati. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 74.15%.

Fl-istudji 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, 445-111, u 445-124, il-pazjenti komplew bit-terapiji ta' CF tagħhom, imma waqqfu kwalunkwe terapiji tal-modulatur ta' CFTR preċedenti, minbarra l-prodotti mediċinali tal-istudju. Il-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 $\geq 3 \times$ ULN, jew bilirubina totali $\geq 2 \times$ ULN), ġew esklużi. Fl-istudju 445-111, il-pazjenti li kellhom ALT jew AST $\geq 2 \times$ ULN ukoll ġew esklużi.

Il-pazjenti fl-istudji 445-102 u 445-103 kienu eligibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgħa (Studju 445-105).

Il-pazjenti fl-istudji 445-104, 445-106, 445-116, 445-111, u 445-124 kienu eligibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label separati.

Studju 445-102

Fi studju 445-102 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel mal-placebo rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 14.3 punti perċentwali (95% CI: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$) (ara Tabella 7). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimgħa. Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrisspettivament mill-età, il-linja bażi ta' ppFEV₁, is-sess tal-persuna, u r-reġjun ġeografiku.

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

Ara Tabella 7 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 7: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analiżi	Statistika	Placebo N=203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=200
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja	Medja (SD)	61.3 (15.5)	61.6 (15.0)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa 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) $P < 0.0001$ 13.9 (0.6)
Sekondarju ewleni			
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) $P < 0.0001$ 13.5 (0.6)

Tabella 7: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)

Analizi	Statistika	Plaċebo N=203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=200
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-ġharaq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	102.9 (9.8)	102.3 (11.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq 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-ġharaq 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-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	70.0 (17.8)	68.3 (16.9)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -2.7 (1.0)	20.2 (17.5, 23.0) <i>P</i> < 0.0001 17.5 (1.0)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -1.9 (1.1)	20.1 (16.9, 23.2) <i>P</i> < 0.0001 18.1 (1.1)
BMI fil-linja bażi (kg/m ²)	Medja (SD)	21.31 (3.14)	21.49 (3.07)
Bidla assoluta fil-BMI mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (kg/m ²)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.09 (0.07)	1.04 (0.85, 1.23) <i>P</i> < 0.0001 1.13 (0.07)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda (percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second); CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika-Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem * Aggravament pulmonari kien definit bħala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) bħala riżultat ta' 4 jew aktar mit-12-il sinjal/sintomu sinopulmonari speċifikat minn qabel. [†] Ir-rata ta' avvenimenti fis-sena stmata kienet ikkalkulata abbażi ta' 48 ġimgħa fis-sena.			

Studju 445-103

Fi studju 445-103 il-punt ahħari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 4 tal-perjodu ta' trattament double-blind. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel ma' TEZ/IVA flimkien ma' IVA rriżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 10.0 punti perċentwali (95% CI: 7.4, 12.6; *P* < 0.0001) (ara Tabella 8). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrisspettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

Ara Tabella 8 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin fil-popolazzjoni globali tal-prova.

F'analizi post-hoc tal-pazjenti b'użu (N=66) u mingħajr użu (N=41) riċenti tal-modulator 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), irrisspettivament.

Tabella 8: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-103)			
Analiżi*	Statistika	TEZ/IVA flimkien ma' IVA N=52	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=55
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	60.2 (14.4)	61.6 (15.4)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.4 (0.9)	10.0 (7.4, 12.6) <i>P</i> < 0.0001 10.4 (0.9)
Sekondarju Ewleni			
Chloride tal-ġharaq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	90.0 (12.3)	91.4 (11.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 1.7 (1.8)	-45.1 (-50.1, -40.1) <i>P</i> < 0.0001 -43.4 (1.7)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tal-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) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -1.4 (2.0)	17.4 (11.8, 23.0) <i>P</i> < 0.0001 16.0 (2.0)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat mbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika-Rivedut			
*Il-linja bażi għall-punti aħħarin primarji u sekondarji ewlenin hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimgħat ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-104

Fi studju 445-104 il-punt aħħari primarju kien il-bidla assoluta medja fi ħdan il-grupp f' ppFEV₁ mil-linja bażi f' ġimgħa 8 għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. It-trattament b' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA rriżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ mil-linja bażi ta' 3.7 punti perċentwali (95% CI: 2.8, 4.6; *P* < 0.0001) (ara Tabella 9). Titjib ġenerali f' ppFEV₁ ġie osservat irrISPettivament mill-età, is-sess tal-persuna, ppFEV₁ fil-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u l-gruppi tal-ġenotip (F/Gating jew F/RF).

Ara Tabella 9 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji fil-popolazzjoni globali tal-prova.

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

Tabella 9: Analizijiet ta' effikaċja primarja u sekondarja, sett shih ta' analizi (studju 445-104)			
Analizi*	Statistika	Grupp ta' kontroll† N=126	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N=132
Primarja			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	68.1 (16.4)	67.1 (15.7)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti perċentwali)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.2 (-0.7, 1.1) MA	3.7 (2.8, 4.6) P < 0.0001
Ewlenija u sekondarja ohra			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 8 meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	3.5 (2.2, 4.7) P < 0.0001
Chloride tal-ġharaq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	56.4 (25.5)	59.5 (27.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgha 8 (mmol/L)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	0.7 (-1.4, 2.8) NA	-22.3 (-24.5, -20.2) P < 0.0001
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgha 8 meta mqabbel mal-grupp ta' kontroll (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA MA	-23.1 (-26.1, -20.1) P < 0.0001
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	77.3 (15.8)	76.5 (16.6)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti)	Bidla fil-grupp innifsu (95% CI) Valur P	1.6 (-0.8, 4.1)	10.3 (8.0, 12.7)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgha 8 (punti) meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll	Differenza fil-kura (95% CI) Valur P	MA	8.7 (5.3, 12.1)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika-Rivedut * Il-linja bażi għall-punti aħharin primarji u sekondarji hi definita bħala t-tmiem tal-perjodu ta' prova ta' 4 ġimghat ta' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA. † Il-grupp ta' IVA jew il-grupp ta' TEZ/IVA flimkien ma' IVA.			

Studju 445-105

Studju 445-105 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgha, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Pazjenti li għaddew minn studji 445-102 (N=399) u 445-103 (N=107) irċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.

Fl-istudju 445-105, il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll fl-istudji originali wrew titjib fil-punti aħharin tal-effikaċja li kien konsistenti ma' dak osservat fl-individwi li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali. Il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll kif ukoll pazjenti li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji originali, urew titjib sostnut. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 10.

Tabella 10: Studju 445-105 analizi tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (individwi F/MF u F/F)					
Analizi	Statistika	Studju 445-105 ġimgha 192			
		Plaċebo fi 445-102 N=203	IVA/TEZ/ELX f'445-102 N=196	TEZ/IVA f'445-103 N=52	IVA/TEZ/ELX f'445-103 N=55
Bidla assoluta mil-linja bażi* f'ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n LS medja 95% CI	136 15.3 (13.7, 16.8)	133 13.8 (12.3, 15.4)	32 10.9 (8.2, 13.6)	36 10.7 (8.1, 13.3)
Bidla assoluta mil-linja bażi* f'SwCl (mmol/L)	n LS medja 95% CI	133 -47.0 (-50.1, -43.9)	128 -45.3 (-48.5, -42.2)	31 -48.2 (-55.8, -40.7)	38 -48.2 (-55.1, -41.3)
Numru ta' PEx matul il-Perjodu tal-Effikaċja ta' Kombinazzjoni Tripla (TC, <i>Triple Combination</i>) Kumulattiv†	Numru ta' avvenimenti Rata stmata ta' avvenimenti fis-sena (95% CI)	385 0.21 (0.17, 0.25)		71 0.18 (0.12, 0.25)	
Bidla assoluta mil-linja bażi* fil-BMI (kg/m ²)	n LS medja 95% CI	144 1.81 (1.50, 2.12)	139 1.74 (1.43, 2.05)	32 1.72 (1.25, 2.19)	42 1.85 (1.41, 2.28)
Bidla assoluta mil-linja bażi* fil-piż tal-ġisem (kg)	n LS medja 95% CI	144 6.6 (5.5, 7.6)	139 6.0 (4.9, 7.0)	32 6.1 (4.6, 7.6)	42 6.3 (4.9, 7.6)
Bidla assoluta mil-linja bażi* fil-punteġġ CFQ-R RD (punti)	n LS medja 95% CI	148 15.3 (12.3, 18.3)	147 18.3 (15.3, 21.3)	33 14.8 (9.7, 20.0)	42 17.6 (12.8, 22.4)
ppFEV ₁ = perċentwal imbassar ta' Volum Espiratorju Sfurzat f'sekonda; SwCl = Klorur tal-Għaraq; PEx = Aggravament Pulmonari; BMI = Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R RD = Kwestjonarju dwar il-Fibrożi Ċistika – Dominju Respiratorju Rivedut; LS = l-Inqas Kwadrati; CI = Intervall ta' Kunfidenza; n = daqs tas-subkampjun * Linja bażi = linja bażi tal-istudji originali † Għall-individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp IVA/TEZ/ELX, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv kien jinkludi <i>data</i> mill-istudji originali sa 192 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105 (N=255, inklużi 4 pazjenti li ma għaddewx għal studju 445-105). Għall-individwi li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' Plaċebo jew TEZ/IVA, il-Perjodu tal-Effikaċja TC Kumulattiv jinkludi <i>data</i> minn 192 ġimgha ta' trattament fl-istudju 445-105 biss (N=255).					

Studju 445-124

Ġew evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX fi 307 pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar mingħajr mutazzjoni *F508del* imma b'mutazzjoni *CFTR* li tikkwalifika u li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX (studju 445-124).

Fi studju 445-124 il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimgha 24. Il-punti aħharin sekondarji kienu l-bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq, il-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R, il-parametri tat-tkabbir (BMI, piż), u n-numru ta' PEx. Ara Tabella 11 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji tal-effikaċja.

Tabella 11: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji, sett shih ta' analizi (studju 445-124)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=102	IVA/TEZ/ELX N=205
Primarju			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti perċentwali)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -0.4 (0.8)	9.2 (7.2, 11.3) <i>P</i> < 0.0001 8.9 (0.6)
Sekondarju			
Bidla assoluta fil-chloride tal-ġharaq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (mmol/L)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.5 (1.6)	-28.3 (-32.1, -24.5) <i>P</i> < 0.0001 -27.8 (1.1)
Bidla assoluta fil-punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA -2.0 (1.6)	19.5 (15.5, 23.5) <i>P</i> < 0.0001 17.5 (1.2)
Bidla assoluta fil-BMI mil-linja bażi f' ġimgħa 24 (kg/m ²)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.35 (0.09)	0.47 (0.24, 0.69) <i>P</i> < 0.0001 0.81 (0.07)
Bidla assoluta fil-piż mil-linja bażi f' ġimgħa 24 (kg)	Differenza fit-trattament (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 1.2 (0.3)	1.3 (0.6, 1.9) <i>P</i> < 0.0001 2.4 (0.2)
Numru ta' PEx sa ġimgħa 24	Proporzjon ta' rata (95% CI) Valur <i>P</i> Numru ta' avvenimenti Rata stmata ta' avvenimenti fis-sena	MA MA 40 0.63	0.28 (0.15, 0.51) <i>P</i> < 0.0001 21 0.17
BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R RD: Kwestjonarju tal-Fibrożi Ċistika-Dominju Respiratorju Rivedut; CI: Intervall ta' Kunfidenza; IV: minn ġol-vini; IVA: ivacaftor; LS: l-Inqas Kwadri; N: daqs totali tal-kampjun; <i>P</i> : probabbiltà; PEx: Aggravament Pulmonari; ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; SE: Żball Standard; SwCl: Chloride tal-Ġharaq; TEZ: tezacaftor			

Studju CFD-016

Studju CFD-016 kien jinkludi 422 pazjent omożigotiċi b'CF mhux *F508del* li kellhom mill-inqas mutazzjoni *CFTR* waħda li tirrispondi għal IVA/TEZ/ELX abbażi ta' *data FRT in vitro*. Wara segwitu medjan ta' 1.31 sena, il-bidla medja fil-ppFEV₁ kienet 4.53% (95% CI: 3.5, 5.56). Skont il-mutazzjoni *CFTR* li kienet tinkludi ≥5 pazjenti, kważi s-sottogruppi kollha wrew titjib fil-ppFEV₁ matul dak iż-żmien, minbarra s-sottogrupp b'R74W.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju 445-106

Fl-istudju 445-106, il-punt ta' tmiem primarju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà ġie ewalwat matul 24 ġimgħa f'pazjenti b'età minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena. Il-punti ta' tmiem sekondarji kienu evalwazzjoni tal-farmakokinetika u l-effikaċja.

Ara Tabella 12 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 12: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (N=66) (studju 445-106)			
Analizi	Linja bażi Medja (SD)	Bidla assoluta sa ġimgha 12 Bidla fil-grupp innifsu (CI ta' 95%)	Bidla assoluta sa ġimgha 24 Bidla fil-grupp innifsu (CI ta' 95%)*
ppFEV ₁ (punti perċentwali)	n=62 88.8 (17.7)	n=59 9.6 (7.3, 11.9)	n=59 10.2 (7.9, 12.6)
Punteġġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R (punti)	n=65 80.3 (15.2)	n=65 5.6 (2.9, 8.2)	n=65 7.0 (4.7, 9.2)
Punteġġ-z tal-BMI skont l-età	n=66 -0.16 (0.74)	n=58 0.22 (0.13, 0.30) [†]	n=33 0.37 (0.26, 0.48) [‡]
Punteġġ-z tal-piż skont l-età	n=66 -0.22 (0.76)	n=58 0.13 (0.07, 0.18) [†]	n=33 0.25 (0.16, 0.33) [‡]
Punteġġ-z tat-tul skont l-età	n=66 -0.11 (0.98)	n=58 -0.03 (-0.06, 0.00) [†]	n=33 -0.05 (-0.12, 0.01) [‡]
Numru ta' aggravamenti pulmonari ^{††}	N/A	N/A	n=66 4 (0.12) [§]
LCI _{2.5}	n=53 9.77 (2.68)	n=48 -1.83 (-2.18, -1.49)	n=50 -1.71 (-2.11, -1.30)
SD: Devjazzjoni Standard; CI: Intervall ta' Kunfidenza; ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; N/A: Mhux Applikabbli; LCI: Indiċi tat-Tneħħija mill-Pulmun (<i>Lung Clearance Index</i>); n: daqs tas-subkampjun * Mhux il-partecipanti kollha inkluzi fl-analizijiet kellhom <i>data</i> disponibbli għal żjarat ta' segwitu, speċjalment minn ġimgha 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id- <i>data</i> f' ġimgha 24 kienet imfixkla minhabba l-pandemija tal-COVID-19. Id- <i>data</i> ta' ġimgha 12 giet affettwata inqas mill-pandemija. † Fl-evalwazzjoni ta' ġimgha 12. ‡ Fl-evalwazzjoni ta' ġimgha 24. †† Aggravament pulmonari kien definit bħala bidla fit-terapija bl-antibijotiċi (IV, man-nifs, jew orali) bħala riżultat ta' 4 jew aktar mit-12-il sinjal/sintomu sinopulmonari speċifikat minn qabel. § Numru ta' avvenimenti u rata ta' avvenimenti stmati fis-sena abbażi ta' 48 ġimgha fis-sena.			

Studju 445-107

Studju 445-107 huwa studju ta' estensjoni open-label maqsum f'żewġ partijiet (parti A u parti B) ta' 192 ġimgha biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja tat-trattament fit-tul b'IVA/TEZ/ELX f'pazjenti li lestew l-istudju 445-106. Il-punti aħharin tal-effikaċja ġew inkluzi bħala punti aħharin sekondarji. L-analizi finali ta' dan l-istudju saret f'64 pazjent pedjatriku li kellhom 6 snin jew aktar. B'192 ġimgha addizzjonali ta' trattament, deher titjib sostnut fil-ppFEV₁, SwCl, fil-punteġġ CFQ-R RD, u LCI_{2.5}, b'mod konsistenti mar-riżultati osservati fl-istudju 445-106.

Studju 445-116

Fl-istudju 445-116 it-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f'pazjenti b'età minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti sa 24 ġimgha fil-punt aħhari primarju (LCI_{2.5}). Id-differenza fil-medja LS tat-trattament għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-placebo għall-bidla assoluta f'LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgha 24 kienet ta' -2.26 (95% CI: -2.71, -1.81; *P* < 0.0001).

Studju 445-111

Fl-istudju 445-111, il-punt ta' tmiem primarju tas-sigurtà u t-tollerabbiltà ġie ewalwat matul 24 ġimgha. Il-punti ta' tmiem sekondarji inkludew evalwazzjoni tal-farmakokinetika, u l-punti ta' tmiem tal-

effikaċja inkludew bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq (ara Effetti farmakodinamiċi) u LCI_{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24. Ara Tabella 13 għal sommarju tal-eżiti sekondarji tal-effikaċja.

Tabella 13: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (studju 445-111)	
Analizi	Bidla fil-grupp innifsu (CI ta' 95%) għal IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (mmol/L)	N=75 -57.9 (-61.3, -54.6)
Bidla assoluta fl-LCI _{2.5} mil-linja bażi sa ġimgħa 24	N=63* -0.83 (-1.01, -0.66)
CI: Intervall ta' Kunfidenza; LCI: Indiċi tat-Tnehhija mill-Pulmun (Lung Clearance Index)	
* L-LCI ġie evalwat biss f'pazjenti ta' 3 snin u aktar fl-iskrinjar.	

Studju 445-124

Fi studju 445-124, ġew evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' IVA/TEZ/ELX f'pazjenti b'CF li kellhom 6 snin u aktar mingħajr mutazzjoni *F508del*. Twettqet analiżi post-hoc dwar l-effikaċja f'31 pazjent li kellhom minn 6 snin sa 12-il sena, li minnhom 23 pazjent irċewew IVA/TEZ/ELX. Il-bidla medja (SD) mil-linja bażi kienet 10.2% (16.2) għall-ppFEV₁ u -37.7 (18.8) mmol/L għall-chloride tal-għaraq.

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' ELX, TEZ u IVA hi simili bejn individwi adulti f'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara l-bidu tad-dożaġġ darba kuljum ta' ELX u TEZ u dożaġġ darbtejn kuljum ta' IVA, il-konċentrazzjonijiet ta' ELX, TEZ u IVA fil-plażma jilhqgħu l-istat fiss fi żmien madwar 7 ijiem għal ELX, fi żmien 8 ijiem għal TEZ, u fi żmien 3-5 ijiem għal IVA. Mal-ghoti tad-doża ta' IVA/TEZ/ELX fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 3.6 għal ELX, 2.8 għal TEZ u 4.7 għal IVA. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f'Tabella 14.

Tabella 14: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f'pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar			
Doża	Sustanza Attiva	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24h,ss} jew AUC_{0-12h,ss} (µg·h/mL)*
IVA 150 mg kull 12-il siegħa/TEZ 100 mg u ELX 200 mg darba kuljum	ELX	9.15 (2.09)	162 (47.5)
	TEZ	7.67 (1.68)	89.3 (23.2)
	IVA	1.24 (0.34)	11.7 (4.01)
SD: Devjazzjoni Standard; C _{max} : konċentrazzjoni massima osservata; AUC _{ss} : Żona Taht il-Kurva tal-Konċentrazzjoni kontra l-ħin fl-istat fiss			
* AUC _{0-24h} għal ELX u TEZ u AUC _{0-12h} għal IVA			

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ELX meta mogħti mill-ħalq wara l-ikel hija ta' madwar 80%. ELX jiġi assorbit b'ħin medjan (medda) għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 6 sigħat (4 sa 12-il siegħa) filwaqt li l-medjan (medda) tat-t_{max} ta' TEZ u IVA hu ta' madwar 3 sigħat (2 sa 4 sigħat) u 4 sigħat (3 sa 6 sigħat), rispettivament. L-esponiment ta' ELX (AUC) jiżdied bejn wieħed u ieħor b'1.9 sa 2.5 darbiet meta mogħti ma' ikla b'ammont moderat ta' xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' IVA jiżdied b'madwar 2.5 sa 4.0 darbiet meta mogħti ma' iklet li fihom ix-xaham meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' TEZ (ara sezzjoni 4.2).

Billi l-esponimenti ta' ELX kienu madwar 20% aktar baxxi wara l-ghoti tal-granuli ta' IVA/TEZ/ELX meta mqabbla mal-pillola ta' referenza ta' IVA/TEZ/ELX, il-formulazzjonijiet ma tqisux bhala interkambjabbli.

Distribuzzjoni

ELX jehel b'>99% mal-proteini tal-plazma u TEZ jehel b'madwar 99% mal-proteini tal-plazma, fiz-żewg kazijiet primarjament mal-albumina. IVA jehel b'madwar 99% mal-proteini tal-plazma, primarjament ma' albumina, u wkoll ma' alpha l-acid glikoproteina u mal-gamma-globulina umana. Wara l-ghoti orali ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, il-volum apparenti tad-distribuzzjoni medju ($\pm$ SD) ta' ELX, TEZ u IVA kien 53.7 L (17.7), 82.0 L (22.3) u 293 L (89.8), rispettivament. ELX, TEZ u IVA ma jgħux diviżi b'mod preferenzjali f'ċelluli tad-demem ħomor tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

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

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

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

L-effett tal-ġenotip eterożigotiku ta' CYP3A4*22 fuq l-esponiment ta' TEZ, IVA u ELX huwa konsistenti mal-effett tal-ghoti flimkien ta' inibitur dgħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament relevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' TEZ, IVA jew ELX m'huma meqjusa neċessarji. 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' tnehhija apparenti medja ($\pm$ SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss kienet ta' 1.18 (0.29) L/sieġha, 0.79 (0.10) L/sieġha u 10.2 (3.13) L/sieġha, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA wara l-ghoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX huma ta' madwar 24.7 (4.87) sigħat, 60.3 (15.7) sigħat u 13.1 (2.98) sigħat, rispettivament. Il-half-life effettiva medja (SD) ta' TEZ wara l-ghoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX hi ta' 11.9 (3.79) sigħat.

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

Wara għoti orali ta' 14 C-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.

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

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

Indeboliment tal-fwied

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

Tezacaftor u ivacaftor

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

Ivacaftor

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

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

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

Sess tal-persuna

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

Razza

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

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

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA osservati fi studji tal-fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analiżi PK tal-popolazzjoni huma ppreżentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 15. L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA f'pazjenti li għandhom minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena età jinsabu fil-medda osservata f'pazjenti li għandhom minn 18-il sena 'il fuq.

Tabella 15. Medja (SD) tal-esponimenti ta' ELX, M23-ELX, TEZ, M1-TEZ u IVA osservati fl-istat fiss skont il-grupp ta' età u d-doża mogħtija

Grupp ta' età/piż	Doża	ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	M23-ELX AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	M1-TEZ AUC _{0-24h,ss} (µg·h/mL)	IVA AUC _{0-12h,ss} (µg·h/mL)
Pazjenti li kellhom minn sentejn sa <6 snin, 10 kg sa <14 kg (N=16)	IVA 60 mg qAM/ TEZ 40 mg qd/ ELX 80 mg qd u IVA 59.5 mg qPM	128 (24.8)	56.5 (29.4)	87.3 (17.3)	194 (24.8)	11.9 (3.86)
Pazjenti li kellhom minn sentejn sa <6 snin, ≥14 kg (N=59)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	138 (47.0)	59.0 (32.7)	90.2 (27.9)	197 (43.2)	13.0 (6.11)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, <30 kg (N=36)	IVA 75 mg q12h/ TEZ 50 mg qd/ ELX 100 mg qd	116 (39.4)	45.4 (25.2)	67.0 (22.3)	153 (36.5)	9.78 (4.50)
Pazjenti li kellhom minn 6 snin sa <12-il sena, >30 kg (N=30)	IVA 150 mg q12h/TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59.4)	104 (52.0)	103 (23.7)	220 (37.5)	17.5 (4.97)
Pazjenti adolexxenti (12 sa < 18-il sena) (N=72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36.8)	58.5 (25.6)	88.8 (21.8)	148 (33.3)	10.6 (3.35)
Pazjenti adulti (≥18-il sena) (N=179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49.9)	64.6 (28.9)	89.5 (23.7)	128 (33.7)	12.1 (4.17)
SD: Devjazzjoni Standard; AUC _{ss} : Żona ta' Taħt il-Kurva tal-Konċentrazzjoni kontra l-hin fl-istat fiss; qd: darba kuljum; qAM: darba kull filghodu; qPM: darba kull filghaxija; q12h: darba kull 12-il siegħa						

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 dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala

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

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

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

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

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 darbjet l-MRHD abbażi ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f' firien irġiel u 100 mg/kg/jum (3 darbjet 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-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 darbjet aktar l-esponiment sistemiku ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' IVA kien osservat f' firien u fniek tqal.

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

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Silica, kollojdali anidruż (E551)
Croscarmellose sodium (E468)
Hypromellose (E464)
Hypromellose acetate succinate
Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E470b)
Mannitol (E421)
Sodium laurilsulfate (E487)
Sucralose (E955)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Ladarba tithallat, it-taħlita ntweriet li hija stabbli għal siegħa.

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

Qartas laminat tal-fojl stampat tal-polyethylene terephthalate/polyethylene/fojl/polyethylene (BOPET/PE/Foij/PE) b'orjentazzjoni biassjali.

Daqs ta' pakkett ta' 28 qartas (4 kartieri ta' ġimġha, kull waħda b'7 qratas).

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-ġigijiet lokali.

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Awwissu 2020

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 2025

10. DATA TA' REVIŻJONI 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 MEDICINALI**

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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
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 jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat 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-awtorizzazzjon**

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
Studju dwar l-Effikaċja ta' Wara l-Awtorizzazzjoni (PAES): Sabiex tiġi kkaratterizzata aktar l-effikaċja fit-tul fost it-tfal b'CF li huma eterożigotiċi għal <i>F508del</i> u li għandhom minn sentejn sa 5 snin, l-MAH għandu jwettaq studju bbażat fuq ir-reġistru dwar l-effettività fit-tul, u jissottometti r-riżultati tiegħu, li jqabbel il-progressjoni tal-marda fost it-tfal b'CF li huma eterożigotiċi għal <i>F508del</i> -CFTR u li kellhom minn sentejn sa 5 snin meta nbeda t-trattament b'Kaftrio mqabbla mal-progressjoni tal-marda fost il-koort imqabbel f'daqqa tat-tfal b'CF li qatt ma rċiew trattament b'Kaftrio, minbarra koort storiku longitudinali, skont protokoll miftiehem.	Sottomissjoni tal-protekkoll shih sa Ġunju 2024 Reġistrazzjoni mlestija sa Diċ 2024 Data mistennija għar-Rapport finali 31 ta' Diċ 2029

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

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

Iftaħ

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 (Ireland) 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/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaftrio 37.5 mg/25 mg/50 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

Iftaħ

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 (Ireland) 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/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 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 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. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli f'qartas
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Kull qartas ta' granuli fih 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli f'qartas

28 qartas

4 kartieri individwali b'7 qartas f'kull kartiera

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra. Qabel ma tikkonsoma t-taħlita kollha, hares għewwa l-qartas biex tiżgura li m'għadx baqa' granuli go fih.

Uża fi żmien siegħa wara li thalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fihom ix-xaħam.

Għolli hawn biex tiftaħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. s

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**KARTIERA GHALL-QARTAS****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli f'qartas
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Kull qartas ta' granuli fih 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor u 100 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l-fuljett ta' taghrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli f'qartas

7 qratas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra. Qabel ma tikkonsma t-taħlita kollha, haress għewwa l-qartas biex tiżgura li m'għadx baqa' granuli ġo fih.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fihom ix-xaħam.

Uża d-dożi tas-7 ijiem kollha qabel tibda kartiera ġdida.

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/004

13. NUMRU TAL-LOTT

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-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
QRATAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Vertex Pharmaceuticals

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli f'qartas
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Kull qartas ta' granuli fih 60 mg ta' ivacaftor, 40 mg ta' tezacaftor u 80 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli f'qartas

28 qartas

4 kartieri individwali b'7 qartas f'kull kartiera

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra. Qabel ma tikkonsma t-taħlita kollha, hares għewwa l-qartas biex tiżgura li m'għadx baqa' granuli go fih.

Uża fi żmien siegħa wara li thalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fihom ix-xaħam.

Għolli hawn biex tiftaħ

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli

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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

KARTIERA GHALL-QARTAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli f'qartas
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

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

Kull qartas ta' granuli fih 60 mg ta' ivacaftor, 40 mg ta' tezacaftor u 80 mg ta' elexacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih il-lactose.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granuli f'qartas

7 qartas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Hallat il-kontenut kollu ta' qartas ma' 5 mL ta' ikel artab jew likwidu li jkun adattat għall-età li jkun fit-temperatura tal-kamra jew taħt it-temperatura tal-kamra. Qabel ma tikkonsma t-taħlita kollha, haress għewwa l-qartas biex tiżgura li m'għadx baqa' granuli go fih.

Uża fi żmien siegħa wara li thalltu, eżatt qabel jew wara ikla jew snack li jkun fihom ix-xaħam.

Uża d-dożi tas-7 ijiem kollha qabel tibda kartiera ġdida.

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/20/1468/003

13. NUMRU TAL-LOTT

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-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN QRATAS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor
Użu orali

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

Vertex Pharmaceuticals

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiegħu din il-medicina 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-medicina 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 Kaftrio u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Kaftrio
3. Kif għandek tiegħu Kaftrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen 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-medicina 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 jwahħal.

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

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

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

Kaftrio (meta jittiehed flimkien ma' ivacaftor) jgħinek tiegħu 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'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Kaftrio

Tihux Kaftrio:

- **Jekk inti allergiku** għal ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- **Kellem lit-tabib tiegħek,** u tihux il-pilloli, jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek problemi tal-fwied jew kellek dawn il-problemi fil-passat. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tieghek (ara sezzjoni 4).

- It-tabib tieghek se jagħmel xi **testijiet tad-demmi biex jiċċekkja l-fwied tieghek** qabel u waqt il-kura b'Kaftrio, speċjalment jekk it-testijiet tad-demmi tieghek 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 tieghek immedjatement jekk għandek kwalunkwe sintomi ta' problemi tal-fwied. Is-sintomi huma elenkati f'sezzjoni 4.

- **Depressjoni** (inklużi hsibijiet suwiċidali, bidliet fl-imġiba, ansjetà, u disturbi tal-irqad) għet irrapportata f'pazjenti waqt li kienu qed jieħdu Kaftrio, li normalment tibda fl-ewwel tliet xhur tat-trattament. Kellem lit-tabib tieghek minnufih jekk inti (jew xi hadd li qed jieħu din il-medicina) tesperjenzaw xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' depressjoni: burdata ta' dwejjaq jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali jew hsibijiet biex twegġa' jew toqtol lilek innifsek, u/jew diffikultajiet biex torqod (ara sezzjoni 4).

Kellem lit-tabib tieghek jekk tagħraf bidliet fl-imġiba fit-tifel/tifla tieghek fl-ewwel xahrejn mill-bidu tat-trattament.

- **Kellem lit-tabib tieghek jekk għandek problemi tal-kliwi**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.
- **Jekk għandek żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I** (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jagħmlux il-proteina CFTR), m'għandekx tiegħu Kaftrio, minhabba li m'intix mistenni li tirrispondi għal din il-medicina.
- **Kellem lit-tabib tieghek** qabel tibda l-kura b'Kaftrio jekk irċivejt **trapjant ta' organu**.
- **Kellem lit-tabib tieghek** 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 tiegħu Kaftrio.
- **It-tabib tieghek 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 seħħet f'xi tfal u adolexxenti li rċievew din il-kura.

Tfal taht is-6 snin

Tatix din il-medicina lil tfal li għandhom inqas minn 6 snin għaliex mhux magħruf jekk il-pilloli ta' Kaftrio humiex siguri u effettivi f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini ohra u Kaftrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini ohra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Kaftrio jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tieghek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini mnizzla hawn taht. It-tabib tieghek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-mediċini jekk tiegħu 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-demm** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demm). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride, glipizide, glyburide, nateglinide u repaglinide.
- **Mediċini biex jitnaqqas il-koleseterol fid-demm**. Dawn jinkludu pitavastatin u rosuvastatin.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pessjoni tad-demm**. 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 tiehu din il-mediċina 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-mediċina matul it-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.
 - **Treddigh:** Ivacaftor, tezacaftor, u elexacaftor ġew identifikati fi trabi li qeghdin jigu mreddghin. 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 ħlief jekk m'intix affettwat.

Kaftrio fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu Kaftrio

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

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża korretta għalik.

Kaftrio normalment jittiehed ma' ivacaftor.

Doża rakkomandata għal pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar

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

Ħalli madwar 12-il siegħa għaddu bejn il-pilloli ta' filghodu u ta' filghaxija.

Il-pilloli qeghdin 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, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ, 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, hlief 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 tieħu Kaftrio

Jekk tinsa doża, ikkalkula kemm ilu ħin 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 tieħu 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-ħin 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 tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Kaftrio

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

Ħsara fil-fwied u aggravar tal-funzjoni tal-fwied f'nies b'mard tal-fwied jew mingħajru. Id-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-fwied tista' tkun serja u tista' tirrikjedi li jsir trapjant (ara sezzjoni 2).

Enzimi tal-fwied miżjuda fid-demmi huma komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'Kaftrio. 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-ġhajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura

Depressjoni. Sinjali ta' dan jinkludu burdata ta' dwejjaq jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali (ara sezzjoni 2).

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 fit-tfal, u fin-nisa meta mqabbel mal-irġiel)

Għid lit-tabib tiegħek immedjatamaent jekk tinnota raxx.

Effetti sekondarji ohra:

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

- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni)
- Uġiġħ orofaringali (uġiġħ fil-ġriżmejn)
- Kongestjoni nażali
- Uġiġħ fl-istonku jew addominali
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' stress fuq il-fwied)
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta' kollass tal-muskoli) osservata fit-testijiet tad-demem

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Influenza
- Tehid ta' nifs anormali (qtuġħ ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Zokkor baxx fid-demem (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

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
- Tharħir
- Widnejn imblukkati (kongestjoni fil-widnejn)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- Ħsara lill-fwied
- Żieda fil-kejl tal-bilirubina (test tad-demem tal-fwied)

- Bidliet fl-imġiba

Effetti sekondarji ohra fl-adolesxenti

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

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' bidliet fl-imġiba ġew irrappurtati fi tfal żgħar bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin.

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 mniżża f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Kaftrio

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kaftrio

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

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

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

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

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

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

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

Kif jidher Kaftrio u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 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
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra 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 ohra dwar mard rari u kura.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli f'qartas
Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli f'qartas
ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel it-tifel/tifla tiegħek jibdw jiehdu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalihom.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lit-tifel/tifla tiegħek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tat-tifel/tifla tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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 t-tifel/tifla tiegħek jiehdu 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-medicina tgħin liċ-ċelluli tal-pulmun jaħdmu aħjar f'xi pazjenti li għandhom fibrozi ċistika (CF). CF hija kundizzjoni li tintiret li fiha l-pulmun u s-sistema diġestiva jistgħu jinstaddu b'mukus oħxon u jwahħal.

Kaftrio li jittiehed ma' ivacaftor hu għall-pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin li għandhom CF, b'mill-inqas mutazzjoni wahda fil-ġene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) li tirrispondi għal Kaftrio. Dan huwa maħsub bħala kura fit-tul.

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

Kaftrio normalment jittiehed flimkien ma' medicina 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) jgħin lit-tifel/tifla tiegħek jiehdu n-nifs billi jtejjeb il-funzjonament tal-pulmun tagħhom. Tista' tinduna wkoll li t-tifel/tifla tiegħek mhumix jimirdu daqshekk frekwenti, jew li hija eħfef għalihom li jzidu l-piż.

2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kaftrio

Tagħtix Kaftrio lit-tifel/tifla tiegħek:

- **Jekk it-tifel/tifla tiegħek huma allergiċi** għal ivacaftor, tezacaftor, elexacaftor, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek,** u tagħtihomx din il-medicina, jekk dan japplika għat-tifel/tifla tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek ghandhom problemi tal-fwied jew kellek dawn il-problemi fil-passat. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tat-tifel/tifla tieghek (ara sezzjoni 4).

- It-tabib tieghek se jagħmel xi **testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-fwied tat-tifel/tifla tieghek** qabel u waqt il-kura b'Kaftrio, speċjalment jekk it-testijiet tad-demmm tat-tifel/tifla tieghek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Jista' jkun hemm żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmm f'pazjenti li kienu qed jirċievu Kaftrio.

Għid it-tabib tieghek immedjatement jekk it-tifel/tifla tieghek ikollhom kwalunkwe sintomi ta' problemi tal-fwied. Is-sintomi huma elenkati f'sezzjoni 4.

- **Depressjoni** (inklużi ħsibijiet suwiċidali, bidliet fl-imġiba, ansjetà, u disturbi tal-irqad) għet irrappurtata f'pazjenti waqt li kienu qed jiehdu Kaftrio, li normalment tibda fl-ewwel tliet xhur tat-trattament. Kellem lit-tabib tieghek minnufih jekk it-tifel jew tifla tieghek jesperjenzaw xi wiehed mis-sintomi li ġejjin, li jistgħu jkunu sinjali ta' depressjoni: burdata ta' dwejjaq jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali jew ħsibijiet biex iweġġgħu jew joqtlu lilhom infushom, u/jew diffikultajiet biex jorqdu (ara sezzjoni 4).

Kellem lit-tabib tieghek jekk tagħraf bidliet fl-imġiba fit-tifel/tifla tieghek fl-ewwel xahrejn mill-bidu tat-trattament.

- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk ghandhom problemi tal-kliewi**, jew jekk it-tifel/tifla tieghek kellhom dawn il-problemi fil-passat.
- **Jekk it-tifel/tifla tieghek ghandu/għandha żewġ mutazzjonijiet ta' Klassi I** (mutazzjonijiet li huma magħrufa li ma jagħmlux il-proteina CFTR), m'għandekx tagħtih/tagħtiha Kaftrio, minhabba li dawn mhumiex mistennija li jirrispondu għal din il-medicina.
- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek** qabel tibda l-kura b'Kaftrio jekk it-tifel/tifla tieghek irċiew **trapjant ta' organu**.
- **It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-ġhajnejn** qabel u matul il-kura b'Kaftrio. Lenti tal-ġhajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista seħħet f'xi tfal u adolexxenti li rċiew din il-kura.

Tfal taht is-sentejn

Tagħtix il-granuli ta' Kaftrio lil tfal li għandhom inqas minn sentejn għaliex mhux magħruf jekk il-granuli ta' Kaftrio humiex siguri u effettivi f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u Kaftrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek qed jiehdu, ħadu dan l-aħhar jew jistgħu jiehdu xi medicini ohra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem Kaftrio jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek qed jiehdu xi wahda minn dawn il-medicini mnizzla hawn taht. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jibdel id-doża ta' wahda mill-medicini jekk it-tifel/tifla tieghek jiehdu kwalunkwe wahda minn dawn.

- **Medicini antifungali** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole u voriconazole.
- **Medicini antibijotiċi** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali). Dawn jinkludu clarithromycin, erythromycin, rifampicin, rifabutin u telithromycin.
- **Medicini kontra l-epilessija** (użati għall-kura ta' puplesija jew aċċessjonijiet epilettiċi). Dawn jinkludu carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
- **Medicini 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-demem** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride, glipizide, glyburide, nateglinide u repaglinide.
- **Mediċini biex jitnaqqas il-koleseterol fid-demem**. Dawn jinkludu pitavastatin u rosuvastatin.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pressjoni tad-demem**. Dawn jinkludu verapamil.

Kafrtio ma' ikel u xorb

Evita li tagħti lit-tifel/tifla tiegħek ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt il-kura għax dawn jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Kafrtio billi jżidu l-ammont ta' Kafrtio f'għisem it-tifel/tifla tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kafrtio jista' jistordi lit-tfal. Jekk it-tifel/tifla tiegħek iħossuhom storduti, hu rakkomandat li ma jirkbux ir-rota u ma jagħmlux xi haġa oħra li tkun teħtieġ l-attenzjoni sħiħa tagħhom.

Il-granuli ta' Kafrtio fihom il-lactose u s-sodium

Jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qallek li t-tifel/tifla tiegħek għandhom intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek qabel it-tifel/tifla tiegħek jiehdu din il-mediċina.

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

3. Kif għandek tiehu Kafrtio

Dejjem aġti lit-tifel/tifla tiegħek din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jiddetermina d-doża korretta għat-tifel/tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek għandhom ikompli jużaw il-mediċini l-oħra kollha li jużaw, hliet jekk it-tabib tagħhom jgħidilhom biex jieqfu jużaw xi waħda minnhom.

Kafrtio normalment jittiehed ma' ivacaftor.

Doża rakkomandata għal pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin

Età	Piż	Doża ta' filghodu	Doża ta' filghaxija
Sentejn sa inqas minn 6 snin	10 kg sa < 14 kg	Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg	Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 59.5 mg
Sentejn sa inqas minn 6 snin	≥ 14 kg	Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg

Aġti lit-tifel/tifla tiegħek id-dozi ta' filghodu u ta' filghaxija b'madwar 12-il siegħa bejniethom.

Il-granuli qegħdin għall-użu orali.

Biex tipprepara l-granuli ta' Kafrtio:

- Żomm il-qartas bil-linja minn fejn taqta' fin-naħa ta' fuq.
- Hawwad il-qartas bil-mod biex il-granuli ta' Kafrtio joqogħdu.
- Ċarrat jew iftaħ il-qartas billi taqta' minn fuq il-linja minn fejn taqta'.

- Ferra' b'attenzjoni l-granuli kollha ta' Kafrtio fil-qartas f'kuċċarina wahda (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu f'kontenitur żgħir (bħal skutella vojta). Hares ġewwa l-qartas biex tiżgura li m'għadx baqa' granuli go fih.
 - L-ikel jew il-likwidu għandu jkun f'temperatura tal-kamra jew taħtha.
 - Eżempji ta' ikel artab jew likwidu jinkludu purè tal-frott, jogurt bit-togħma jew pudina, u ħalib jew juice.
 - Hallat il-granuli ta' Kafrtio mal-ikel jew ma' likwidu.
- Wara t-tahlit, agħti Kafrtio fi żmien siegħa. Żgura li tittiehed il-medicina kollha.

Agħti d-dożi kemm ta' Kafrtio kif ukoll ta' ivacaftor ma' ikel li fih ix-xaham. Ikel jew snacks li fihom ix-xaham jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaham huwa:

- Ġobon, ħalib shiħ, prodotti tal-ħalib magħmulin minn ħalib shiħ, jogurt, ċikkulata
- Lahmijiet, ħut żejtni
- Avocados, hummus, prodotti bbażati fuq is-sojja (tofu)
- Ġewż, bars/drinks nutizzjonali li jkun fihom ix-xaham

Evita li tagħti lit-tifel/tifla tiegħek ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt li t-tifel/tifla tiegħek ikunu qed jiehdu Kafrtio. Ara *Kafrtio ma' ikel u xorb* f'sezzjoni 2 għal aktar dettalji.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi tal-fwied, jew moderati jew severi, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-medicina tat-tifel/tifla tiegħek jew jiddeċiedi li jwaqqaf il-kura b'Kafrtio. Ara wkoll *Twissijiet u prekawzjonijiet* f'sezzjoni 2.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kafrtio aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li tiegħu l-medicina tat-tifel/tifla tiegħek u dan il-fuljett miegħek. It-tifel/tifla tiegħek jista' jkollhom effetti sekondarji, li jinkludu daww imsemmija f'sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tagħti lit-tifel/tifla tiegħek Kafrtio

Jekk tinsa tagħti doża lit-tifel/tifla tiegħek, ikkalkula kemm ilu hin mid-doża li nqabżet.

- **Jekk għaddew inqas minn 6 sigħat** mid-doża li qabżu t-tifel/tifla tiegħek, jew ta' filgħodu jew ta' filgħaxija, agħti d-doża li tkun insejt tagħti kemm jista' jkun malajr. Imbagħad kompli bl-iskeda tas-soltu.
- Jekk ikunu għaddew **aktar minn 6 sigħat**:
 - **Jekk it-tifel/tifla tiegħek qabżu doża ta' filgħodu** ta' Kafrtio, agħtiha minnufih malli tiftakar. Tagħtix id-doża ta' filgħaxija ta' ivacaftor. Agħti d-doża ta' filgħodu li jkun jmiss fil-hin tas-soltu.
 - **Jekk it-tifel/tifla tiegħek qabżu doża ta' filgħaxija** ta' ivacaftor, tagħtix id-doża li tkun qbiżt. Stenna sal-jum ta' wara u agħti d-doża ta' filgħodu ta' Kafrtio bħas-soltu.

Tagħtix doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tagħti Kafrtio lit-tifel/tifla tiegħek

Agħti Kafrtio lit-tifel/tifla tiegħek għat-tul ta' żmien irrakkomandat mit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. Tiqafx ħlief jekk it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji:

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

Hsara fil-fwied u aggravar tal-funzjoni tal-fwied f'nies b'mard tal-fwied jew mingħajru. Id-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-fwied tista' tkun serja u tista' tirrikjedi li jsir trapjant (ara sezzjoni 2). Enzimi tal-fwied miżjuda fid-demm huma komuni hafna f'pazjenti ttrattati b'Kaftrio. 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-ġhajnejn
- Telf ta' aptit
- Dardir jew rimettar
- Awrina skura

Depressjoni. Sinjali ta' dan jinkludu burdata ta' dwejjaq jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali (ara sezzjoni 2).

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatement jekk ikollhom xi wieħed minn dawn is-sintomi.

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

- Raxx (komuni aktar fit-tfal, u fin-nisa meta mqabbel mal-irġiel)

Għid lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatamaent jekk tinnota raxx.

Effetti sekondarji oħra:

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

- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni)
- Uġiġh orofaringali (uġiġh fil-ġriżmejn)
- Kongestjoni nażali
- Uġiġh fl-istonku jew addominali
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta' stress fuq il-fwied)
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta' kollass tal-muskoli) osservata fit-testijiet tad-demm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Influenza
- Tehid ta' nifs anormali (qtuġh ta' nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija)
- Imnieher inixxi
- Problemi tas-sinus (kongestjoni tas-sinus)
- Ħmura jew uġiġh fil-gerżuma
- Problemi fil-widnejn: uġiġh jew skomfort fil-widnejn, tisfir fil-widnejn, tambur tal-widna infjammata
- Thoss kollox idur bik (disturb fuq ġewwa tal-widna)
- Gass
- Ponot (akne)
- Thokkok il-ġilda
- Massa fis-sider

- Thossok imdardar

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

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

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli)

- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- Hsara lill-fwied
- Żieda fil-kejl tal-bilirubina (test tad-demm tal-fwied)
- Bidliet fl-imġiba

Effetti sekondarji ohra fl-adolessenti

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

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal

Il-biċċa l-kbira tal-kazijiet ta' bidliet fl-imġiba ġew irrappurtati fi tfal żgħar bl-età ta' bejn sentejn u 5 snin.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla 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-qartas 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-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Kaftrio

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

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli

Kull qartas fih 60 mg ta' ivacaftor, 40 mg ta' tezacaftor, u 80 mg ta' elexacaftor.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli

Kull qartas fih 75 mg ta' ivacaftor, 50 mg ta' tezacaftor, u 100 mg ta' elexacaftor.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: silica colloidal anhydrous (E551), croscarmellose sodium (E468), hypromellose (E464), hypromellose acetate succinate, lactose monohydrate, magnesium stearate (E470b), mannitol (E421), sodium laurilsulfate (E487), u sucralose (E955).

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

Kif jidher Kaftrio u l-kontenut tal-pakkett

Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg granuli huma granuli minn bojod sa bojod maħmuġin f'qartas issigillat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli huma granuli minn bojod sa bojod maħmuġin f'qartas issigillat.

Kaftrio hu disponibbli fid-daqs tal-pakkett ta' 28 qartas (4 kartieri ta' ġimgħa, kull waħda b'7 qartas).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) 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
Northern Ireland BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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.