

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

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

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

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

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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 *F508del* waħda fil-gene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Il-monitoraġġ tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jinbenda 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 wiehed u ieħor b'madwar 12-il siegħa bejniethom, ma' ikel li fih ix-xaħam (ara Metodu ta' kif għandu jingħata).

Meta wiehed jinsa jieħu doża

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

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat:

- mid-doża maqbuża ta' filghodu, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u m'għandux jieħu d-doża ta' filghaxija. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu.
- mid-doża maqbuża ta' filghaxija, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-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 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	<p>Alternativa kuljum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 37.5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg (IVA/TEZ/ELX) fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg (IVA) fil-jum ta' wara <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filghaxija.</p>	<p>Żewġ pilloli ta' IVA 37.5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg darbtejn fil-ġimgħa b'bejn wiehed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.</p> <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filghaxija.</p>

6 sa < 12-il sena	≥ 30 kg	<p>Alternatva kuljum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg (IVA) fil-jum ta' wara <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filgħaxija.</p>	<p>Żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg darbtejn fil-gimġha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.</p> <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filgħaxija.</p>
12-il sena u aktar	-	<p>Alternatva kuljum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Żewġ pilloli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) fl-ewwel jum • Pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg (IVA) fil-jum ta' wara <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filgħaxija.</p>	<p>Żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg darbtejn fil-gimġha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.</p> <p>L-ebda doża ta' pilloli ta' IVA filgħaxija.</p>

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni anzjana

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet għall-użu f'pazjenti 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	<p>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.</p> <p>Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqa, kif ġej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jum 1: żewġ pilloli ta' IVA 37.5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg filgħodu • Jum 2: pillola waħda ta' IVA 37.5 mg/TEZ 25 mg/ELX 50 mg filgħodu <p>Kompli alterna d-dożaġġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan.</p> <p>Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' IVA m'għandhiex tittiehed.</p>	M'għandux jintuża

6 sa < 12-il sena	≥ 30 kg	L-ebda agġustament fid-doża	<p>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.</p> <p>Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f' doża mnaqqsa, kif ġej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jum 1: żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu • Jum 2: pillola waħda ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu <p>Kompli alterna d-dożagġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan.</p> <p>Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' IVA m'għandhiex tittiehed.</p>	M'għandux jintuża
-------------------	---------	-----------------------------	--	-------------------

12-il sena u aktar	-	L-ebda aġġustament fid-doża	<p>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.</p> <p>Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f' doża mnaqqsa, kif ġej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jum 1: żewġ pilloli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu • Jum 2: pillola waħda ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg filgħodu <p>Kompli alterna d-dożagġ ta' Jum 1 u Jum 2 wara dan.</p> <p>Id-doża ta' filgħaxija tal-pillola ta' IVA m'għandhiex tittiehed.</p>	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 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 shaħ. 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

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

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF. 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 jieħdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, dawn l-elevazzjonijiet xi drabi kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina totali fl-istess ħin. 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. Fil-każ ta' ALT jew AST ta' >5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' >3 x ULN b'bilirubina ta' >2 x ULN, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

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

Depressjoni

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Avvenimenti ta' raxx

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

Popolazzjoni anzjana

Studji kliniċi dwar IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA ma kinux jinkludu numru biżżejjed pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar biex jiġi ddeterminat jekk ir-rispons f'dawn il-pazjenti huwiex differenti minn dak f'adulti iżgħar fl-età. Ir-rakkomandazzjonijiet tad-doża huma bbażati fuq il-profil farmakokinetiku u l-għarfien minn studji b'tezacaftor/ivacaftor (TEZ/IVA) flimkien ma' monoterapija b'ivacaftor (IVA), u ivacaftor (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 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-radjażzjoni), riskju possibbli attribwibbli għat-trattament b'IVA ma jistax jiġi eskluż. Eżamijiet oftalmologiċi fil-linja bażi u ta' segwitu huma rakkomandati f'pazjenti pedjatriċi li jkunu qed jibdew kura b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA (ara sezzjoni 5.3).

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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Indutturi ta' CYP3A

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

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

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

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin

L-għoti flimkien mal-meraġ 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 jiġi evitat matul it-trattament b'IVA/TEZ/ELX u IVA (ara sezzjoni 4.2).

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

Studji *in vitro* wrew li TEZ huwa substrat għat-trasportatur uptake OATP1B1 (organic-anion-transporting polypepti) u t-trasportaturi efflux P-gp u BCRP. TEZ mhuwiex substrat għal OATP1B3. L-

esponiment għal TEZ mhuwiex mistenni li jiġi affettwat b' mod sinifikanti minn inibituri konkomitanti ta' OATP1B1, P-gp, jew BCRP minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt. Madankollu, l-esponiment għal M2-TEZ (metabolit ta' TEZ) jista' jiżjed minn inibituri ta' P-gp. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta inibituri ta' P-gp (eż. ciclosporin) jintużaw ma' IVA/TEZ/ELX.

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

Prodotti mediċinali affettwati minn ELX, TEZ u/jew IVA

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

L-għoti flimkien ta' IVA jew TEZ/IVA ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, zied l-AUC ta' digoxin b' 1.3 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn IVA. L-għoti ta' IVA/TEZ/ELX u IVA jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' P-gp, u dan jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b' indiċi 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 ziedu l-AUC ta' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, b' 1.2 darbiet. L-għoti 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-għoti 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 relevanti 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

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

Treddigh

Data limitata turi li ELX, TEZ, u IVA jġu eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'IVA/TEZ/ELX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-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 jinghataw 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 ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu 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 hafna
	Rinite *, Influenza *	komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija *	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni	mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras *, Sturdament *	komuni hafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugigh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Ugigh orofaringeali, Kongestjoni nażali *	komuni hafna
	Rinorea *, Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali *	komuni
	Tharhir *	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea *, Ugigh addominali *	komuni hafna
	Nawsja, Ugigh addominali fin-naħa 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 †	mhux magħruf
	Żieda tal-bilirubina totali †	mhux magħruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt 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, Ugigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni hafna
	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-tqeghid fis-suq b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Dan kien jinkludi anke insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant f'pazjent li kellu ċirrozi jew pressjoni għolja portali preċedentement. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

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

- Studju ta' 4 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 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'pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li mxew mill-istudju 445-106, bl-analiżi ta' Parti A (96 ġimgħa) li saret fuq 64 pazjent.
- Studju ta' 24 ġimgħa open-label (studju 445-111) f'75 pazjent li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet fil-livell tat-transaminases

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

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

Avvenimenti ta' raxx

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

Žieda fil-phosphokinase fil-kreatinina

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

Žieda fil-pressjoni tad-demmm

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fi studji 102, 103, 104, 106 u 111 kienet evalwata f'228 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-incidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) >8, >5, u >3 x ULN kienet 0.0%, 1.5%, u 10.6%, rispettivament. L-ebda pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX ma kellhom zieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 x ULN assoċjata ma' zieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN jew waqqfu t-ttrattament 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-incidenza ta' livelli massimi ta' transaminases (ALT jew AST) > 8, > 5, u > 3 x ULN kienet 1.3%, 2.7%, u 8.0%, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'IVA/TEZ/ELX ma kellu zieda fil-livell tat-transaminases ta' > 3 x ULN assoċjata ma' zieda fil-livell tal-bilirubina totali ta' > 2 x ULN jew waqqaf it-ttrattament minhabba židiet fil-livell tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

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.

Opacità tal-lenti

Pazjent wiehed kellu avveniment avvers ta' opacità tal-lenti

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

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

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

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

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

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

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

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

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

Effetti kardjovaskulari

Effett fuq l-intervall tal-QT

F' doži 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' 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. Mhux l-eterożigoti ta' *F508del* kollha ġew evalwati b'mod kliniku b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.

L-istudju 445-102 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimgħa, f'pazjenti li kellhom mutazzjoni *F508del* fuq allel wiehed u mutazzjoni MF fuq it-tieni allel. Pazjenti b'CF li kienu 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) irċievew 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 jirċievu jew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu tat-trattament double-blind ta' 4 ġimgħat. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ fl-iscreening bejn 40-90%. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 60.9% (medda: 35.0%, 89.0%).

Studju 445-104 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat b'mod attiv, li dam 8 ġimgħat, f'pazjenti li kienu 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) irċievew jew IVA (F/Gating) jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA (F/RF) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimgħat u ngħataw doża matul il-perjodu tat-trattament u l-pazjenti bil-ġenotip F/R117H irċievew 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. 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 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 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-placebo f'pazjenti li kellhom minn 6 snin sa inqas minn 12-il sena (età medja fil-linja bażi ta' 9.2 snin) li kienu 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 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.

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.

Fl-istudji 445-102, 445-103, 445-104, u 445-106, 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 ≥ 3 x ULN, jew bilirubina totali ≥ 2 x ULN), ġew esklużi. Il-pazjenti fl-istudji 445-102 u 445-103 kienu eligibbli li jgħaddu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgha (studju 445-105).

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

Studju 445-102

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

Total ta' 18-il pazjent li kienu qed jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kellhom ppFEV₁ <40 punti percentwali fil-linja bażi. 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 percentwali (95% CI: 11.5, 25.3).

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

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analizi (studju 445-102)			
Analizi	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 ġimgha 24 (punti percentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	14.3 (12.7, 15.8)
	Valur P	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.5)	13.9 (0.6)
Sekondarju ewleni			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgha 4 (punti percentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	13.7 (12.0, 15.3)
	Valur P	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.2 (0.6)	13.5 (0.6)
Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimgha 24*	Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena [†])	113 (0.98)	41 (0.37)
	Proporzjon ta' rata (95% CI)	MA	0.37 (0.25, 0.55)
	Valur P	MA	$P < 0.0001$
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	102.9 (9.8)	102.3 (11.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgha 24 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-41.8 (-44.4, -39.3)
	Valur P	MA	$P < 0.0001$
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.9)	-42.2 (0.9)

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

Analizi	Statistika	Plaċebo N = 203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 200
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f'gimgha 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)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	70.0 (17.8)	68.3 (16.9)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa gimgha 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-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa gimgha 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 gimgha 24 (kg/m ²)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur <i>P</i> Bidla fil-grupp innifsu (SE)	MA MA 0.09 (0.07)	1.04 (0.85, 1.23) <i>P</i> < 0.0001 1.13 (0.07)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indici tal-Massa tal-Ġisem.			
* Aggravament pulmonari kien definit bħala bidla fit-terapija bl-antibijotici (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 gimgha fis-sena.			

Studju 445-103

Fi studju 445-103 il-punt aħhari primarju kien il-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi f'gimgha 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 6). Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrISPETTIVAMENT mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

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

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

Tabella 6: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-103)			
Analizi*	Statistika	TEZ/IVA flimkien ma' IVA N = 52	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 55
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja bażi	Medja (SD)	60.2 (14.4)	61.6 (15.4)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur 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 Ewlieni			
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	90.0 (12.3)	91.4 (11.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI) 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)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	72.6 (17.9)	70.6 (16.2)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas- CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI) Valur 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 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 7). Titjib ġenerali f' ppFEV₁ ġie osservat irrISPETTIVAMENT mill-età, is-sess tal-persuna, ppFEV₁ fil-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u l-gruppi tal-ġenotip (F/Gating jew F/RF).

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

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

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

Studju 445-105

Studju 445-105 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgħa, 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 oriġinali 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 oriġinali. Il-pazjenti mill-gruppi ta' kontroll kif ukoll pazjenti li rċievew IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fl-istudji oriġinali, urew titjib sostnut. Il-punti aħharin tal-effikaċja sekondarja huma migbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: Studju 445-105 analizi tal-effikaċja sekondarja, 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-Fibrozi Ċistika – Dominju Respiratorju Rivedut; LS = l-Inqas Kwadrati; CI = Intervall ta' Kunfidenza * 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 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).					

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 9 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 9: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (N=66) (studju 445-106)			
Analizi	Linja bażi Medja (SD)	Bidla assoluta medja sa 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; ppFEV₁: Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; N/A: Mhux Applikabbli; LCI: Indiċi tat-Tneħħija mill-Pulmun (*Lung Clearance Index*).

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

[†] Fl-ewalwazzjoni ta' ġimgha 12.

[‡] Fl-ewalwazzjoni 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 ta' Parti A saret f'96 ġimgha f'64 pazjent pedjatriku li kellhom 6 snin jew aktar. B'96 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-plaċebo 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).

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-koncentrazzjonijiet ta' ELX, TEZ u IVA fil-plażma jilhqg l-istat fiss fi żmien madwar 7 ijiem għal ELX, fi żmien 8 ijiem għal TEZ, u fi żmien 3-5 ijiem għal IVA. Mal-ghoti tad-doża ta' IVA/TEZ/ELX fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 3.6 għal ELX, 2.8 għal TEZ u 4.7 għal IVA. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f' pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar huma murija f' Tabella 10.

Tabella 10: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA fl-istat fiss f' pazjenti b'CF li għandhom 12-il sena u aktar			
Doża	Sustanza Attiva	C_{max} (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}: koncentrazzjoni massima osservata; AUC_{ss}: Żona Taħt il-Kurva Kontra l-hin fl-istat fiss.
 * AUC_{0-24h} għal ELX u TEZ u AUC_{0-12h} għal IVA

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' ELX meta mogħti mill-halq wara l-ikel hija ta' madwar 80%. ELX jiġi assorbit b'ħin medjan (medda) għal koncentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 6 sigħat (4 sa 12-il siegħa) filwaqt li l-medjan (medda) tat-t_{max} ta' 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' xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' IVA jiżdied b' madwar 2.5 sa 4 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' 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 jeħel b' >99% mal-proteini tal-plażma u TEZ jeħel b' madwar 99% mal-proteini tal-plażma, fiż-żewġ każijiet primarjament mal-albumina. IVA jeħel 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' celluli 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 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 ¹⁴C-TEZ lil individwi rġiel f' saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ kienu t-tliet metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' TEZ fil-bnedmin. M1-TEZ għandu potenza simili għal dik ta' TEZ u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa hafna inqas

farmakoloġikament attiv minn TEZ jew M1-TEZ u M5-TEZ mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metaboliti li jiċċirkola minuri ieħor, M3-TEZ, huwa fformat 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-ġenotip flimkien ta' inibitur dgħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament rilevanti. 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 dożagġ 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/siegħa, 0.79 (0.10) L/siegħa u 10.2 (3.13) L/siegħa, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA wara l-ġenotip 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-ġenotip 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 bħala metaboliti.

Wara għoti orali ta' 14 C-TEZ waħdu, il-maġġoranza tad-doża (72%) giet eliminata fl-ippurgar (mhux mibdula jew bħala M2-TEZ) u madwar 14% giet irkuprata fl-awrina (1-izjed bħala M2-TEZ), li jirrizulta f'irkurpru globali medju ta' 86% sa 26 jum wara d-doża.

Wara l-ġenotip 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 tneħħija negligibbli fl-awrina ta' medicina mhux mibdula.

Indeboliment tal-fwied

ELX waħdu jew flimkien ma' TEZ u IVA ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10-15). Wara doži multipli ta' ELX, TEZ u IVA għal 10 ijiem, individwi b'funzjoni tal-fwied moderatament indebolita (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7-9) 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 darbjet 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 (abbazi 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-ġenotip ta' doži multipli ta' TEZ u IVA għal 10 ijiem, individwi b'indeboliment moderat tal-fwied kellhom AUC ta' madwar 36% oghla u C_{max} 10% oghla għal TEZ, u AUC 1.5 darbjet oghla imma C_{max} simili għal IVA meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom meta mqabbla mad-demografija.

Ivacaftor

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' ELX kien simili f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (N = 75; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) meta mqabbel ma' 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 waħdu jew flimkien ma' IVA fi studji ta' fażi 2 jew fażi 3 indikat li indeboliment ħafif tal-kliewi (N = 172; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) u indeboliment moderat tal-kliewi (N = 8; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min) ma affettwax it-tneħħija ta' TEZ b'mod sinifikanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess tal-persuna

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

Razza

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

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

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Grupp ta' età/piż	Doża	ELX AUC _{0-24h, ss} (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, b'piż ta' < 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, b'piż ta' ≥ 30 kg (N = 30)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	195 (59.4)	104 (52)	103 (23.7)	220 (37.5)	17.5 (4.97)
Pazjenti adolexxenti (12 sa <18-il sena) (N = 72)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	147 (36.8)	58.5 (25.6)	88.8 (21.8)	148 (33.3)	10.6 (3.35)
Pazjenti adulti (≥18-il sena) (N = 179)	IVA 150 mg q12h/ TEZ 100 mg qd/ ELX 200 mg qd	168 (49.9)	64.6 (28.9)	89.5 (23.7)	128 (33.7)	12.1 (4.17)

SD: Devjazzjoni Standard; AUC_{ss}: Żona ta' Taħt il-Kurva kontra l-hin fl-istat fiss; 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 doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u riskju ta' kanċer, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Fertilità u tqala

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

ELX ma kienx teratoġeniku fil-firien f' doża ta' 40 mg/kg/jum u 125 mg/kg/jum fil-fniek (madwar 9 u 4 darbiet, rispettivament, l-MRHD 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' ≥ 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-dożagġ 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-treddiġh u kkawża tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieħ jipprova livell ta' esponiment ta' madwar 3 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' IVA kien osservat f' firien u fniek tqal.

Studji dwar animali żgħar fl-età

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f' firien ġuvenili li 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 ġimġhat, u lanqas fi klieb ta' età ta' 3.5 sa 5 xhur kkurati b' IVA. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

Studji dwar toossiċità minn doži ripetuti kkombinati f' firien u klieb li jinvolvu l-għoti 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

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

3 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 ssiġillat b'lidding tal-fojl għall-foolja.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

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

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 sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granuli f'qartas

Granuli ta' lewn abjad sa abjad mahmuġ, bil-hlewwa miżjuda u mingħajr togħma 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 *F508del* waħda fil-ġene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Il-monitoraġġ tat-transaminases (ALT u AST) u tal-bilirubina totali huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jinbenda 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).

Požoloġija

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 jieħu doża

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

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat:

- mid-doża maqbuża ta' filghodu, il-pazjent għandu jieħu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun u m'għandux jieħu d-doża ta' filghaxija. Id-doża skedata ta' filghodu li jkun imiss għandha tittiehed fil-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-doži 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 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
Sentejn sa inqas minn 6 snin	10 kg sa < 14 kg	<p>Alterna kuljum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg (IVA/TEZ/ELX) fl-ewwel jum • Qartas wiehed ta' granuli ta' ivacaftor 59.5 mg (IVA) fil-jum ta' wara <p>L-ebda qartas ta' granuli ta' IVA filghaxija.</p>	Qartas wiehed ta' granuli ta' IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg darbtejn fil-gimġha b'bejn wiehed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.

			L-ebda qartas ta' granuli ta' IVA filgħaxija.
Sentejn sa inqas minn 6 snin	≥ 14 kg	<p>Alternativa kuljum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg (IVA/TEZ/ELX) fl-ewwel jum • Qartas wieħed ta' granuli ta' ivacaftor 75 mg (IVA) fil-jum ta' wara <p>L-ebda qartas ta' granuli ta' IVA filgħaxija.</p>	<p>Qartas wieħed ta' granuli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg darbtejn fil-gimgha b'bejn wieħed u ieħor 3 sa 4 ijiem bejniethom.</p> <p>L-ebda qartas ta' granuli ta' IVA filgħaxija.</p>

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 f'indeboliment moderat tal-fwied. Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied m'għandhomx jiġu kkurati b'Kaftrio.

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) (ara Tabella 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	<p>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.</p> <p>Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqa, kif ġej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jiem 1-3: qartas wiehed ta' granuli ta' IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg kuljum • Jum 4: l-ebda doża • Jiem 5-6: qartas wiehed ta' granuli ta' IVA 60 mg/TEZ 40 mg/ELX 80 mg kuljum • Jum 7: l-ebda doża <p>Irrepeti l-iskeda ta' dożaġġ ta' hawn fuq kull ġimgħa.</p> <p>Id-doża ta' filgħaxija tal-granuli ta' IVA m'għandhiex tittiehed.</p>	M'għandux jintuża
Sentejn sa inqas minn 6 snin	≥ 14 kg	L-ebda aġġustament fid-doża	<p>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.</p> <p>Jekk jintuża, Kaftrio għandu jintuża b'kawtela f'doża mnaqqa, kif ġej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jiem 1-3: qartas wiehed ta' granuli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg kuljum • Jum 4: l-ebda doża • Jiem 5-6: qartas wiehed ta' granuli ta' IVA 75 mg/TEZ 50 mg/ELX 100 mg kuljum • Jum 7: l-ebda doża <p>Irrepeti l-iskeda ta' dożaġġ ta' hawn fuq kull ġimgħa.</p> <p>Id-doża ta' filgħaxija tal-granuli ta' IVA m'għandhiex tittiehed.</p>	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 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 sħiħ 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 iġġestit matul dan il-perjodu. Xi eżempji ta' ikel artab jew likwidu jinkludu purè tal-frott jew ħaxix, jogurt, ilma, ħalib jew juice. Ikljet 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' ikljet jew snacks li fihom ix-xaħam huma dawk ippreparati bil-butir jew żjut jew dawk li fihom il-bajd, ġobniet, ġewż, ħalib mhux ipproċessat, jew laħam (ara sezzjoni 5.2).

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Żidiet fit-transaminases u ħsara epatika

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

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF. 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 jieħdu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA, dawn l-elevazzjonijiet xi drabi kienu assoċjati ma' elevazzjonijiet fil-bilirubina totali fl-istess ħin. 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. Fil-każ ta' ALT jew AST ta' >5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' >3 x ULN b'bilirubina ta' >2 x ULN, id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8, u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

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

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

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. F'xi każijiet, ġie rrapportat titjib fis-sintomi wara tnaqqis fid-doża jew waqfien tat-trattament. Il-pazjenti (u dawk li jiehdu ħsiebhom) għandhom jiġu mwissija dwar il-ħtieġa li jimmonitorjaw għal burdata depressa, ħsibijiet suwiċidali, jew bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba u li jfittxu parir mediku immedjatament jekk dawn is-sintomi jkunu preżenti.

Indeboliment tal-kliewi

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

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Avvenimenti ta' raxx

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

Popolazzjoni anzjana

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

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

Indutturi ta' CYP3A

ELX, TEZ u IVA huma substrati ta' CYP3A (IVA huwa substrat sensitiv ta' CYP3A). L-użu fl-istess 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-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A; għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

Inibituri ta' CYP3A

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

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu:

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

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

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu:

- fluconazole
- erythromycin

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

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

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

Prodotti mediċinali affettwati minn ELX, TEZ u/jew IVA

Substrati ta' CYP2C9

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

Potenzjal għal interazzjoni ma' trasportaturi

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

ELX u M23-ELX jinibixxu t-tehid ta' OATP1B1 u OATP1B3 *in vitro*. TEZ/IVA żiedu l-AUC ta' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1, b'1.2 darbiet. L-għoti 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 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

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' ELX, TEZ jew IVA f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, hu 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. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'IVA/TEZ/ELX, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq 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 hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari hafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta 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 hafna
	Rinite *, Influenza *	komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipoglicemija *	komuni
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni	mhux magħruf
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras *, Sturdament *	komuni hafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugigh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugigh orofaringeali, Kongestjoni nażali *	komuni hafna
	Rinorrea *, Kongestjoni tas-sinus, Eritema faringeali, Tehid tan-nifs mhux normali *	komuni
	Tharhir *	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea *, Ugigh addominali *	komuni hafna
	Nawsja, Ugigh addominali fin-naħa 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
	Ħsara fil-fwied [†]	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, Ugigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni hafna
	Żieda fil-phosphokinase fil-kreatinina fid-demm *	komuni hafna
	Żieda fil-pessjoni 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-tqeghid fis-suq b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA. Dan kien jinkludi anke insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant f'pazjent li kellu ċirrozi jew pressjoni għolja portali preċedentement. Il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli.

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

- Studju ta' 4 ġimgħat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat b'mod attiv f'107 pazjenti 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'pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li mxew mill-istudju 445-106, bl-analiżi ta' Parti A (96 ġimgħa) li saret fuq 64 pazjent.
- Studju ta' 24 ġimgħa open-label (studju 445-111) f'75 pazjent li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Židiet fil-livell tat-transaminases

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

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

Avvenimenti ta' raxx

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

Žieda fil-phosphokinase fil-kreatinina

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

Žieda fil-pressjoni tad-demmm

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

Id-dejta dwar is-sigurtà ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA fi studji 102, 103, 104, 106 u 111 kienet evalwata f'228 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 x ULN kienet 0.0%, 1.5%, u 10.6%, rispettivament. L-ebda pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX ma kellhom zieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 x ULN assoċjata ma' zieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN jew waqfuf t-trattament minhabba zidiet 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 x ULN kienet 1.3%, 2.7%, u 8.0%, rispettivament. L-ebda pazjenti ttrattati b'IVA/TEZ/ELX ma kellhom zieda fil-livell tat-transaminases ta' > 3 x ULN assoċjata ma' zieda fil-livell ta' bilirubina totali ta' > 2 x ULN jew waqfuf t-trattament minhabba zidiet fil-livell tat-transaminases (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

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

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 sfurzat imbassar f'sekonda (ppFEV₁) u reġjuni ġeografiċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.2 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

ELX u TEZ huma korretturi selettivi ta' CFTR li jehlu ma' siti differenti fil-proteina ta' CFTR u għandhom effett addittiv fl-iffaċilitar tal-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' F508del-CFTR biex iżid l-ammont ta' proteina ta' CFTR li tasal fil-wiċċ taċ-ċellula ikkumparat ma' kwalunkwe molekula

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 tal-F508del-CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula, li tirriżulta f'żieda fl-attività tas-CFTR kif imkejla mit-trasport ta' chloride medjat mis-CFTR. Fir-rigward tal-varjanti ta' CFTR mhux F508del fuq it-tieni allele, mhuwiex ċar jekk u sa liema estent il-kombinazzjoni ta' ELX, TEZ u IVA żżid ukoll l-ammont ta' dawn il-varjanti ta' CFTR li għaddew minn mutazzjoni fil-wiċċ taċ-ċellula u jekk issaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating).

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 445-102 (pazjenti b' mutazzjoni F508del fuq allele wieħed u mutazzjoni fuq it-tieni allele 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 allele 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-partecipanti kollha inkluzi fl-analizzjiet kellhom *data* disponibbli għal żjarat ta' segwitu, speċjalment minn gimgha 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id-*data* f'gimgha 24 kienet imfixkla 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-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 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 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 sa gimgha 24 kienet -57.9 mmol/L (CI ta' 95%: -61.3, -54.6).

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'sitt 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. Mhux l-eterożigoti ta' *F508del* kollha ġew evalwati b'mod kliniku b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA.

L-istudju 445-102 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimġha, f'pazjenti li kellhom mutazzjoni *F508del* fuq allel wiehed 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 ġimġhat, 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) irċievew TEZ/IVA flimkien ma' IVA matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimġhat u mbagħad intgħażlu b'mod każwali u ngħataw 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 ġimġhat. 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 ġimġhat, 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 pazjenti li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 37.7 snin) irċievew jew IVA (F/Gating) jew TEZ/IVA flimkien ma' IVA (F/RF) matul il-perjodu ta' prova open-label ta' 4 ġimġhat u l-pazjenti bil-ġenotip F/R117H irċievew 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 irċievew IVA matul il-perjodu ta' prova. Il-ppFEV₁ medja fil-linja bażi wara l-perjodu ta' prova kienet ta' 67.6% (medda: 29.7%, 113.5%).

Studju 445-106 kien studju open-label ta' 24 ġimġha f'pazjenti li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni ta' funzjoni minimali. Total ta' 66 pazjenti 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 $ppFEV_1 \geq 40\%$ u kienu jiżnu ≥ 15 kg waqt l-iskrinjar. Il- $ppFEV_1$ medju fil-linja bażi 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-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 eterożigotiċi 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 $ppFEV_1$ ta' $\geq 70\%$ [$ppFEV_1$ 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 ġimgha 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 omożigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterożigotiċi 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.

Fl-istudji 445-102, 445-103, 445-104, 445-106, u 445-111, il-pazjenti f'dawn l-istudji komplew bit-terapija 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 ≥ 3 x ULN, jew bilirubina totali ≥ 2 x ULN), ġew esklużi. Fl-istudju 445-111, il-pazjenti li kellhom ALT jew AST ≥ 2 x ULN ukoll 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 445-111 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' $ppFEV_1$ mil-linja bażi sa ġimgha 24. It-trattament b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA mqabbel mal-plaċebo rriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil- $ppFEV_1$ ta' 14.3 punti perċentwali (95% CI: 12.7, 15.8; $P < 0.0001$) (ara Tabella 5). It-titjib medju f' $ppFEV_1$ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimgha. Titjib f' $ppFEV_1$ ġie osservat irrispettivament mill-età, il-linja bażi ta' $ppFEV_1$, is-sess tal-persuna, u r-reġjun ġeografiku.

Total ta' 18-il pazjent li kienu qed jirċievu IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA kellhom $ppFEV_1 < 40$ punti perċentwali fil-linja bażi. 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 plaċebo għall-bidla assoluta fil- $ppFEV_1$ sa ġimgha 24 f'dan is-sottogrupp kienet ta' 18.4 punti perċentwali (95% CI: 11.5, 25.3).

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

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 445-102)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N = 203	IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA N = 200
Primarju			
ppFEV ₁ fil-linja	Medja (SD)	61.3 (15.5)	61.6 (15.0)
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	14.3 (12.7, 15.8)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.5)	13.9 (0.6)
Sekondarju ewlieni			
Bidla assoluta fil-ppFEV ₁ mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti perċentwali)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	13.7 (12.0, 15.3)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.2 (0.6)	13.5 (0.6)
Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimgħa 24*	Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena [†])	113 (0.98)	41 (0.37)
	Proporzjon ta' rata (95% CI)	MA	0.37 (0.25, 0.55)
	Valur P	MA	P < 0.0001
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	102.9 (9.8)	102.3 (11.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-41.8 (-44.4, -39.3)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-0.4 (0.9)	-42.2 (0.9)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi f' ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-41.2 (-44.0, -38.5)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	0.1 (1.0)	-41.2 (1.0)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	70.0 (17.8)	68.3 (16.9)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	20.2 (17.5, 23.0)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-2.7 (1.0)	17.5 (1.0)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	20.1 (16.9, 23.2)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-1.9 (1.1)	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)	MA	1.04 (0.85, 1.23)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	0.09 (0.07)	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 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 riżulta f' titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ ta' 10.0 punti perċentwali (95% CI: 7.4, 12.6; P < 0.0001) (ara Tabella 6). Titjib f' ppFEV₁ ġie osservat irrissettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, u r-reġjun ġeografiku.

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

F'analizi *post hoc* tal-pazjenti b'użu (N = 66) u mingħajr użu (N = 41) riċenti tal-modulatur tas-CFTR, 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 6: 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)	MA	10.0 (7.4, 12.6)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	0.4 (0.9)	10.4 (0.9)
Sekondarju Ewlieni			
Chloride tal-għaraq fil-linja bażi (mmol/L)	Medja (SD)	90.0 (12.3)	91.4 (11.0)
Bidla assoluta fil-chloride tal-għaraq mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (mmol/L)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	-45.1 (-50.1, -40.1)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	1.7 (1.8)	-43.4 (1.7)
Puntegġ tad-dominju respiratorju tal-CFQ-R fil-linja bażi (punti)	Medja (SD)	72.6 (17.9)	70.6 (16.2)
Bidla assoluta fil-puntegġ tad-dominju respiratorju tas- CFQ-R mil-linja bażi sa ġimgħa 4 (punti)	Differenza fil-kura (95% CI)	MA	17.4 (11.8, 23.0)
	Valur P	MA	P < 0.0001
	Bidla fil-grupp innifsu (SE)	-1.4 (2.0)	16.0 (2.0)
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat mbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; CI: Intervall ta' Kunfidenza; SD: Devjazzjoni Standard; SE: Żball Standard; MA: Mhux Applikabbli; CFQ-R: Kwestjonarju tal-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 7). Titjib ġenerali f'ppFEV₁ għe osservat irriskettivament mill-età, is-sess tal-persuna, ppFEV₁ fil-linja bażi, ir-regjun ġeografiku u l-gruppi tal-ġenotip (F/Gating jew F/RF).

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

F'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-puntegġ tad-dominju respiratorju tas-CFQ-R kienu konsistenti mar-riżultati ġenerali.

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

Studju 445-105

Studju 445-105 kien studju ta' estensjoni open-label ta' 192 ġimgħa, 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 migbura fil-qosor fit-Tabella 8.

Tabella 8: 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- puntegġ 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)
<p>ppFEV₁ = 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-Fibrozi Ċistika – Dominju Respiratorju Rivedut; LS = l-Inqas Kwadrati; CI = Intervall ta' Kunfidenza</p> <p>* Linja bażi = linja bażi tal-istudji originali</p> <p>† 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 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).</p>					

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 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 9 għal sommarju tar-riżultati tal-effikaċja sekondarji.

Tabella 9: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analizi (N=66) (studju 445-106)			
Analizi	Linja bażi Medja (SD)	Bidla assoluta 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; ppFEV₁: Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; CFQ-R: Kwestjonarju tal-Fibrozi Ċistika -Rivedut; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; N/A: Mhux Applikabbli; LCI: Indiċi tat-Tneħħija mill-Pulmun (*Lung Clearance Index*).

* Mhux il-partecipanti kollha inkluzi fl-analizijiet kellhom *data* disponibbli għal zjarat ta' segwitu, speċjalment minn ġimgha 16 'il quddiem. L-abilità li tingabar id-*data* f' ġimgha 24 kienet imfixkla minhabba l-pandemija tal-COVID-19. Id-*data* ta' ġimgha 12 ġiet 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-ttrattament fit-tul b'IVA/TEZ/ELX f'pazjenti li lestew l-istudju 445-106. Il-punti ahħarin tal-effikaċja ġew inkluzi bħala punti ahħarin sekondarji. L-analizi ta' Parti A saret f'96 ġimgha f'64 pazjent pedjatriku li kellhom 6 snin jew aktar. B'96 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-ttrattament 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 ahħari primarju (LCI_{2.5}). Id-differenza fil-medja LS tat-ttrattament għall-grupp ta' IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA meta mqabbel mal-plaċebo 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 10 għal sommarju tal-eżiti sekondarji tal-effikaċja.

Tabella 10: Analizijiet tal-effikaċja sekondarja, sett shih ta' analiżi (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-Tneħħija mill-Pulmun (Lung Clearance Index). * L-LCI ġie evalwat biss f' pajzenti ta' 3 snin u aktar fl-iskrinjar.	

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'IVA/TEZ/ELX flimkien ma' IVA f'wiehed 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-dożaġġ darba kuljum ta' ELX u TEZ u dożaġġ darbtejn kuljum ta' IVA, il-koncentrazzjonijiet ta' ELX, TEZ u IVA fil-plażma jilhqu 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-għoti 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 11.

Tabella 11: 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} : koncentrazzjoni massima osservata; AUC _{ss} : Żona Taht il-Kurva tal-Koncentrazzjoni kontra l-hin fl-istat fiss. * AUC _{0-24h} għal ELX u TEZ u AUC _{0-12h} għal IVA			

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' ELX meta mogħti mill-halq wara l-ikel hija ta' madwar 80%. ELX jiġi assorbit b'ħin medjan (medda) għal koncentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 6 sigħat (4 sa 12-il siegħa) filwaqt li l-medjan (medda) tat-t_{max} ta' 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 wiehed u iehor b'1.9 sa 2.5 darbiet meta mogħti ma' ikla b'ammont moderat ta' xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-esponiment ta' IVA jiżdied b'madwar 2.5 sa 4 darbiet meta mogħti ma' ikliet li fihom ix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem, filwaqt li l-ikel m'għandu l-ebda effett fuq l-esponiment ta' TEZ (ara sezzjoni 4.2).

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

Distribuzzjoni

ELX jeħel b'>99% mal-proteini tal-plażma u TEZ jeħel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, fiż-żewġ każijiet primarjament mal-albumina. IVA jeħel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' albumina, u wkoll ma' alpha 1-acid glikoproteina u mal-gamma-globulina umana. Wara l-ġħoti 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 jiġux diviżi b'mod preferenzjali f'ċelluli tad-demm ħomor tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

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

TEZ jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin, primarjament minn CYP3A4/5. Wara l-ġħoti orali ta' doża waħda ta' 100 mg ¹⁴C-TEZ lil individwi rġiel f'saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ kienu t-tliet metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' TEZ fil-bnedmin. M1-TEZ għandu potenza simili għal dik ta' TEZ u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa ħafna inqas farmakoloġikament attiv minn TEZ jew M1-TEZ u M5-TEZ mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metabolit li jiċċirkola minuri iħor, M3-TEZ, huwa fformat 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-ġħoti flimkien ta' inibitur dġħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament relevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' TEZ, IVA jew ELX m'huma meqjusa necessarji. L-effett f'pazjenti bil-ġenotip omożigotiku ta' CYP3A4*22 hu mistenni li jkun aktar qawwi. Madanakollu, m'hemm l-ebda *data* disponibbli għal dawn il-pazjenti.

Eliminazzjoni

Wara 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/sieġħa, 0.79 (0.10) L/sieġħa u 10.2 (3.13) L/sieġħa, rispettivament. Il-half-lives terminali medji (SD) ta' ELX, TEZ u IVA wara l-ġħoti 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-ġħoti tal-pilloli bil-kombinazzjoni tad-doża fissa ta' IVA/TEZ/ELX hi ta' 11.9 (3.79) sigħat.

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

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

ELX waħdu jew flimkien ma' TEZ u IVA ma ġiex studjat f'individwi b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10-15). Wara doži multipli ta' ELX, TEZ u IVA għal 10 ijiem, individwi b'funzjoni tal-fwied moderatament indebolita (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7-9) 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 darbjet 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 (abbaži 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-ġhotti 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 darbjet oġhla imma C_{max} simili għal IVA meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom meta mqabbla mad-demografija.

Ivacaftor

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni, l-esponiment ta' ELX kien simili f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (N = 75; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) meta mqabbel ma' 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 waħdu jew flimkien ma' IVA fi studji ta' faži 2 jew faži 3 indikat li indeboliment ħafif tal-kliewi (N = 172; eGFR 60 sa inqas minn 90 mL/min) u indeboliment moderat tal-kliewi (N = 8; eGFR 30 sa inqas minn 60 mL/min) ma affettwax it-tneħħija ta' TEZ b'mod sinifikanti (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Sess tal-persuna

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

Razza

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

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

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

Anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-esponimenti ta' ELX, TEZ u IVA osservati fi studji tal-fażi 3 kif iddeterminati bl-użu ta' analizi PK tal-popolazzjoni huma pprezentati skont il-grupp tal-età f'Tabella 12. 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 12. 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)	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-Koncentrazzjoni kontra l-ħin 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

Elxacaftor

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

Fertilità u tqala

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

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

It-trasferiment mill-plaċenta ta' ELX 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-dożagġ 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 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 darbiet l-MRHD abbaži ta' AUCs miġbura ta' IVA u l-metaboliti tiegħu) f'firien irġiel u 100 mg/kg/jum (3 darbiet l-MRHD abbaži 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-treddiġh u kkawża tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieħ. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieħ jipprovdi livell ta' esponiment ta' madwar 3 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' IVA u l-metaboliti tiegħu fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' IVA kien osservat f'firien u fniek tqal.

Studji dwar animali żgħar fl-età

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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/Fojl/PE) b'orjentazzjoni biassjali.

Daqs ta' pakkett ta' 28 qartas (4 kartieri ta' ġimgħa, 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-liġijiet lokali.

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

Almac Pharma Services 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 jipprezenta 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 ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

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

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

Deskrizzjoni	Data mistennija
<p>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 rċivew trattament b'Kaftrio, minbarra koort storiku longitudinali, skont protokoll miftiehem.</p>	<p>Sottomissjoni tal-protkoll sħiħ sa Ġunju 2024</p> <p>Reġistrazzjoni mlestija sa Diċ 2024</p> <p>Data mistennija għar-Rapport finali 31 ta' Diċ 2029</p>

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

Iftaħ

Daħħal it-tab taħt biex tagħlaq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kafrio 37.5/25/50 pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

T T L E H Ġ S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/20/1468/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOJL LI MINNU JSIRU L-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

Iftaħ

Daħħal it-tab taħt biex tagħlaq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Kafrio 75/50/100 pillola

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

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

T T L E H G S H

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/20/1468/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOJL LI MINNU JSIRU L-FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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 u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, 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. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

EU/1/20/1468/004

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 inkluz.

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 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

7 qratas

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

Istruzzjonijiet dwar l-użu

Ħallat 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 u kkunsmah kompletament.

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

Uża d-dozi 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 jintlahaqx 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 F2, Northwood Court, Santry,
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
GRANULI**

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 u kkunsmah kompletament.

Uża fi żmien siegħa wara li tħalltu, 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. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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 u kkunsmah kompletament.

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

Uża d-doži 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. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-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
GRANULI**

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Kaftrio u għalxiex jintuża

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

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Kaftrio

Tihux Kaftrio:

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

Kellem lit-tabib tieghek, u tihux il-pilloli, jekk dan japplika ghalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

- **Depressjoni** (inklużi hsibijiet u mgħiba suwiċidali) għet irrappurtata 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 wieħed 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.
- **Kellem lit-tabib tieghek jekk ghandek problemi tal-kliwi**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.
- **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 tieħu 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 sehhet f'xi tfal u adolexxenti li rċiew din il-kura.

Tfal taħt 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.

Medicini oħra u Kaftrio

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicini oħra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Kaftrio jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tieghek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-medicini mniżzla hawn taħt. It-tabib tieghek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-medicini jekk tieħu kwalunkwe waħda 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' puplesiji 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.
- **Medicini kontra l-koagulazzjoni tad-demmm** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demmm). 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-pressjoni 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 tieħu 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 jgħaddu fil-halib tas-sider. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew twaqqaf it-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kaftrio jista' jisturdik. Jekk thossok stordut, issuqx, tużax roti jew magni 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 "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu Kaftrio

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

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

Kaftrio normalment jittieħed ma' ivacaftor.

Doża rakkomandata għal pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar

Età	Piż	Doża ta' filgħodu	Doża ta' filgħaxija
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 jgħaddu bejn il-pilloli ta' filgħodu u ta' filgħaxija.

Il-pilloli qegħdin għall-użu orali.

Hu l-pilloli kemm ta' Kaftrio kif ukoll ta' ivacaftor ma' ikel li fih ix-xaħam. Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam 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 hin mid-doża li qbiżt.

- **Jekk għaddew inqas minn 6 sigħat** mid-doża li qbiżt, jew ta' filgħodu jew ta' filgħaxija, hu l-pillola(i) li tkun insejt 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, ħudha minnufih malli tiftakar. Tihux id-doża ta' filgħaxija ta' ivacaftor. Hu d-doża ta' filgħodu li jkun jmiss fil-hin tas-soltu.
 - **Jekk tkun qbiżt doża ta' filgħaxija** ta' ivacaftor, tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna sal-jum ta' wara u hu d-doża ta' filgħodu tal-pilloli Kaftrio bħas-soltu.

Tihux doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt 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

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

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

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

Depressjoni. Sinjali ta' dan jinkludu burdata ta' dwejjaq jew tibdil fil-burdata, ansjetà, sentimenti ta' skumdità emozzjonali.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

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

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

Ghid lit-tabib tieghek immedjatamaent jekk tinnota raxx.

Effetti sekondarji ohra osservati b’Kaftrio:

Komuni hafna (jistghu 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-grizmejn)
- Kongestjoni nażali
- Uġiġh fl-istonku jew addominali
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied (sinjali ta’ stress fuq il-fwied)
- Tibdil fit-tip ta’ batterji fil-mukus
- Żieda fil-creatine phosphokinase (sinjal ta’ kollass tal-muskoli) osservata fit-testijiet tad-demmm

Komuni (jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Influenza
- Tehid ta’ nifs anormali (Qtuġh ta’ nifs jew diffikultà biex tieħu n-nifs)
- Zokkor baxx fid-demmm (ipoglicemija)
- Imnieħer 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 infjamm
- Thoss kollox idur bik (disturb fuq ġewwa tal-widna)
- Gass
- Ponot (akne)
- Thokkok il-ġilda
- Massa fis-sider
- Thossok imdardar

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

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

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

- Ħsara lill-fwied
- Żieda fil-kejl tal-bilirubina (test tad-demmm tal-fwied)

Effetti sekondarji ohra fl-adolexxenti

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. 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-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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 gurnata ta' dak ix-xahar.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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 F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Tél/Tel/Тел/Тlf/Σίμι/Τηλ/Ρυη:
+353 (0) 1 761 7299

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek.
- Din il-mediċina 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'inhu Kaftrio u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jiehdu Kaftrio
3. Kif għandek tiehu Kaftrio
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Kaftrio
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Kaftrio u għalxiex jintuża

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

Kaftrio li jittiehed ma' ivacaftor hu għall-pazjenti li għandhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin li għandhom CF, b'mill-inqas mutazzjoni ta' *F508del* wahda fil-gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Kaftrio huwa maħsub bhala 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' mediċina oħra, ivacaftor. Ivacaftor jagħmel lill-proteina taħdem aħjar, waqt li tezacaftor u elexacaftor iżidu l-ammont ta' proteina fil-wieċ taċ-ċellula.

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tieghek jiehdu Kaftrio

Taghtix Kaftrio lit-tifel/tifla tieghek:

- **Jekk it-tifel/tifla tieghek 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 tieghek, u tagħtihomx din il-medicina, jekk dan japplika għat-tifel/tifla tieghek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

- **Depressjoni** (inklużi ħsibijiet u mgħiba suwiċidali) 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.
- **Kellem lit-tabib tat-tifel/tifla tieghek jekk għandhom problemi tal-kliewi**, jew jekk it-tifel/tifla tieghek kellhom dawn il-problemi fil-passat.
- **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-ghajnejn** qabel u matul il-kura b'Kaftrio. Lenti tal-ghajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista seħhet f'xi tfal u adolexxenti li rċiew din il-kura.

Tfal taħt is-sentejn

Taghtix 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 oħra 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 oħra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem 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 waħda minn dawn il-medicini mniżżla hawn taħt. It-tabib tat-tifel/tifla tieghek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-medicini jekk it-tifel/tifla tieghek jiehdu kwalunkwe waħda 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' puplesiji jew aċċessjonijiet epilettiċi). Dawn jinkludu carbamazepine, phenobarbital u phenytoin.
- **Medicini li ġejjin mill-ħxejjex**. Dawn jinkludu St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

- **Immunosoppressanti** (użati wara trapjant tal-organi). Dawn jinkludu ciclosporin, everolimus, sirolimus u tacrolimus.
- **Glycosides kardijaċi** (użati għall-kura ta' xi kundizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.
- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete**. Dawn jinkludu glimepiride, glipizide, glyburide, nateglinide u repaglinide.
- **Mediċini biex jitnaqqas il-koleseterol fid-demem**. Dawn jinkludu pitavastatin u rosuvastatin.
- **Mediċini biex titnaqqas il-pessjoni tad-demem**. Dawn jinkludu verapamil.

Kaftrio 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' Kaftrio billi jżidu l-ammont ta' Kaftrio f'għisem it-tifel/tifla tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Il-granuli ta' Kaftrio 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 "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu Kaftrio

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.

Kaftrio normalment jittiehed ma' ivacaftor.

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

Età	Piż	Doża ta' filgħodu	Doża ta' filgħaxija
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' filgħodu u ta' filgħaxija b'madwar 12-il siegħa bejniethom.

Il-granuli qegħdin għall-użu orali.

Biex tipprepara l-granuli ta' Kaftrio:

- Żomm il-qartas bil-linja minn fejn taqta' fin-naħa ta' fuq.
- Hawwad il-qartas bil-mod biex il-granuli ta' Kaftrio joqogħdu.
- Ċarrat jew iftaħ il-qartas billi taqta' minn fuq il-linja minn fejn taqta'.
- Ferra' b'attenzjoni l-granuli kollha ta' Kaftrio fil-qartas f'kuċċarina waħda (5 mL) ta' ikel artab jew likwidu f'kontenitur żgħir (bħal skutella vojta).

- L-ikel jew il-likwidu għandu jkun f' temperatura tal-kamra jew taħtha.
 - Eżempji ta' ikel artab jew likwidi jinkludu purè tal-frott, jogurt bit-toghma jew pudina, u ħalib jew juice.
 - Hallat il-granuli ta' Kaftrio mal-ikel jew ma' likwidu.
- Wara t-tahlit, agħti Kaftrio fi żmien siegħa. Żgura li tittiehed il-medicina kollha.

Agħti d-doži kemm ta' Kaftrio kif ukoll ta' ivacaftor ma' ikel li fih ix-xaħam. Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam 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-xaħam

Evita li tagħti lit-tifel/tifla tiegħek ikel u xorb li fih il-grapefruit waqt li t-tifel/tifla tiegħek ikunu qed jieħdu Kaftrio. Ara *Kaftrio 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 jiddeciedi li jwaqqaf il-kura b'Kaftrio. Ara wkoll *Twissijiet u prekawzjonijiet* f' sezzjoni 2.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu Kaftrio aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tagħti lit-tifel/tifla tiegħek Kaftrio

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

- **Jekk għadew 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 għadew **aktar minn 6 sigħat:**
 - **Jekk it-tifel/tifla tiegħek qabżu doża ta' filgħodu** ta' Kaftrio, agħtiha minnufih malli tiftakar. Tagħtix id-doża ta' filgħaxija ta' ivacaftor. Agħti d-doża ta' filgħodu li jkun jmiss fil-ħin 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' Kaftrio bħas-soltu.

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

Jekk tieqaf tagħti Kaftrio lit-tifel/tifla tiegħek

Agħti Kaftrio 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

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

Effetti sekondarji serji

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

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

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

- Uġiġh jew skonfort fiż-żona tan-naħa ta' fuq tal-lemin tal-istonku (żona addominali)
- Sfura tal-ġilda jew tal-parti l-bajda tal-ġħajnejn
- 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.

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

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

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

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

Effetti sekondarji ohra osservati b'Kaftrio:

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-demmm

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

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

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

Mħux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli)

- Ħsara lill-fwied

- Żieda fil-kejl tal-bilirubina (test tad-demmm tal-fwied)

Effetti sekondarji ohra fl-adolexxenti

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekondarju kellew 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-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri 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-ohra 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, bil-ħlewwa miżjuda u mingħajr toġhma f'qartas issiġillat.

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg granuli huma granuli minn bojod sa bojod maħmuġin, bil-ħlewwa miżjuda u mingħajr toġhma f'qartas issiġillat.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Κύπρος, Latvija, Lietuva, Luxembourg/Luxemburg, Magyarorszag, Malta, Nederland, Norge, Österreich, Polska, Portugal, România, Slovenija, Slovenská republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ελλάδα

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

España

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

Italia

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

Anness IV

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fil-laqgħa plenarja li kellu f'Novembru, il-PRAC irrakkomanda li t-test li jikkonċerna t-treddiġh fil-proċeduri tal-PSUSA jiġi aġġornat għall-komponent waħdu ta' ivacaftor u għall-kombinazzjoni ta' ivacaftor/tezacaftor sabiex tiġi riflessa d-*data* disponibbli. Peress li Kaftrio fih is-sustanzi msemmija hawn fuq, l-istess aġġornament japplika għall-kombinazzjonijiet tripli wkoll.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet ġenerali u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) medikinali li fih/fihom ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq għandhom ikunu varjati.