

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg tezacaftor και 150 mg ivacaftor.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Κίτρινο δισκίο με σχήμα καφακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «V100» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (διαστάσεις 15,9 mm x 8,5 mm).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Symkevi ενδείκνυται σε συνδυαστικό σχήμα με δισκία ivacaftor 150 mg για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση (ΚΙ) ηλικίας 12 ετών και άνω οι οποίοι είναι ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έχουν μια από τις ακόλουθες μεταλλάξεις στο γονίδιο «ρρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης» (*CFTR*): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G και 3849+10kbC →T*.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Symkevi θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη θεραπεία της ΚΙ. Εάν ο γονότυπος του ασθενούς δεν είναι γνωστός, θα πρέπει να εφαρμόζεται μια ακριβής και επικυρωμένη μέθοδος γονοτυπικής ανάλυσης για την επιβεβαίωση της παρουσίας μιας μετάλλαξης που αποτελεί ένδειξη, με χρήση δοκιμασίας προσδιορισμού γονότυπου.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Σε συνδυαστικό σχήμα με δισκία ivacaftor 150 mg

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο Symkevi (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) λαμβανόμενο το πρωί και ένα δισκίο ivacaftor 150 mg λαμβανόμενο το βράδυ, με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών, μαζί με τροφή που περιέχει λίπος (βλ. «Τρόπος χορήγησης»).

Παράλειψη δόσης

Εάν έχουν περάσει έως και 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η πρωινή ή η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε το συντομότερο δυνατόν και να συνεχίσει με το αρχικό πρόγραμμα λήψης δόσεων.

Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 6 ώρες από τη στιγμή που θα λαμβανόταν η πρωινή ή η βραδινή δόση που παραλείφθηκε, ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε. Η επόμενη προγραμματισμένη δόση μπορεί να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα.

Δεν θα πρέπει να λαμβάνονται την ίδια στιγμή περισσότερες από μία δόσεις οποιουδήποτε από τα δύο δισκία.

Ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του CYP3A

Η δόση του Symkeni και του ivacaftor θα πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχωρηγούνται με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.

Όταν συγχωρηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη), η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τον Πίνακα 1 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους αναστολείς του CYP3A				
	Ημέρα 1	Ημέρα 2	Ημέρα 3	Ημέρα 4*
Πρωινή δόση				
Δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Δισκίο ivacaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Βραδινή δόση				
Δισκίο ivacaftor 150 mg	-	-	-	-
*Συνεχίστε τη χορήγηση δόσης με δισκία tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg ή ivacaftor 150 mg κάθε δεύτερη ημέρα.				

Όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη, τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε ένα δισκίο Symkeni δύο φορές την εβδομάδα, λαμβανόμενο με χρονική απόσταση 3 έως 4 ημερών. Η βραδινή δόση του ivacaftor δεν θα πρέπει να λαμβάνεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor έχουν εξεταστεί σε έναν περιορισμένο αριθμό ηλικιωμένων ασθενών. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης ειδικά για αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, βλ. Πίνακα 2. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Symkeni σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (τάξη C κατά Child-Pugh). Συνεπώς, η χρήση του δεν συνιστάται εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Symkeni θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μειωμένη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία			
	Ήπια (τάξη A κατά Child-Pugh)	Μέτρια (τάξη B κατά Child-Pugh)	Βαριά (τάξη C κατά Child-Pugh)
Πρωί	Καμία προσαρμογή της δόσης	Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg μία φορά την ημέρα	Δόση έναρξης: Ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg μία φορά την ημέρα. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα.
Βράδυ	Καμία προσαρμογή της δόσης	Καμία δόση ivacaftor 150 mg	Καμία δόση ivacaftor 150 mg

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Symkeni σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίνονται οδηγίες να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα. Τα δισκία δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάζονται πριν την κατάποση.

Τόσο τα δισκία Symkeni όσο και τα δισκία ivacaftor θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή που περιέχει λίπος, όπως οι τροφές που συνιστώνται στις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες διατροφής (βλ. παράγραφο 5.2).

Τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (νεράντζια) θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.5).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη(στις) δραστική(ές) ουσία(ες) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι είναι ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και έχουν μια δεύτερη μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR* που δεν αναφέρεται στην παράγραφο 4.1.

Επίδραση στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΙ και έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν Symkeni σε συνδυασμό με ivacaftor, καθώς και μονοθεραπεία με ivacaftor. Για όλους τους ασθενείς συνιστώνται αξιολογήσεις των τρανσαμινασών (ALT ή AST) πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε 3 μήνες κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους θεραπείας και ετησίως μετέπειτα. Για ασθενείς με ιστορικό αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης. Σε περίπτωση σημαντικών αυξήσεων των τρανσαμινασών (π.χ. ασθενείς με ALT ή AST >5 x το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ULN] ή ALT ή AST >3 x ULN με χολερυθρίνη >2 x ULN), η χορήγηση δόσης πρέπει να διακόπτεται και να παρακολουθούνται στενά οι εργαστηριακές εξετάσεις έως ότου αποκατασταθούν οι μη φυσιολογικές τιμές. Μετά την αποκατάσταση των αυξήσεων των τρανσαμινασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα οφέλη και οι κίνδυνοι για τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η χρήση του Symkeni δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να αντισταθμίσουν τους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή κατά τη χρήση του Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου. Συνεπώς, η χρήση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση δεν συνιστάται. Βλ. παράγραφο 4.5 για αλληλεπιδράσεις με την κυκλοσπορίνη ή το τακρόλιμους.

Αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Επαγωγείς του CYP3A

Η έκθεση στο tezacaftor και το ivacaftor μπορεί να μειωθεί από την ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A, με πιθανό αποτέλεσμα την απώλεια της αποτελεσματικότητας του Symkeni και του ivacaftor. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Η δόση του Symkeni και του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5 και Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν Symkeni σε συνδυασμό με ivacaftor, καθώς και μονοθεραπεία με ivacaftor. Αν και υπήρχαν άλλοι παράγοντες κινδύνου σε μερικές περιπτώσεις (όπως χρήση κορτικοστεροειδών και έκθεση σε ακτινοβολία), δεν μπορεί να αποκλειστεί πιθανός κίνδυνος που μπορεί να αποδοθεί στη θεραπεία. Συνιστώνται προθεραπευτικές και επαναληπτικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε παιδιατρικούς ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με Symkeni σε συνδυασμό με ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.3).

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του tezacaftor και του ivacaftor

Επαγωγείς του CYP3A

Το tezacaftor και το ivacaftor είναι υποστρώματα του CYP3A (το ivacaftor είναι ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A). Η ταυτόχρονη χρήση των επαγωγέων του CYP3A μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση και ως εκ τούτου σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του Symkeni και του ivacaftor. Η συγχορήγηση του ivacaftor με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A, μείωσε σημαντικά την έκθεση στο ivacaftor [περιοχή υπό την καμπύλη (AUC)] κατά 89%. Η έκθεση στο tezacaftor μπορεί επίσης να αναμένεται ότι θα μειωθεί σημαντικά κατά τη συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A.

Στα παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, St John's wort (υπερικόν το διάτρητον, *Hypericum perforatum*)

Αναστολείς του CYP3A

Η συγχορήγηση με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, αύξησε την έκθεση στο tezacaftor (μετρούμενη ως AUC) κατά 4 φορές και αύξησε την AUC του ivacaftor κατά 15,6 φορές. Η δόση του Symkeni πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Στα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη
- τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη

Φαρμακοκινητική μοντελοποίηση βασισμένη στη φυσιολογία έδειξε ότι η συγχορήγηση με τη φλουκοναζόλη, έναν μέτριο αναστολέα του CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο tezacaftor (AUC) κατά περίπου 2 φορές. Η συγχορήγηση της φλουκοναζόλης αύξησε την AUC του ivacaftor κατά 3 φορές. Η δόση του Symkevi και του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγούνται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 1 στην παράγραφο 4.2).

Στα παραδείγματα μέτριων αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται:

- φλουκοναζόλη
- ερυθρομυκίνη

Η συγχορήγηση με χυμό γκρέιπφρουτ, ο οποίος περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν μετρίως το CYP3A, μπορεί να αυξήσει την έκθεση στο ivacaftor και το tezacaftor. Συνεπώς, τροφές ή ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (νεράντζια) θα πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Πιθανότητα αλληλεπίδρασης του συνδυασμού tezacaftor/ivacaftor με μεταφορείς

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το tezacaftor είναι ένα υπόστρωμα του μεταφορέα πρόσληψης OATP1B1 (πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1) και των μεταφορέων εκροής P-gr (P γλυκοπρωτεΐνη) και BCRP (πρωτεΐνη αντίστασης στο καρκίνο του μαστού). Το tezacaftor δεν είναι υπόστρωμα για το OATP1B3. Η έκθεση στο tezacaftor δεν αναμένεται να επηρεαστεί σημαντικά από τους συγχορηγούμενους αναστολείς των OATP1B1, P-gr ή BCRP, λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο. Ωστόσο, η έκθεση στον M2-TEZ (ένας μεταβολίτης του tezacaftor) μπορεί να αυξηθεί από τους αναστολείς της P-gr. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς της P-gr μαζί με το Symkevi.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3 ή P-gr. Το ivacaftor και οι μεταβολίτες του είναι υποστρώματα της BCRP *in vitro*. Λόγω της υψηλής ενδογενούς διαπερατότητάς του και της μικρής πιθανότητας να απεκκρίνεται άθικτο, η συγχορήγηση αναστολέων της BCRP δεν αναμένεται να μεταβάλει την έκθεση στο ivacaftor και τον M1-IVA, ενώ τυχόν δυνητικές μεταβολές στις εκθέσεις στον M6-IVA δεν αναμένεται να είναι κλινικά σημαντικές.

Το Symkevi ενδέχεται να αναστείλει τον OATP1B1 και να αυξήσει τις εκθέσεις σε φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του OATP1B1. Απαιτείται προσοχή όταν συγχορηγείται με υποστρώματα του OATP1B1.

Σιπροφλοξασίνη

Η συγχορήγηση της σιπροφλοξασίνης δεν επηρέασε την έκθεση στο ivacaftor ή το tezacaftor. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Symkevi συγχορηγείται με σιπροφλοξασίνη.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζονται από το tezacaftor και το ivacaftor

Υποστρώματα του CYP2C9

Το ivacaftor μπορεί να αναστείλει το CYP2C9, συνεπώς συνιστάται παρακολούθηση του διεθνούς κανονικοποιημένου ηπλίκου (INR) κατά τη συγχορήγηση βαρφαρίνης με Symkevi χορηγούμενο σε συνδυασμό με ivacaftor. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκθεση είναι η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη. Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή.

CYP3A, διγοζίνη και άλλα υποστρώματα της P-gr

Υποστρώματα του CYP3A

Η συγχορήγηση με (από στόματος) μιδαζολάμη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A, δεν επηρέασε την έκθεση στη μιδαζολάμη. Δεν απαιτείται προσαρμογή τη δόσης των υποστρωμάτων του CYP3A όταν συγχορηγούνται με το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor.

Διγοξίνη και άλλα υποστρώματα της P-gp

Η συγχορήγηση με διγοξίνη, ένα ευαίσθητο υπόστρωμα της P-gp, αύξησε την έκθεση στη διγοξίνη κατά 1,3 φορές, σε συμφωνία με ασθενή αναστολή της P-gp από το ivacaftor. Η χορήγηση του Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα υποστρώματα της P-gp, γεγονός που μπορεί να αυξήσει ή να παρατείνει τη θεραπευτική επίδραση και τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Κατά τη χρήση ταυτόχρονα με διγοξίνη ή άλλα υποστρώματα της P-gp τα οποία έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη, όπως η κυκλοσπορίνη, το εβερόλιμους, το σιρόλιμους και το τακρόλιμους, απαιτείται προσοχή και κατάλληλη παρακολούθηση.

Ορμονικά αντισυλληπτικά

Το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor έχει μελετηθεί με ένα από στόματος αντισυλληπτικό οιστρογόνου/προγεστερόνης και διαπιστώθηκε ότι δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση στο από στόματος ορμονικό αντισυλληπτικό. Το Symkevi και το ivacaftor δεν αναμένεται να μεταβάλουν την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση του tezacaftor ή του ivacaftor στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της θεραπείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tezacaftor, το ivacaftor ή οι μεταβολίτες τους απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν καταδείξει απέκκριση του tezacaftor και του ivacaftor στο γάλα θηλυκών επίμων που θηλάζουν (βλ. παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/θα αποφευχθεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Tezacaftor

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του tezacaftor στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το tezacaftor δεν είχε καμία επίδραση στους δείκτες γονιμότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμους σε δόσεις έως και 100 mg/kg/ημέρα.

Ivacaftor

Δεν διατίθενται δεδομένα για την επίδραση του ivacaftor στη γονιμότητα στον άνθρωπο. Το ivacaftor είχε μια επίδραση στη γονιμότητα στους επίμους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor, καθώς και μονοθεραπεία με ivacaftor (βλ. παράγραφο 4.8). Στους ασθενείς που εμφανίζουν ζάλη θα πρέπει να δίνεται η συμβουλή να μην οδηγούν και να μη χειρίζονται μηχανήματα έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που λάμβαναν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor στις συγκεντρωτικές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 ήταν κεφαλαλγία (14% έναντι 11% με το εικονικό φάρμακο) και ρινοφαρυγγίτιδα (12% έναντι 10% με το εικονικό φάρμακο).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Symkenni σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από τρεις διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης 3. Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με το ivacaftor. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA και κατά συχνότητα: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	πολύ συχνές
	ζάλη	συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	συμφόρηση κόλπων του προσώπου	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	συχνές

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με το ivacaftor		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα	πολύ συχνές
	Ρινίτιδα	συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία, ζάλη	πολύ συχνές
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	ωταλγία, δυσφορία του ωτός, εμβοές, υπεραιμία του τυμπανικού υμένα, αιθουσαία διαταραχή	συχνές
	συμφόρηση του ωτός	όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινική συμφόρηση	πολύ συχνές
	συμφόρηση κόλπων του προσώπου, φαρυγγικό ερύθημα	συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	κοιλιακό άλγος, διάρροια	πολύ συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	πολύ συχνές

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με το ivacaftor		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	όγκος μαστών	συχνές
	φλεγμονή μαστών, γυναικομαστία, διαταραχή θηλής μαστού, άλγος θηλής μαστού	όχι συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	βακτήρια στα πτύελα	πολύ συχνές

Τα δεδομένα για την ασφάλεια από μια ενδιάμεση ανάλυση ασφάλειας που πραγματοποιήθηκε σε 867 ασθενείς σε μια κυλιόμενη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (Μελέτη 3), συμπεριλαμβανομένων 326 ασθενών με ≥ 48 εβδομάδες συνολικής θεραπείας με το Symkenni χορηγούμενο σε συνδυασμό με το ivacaftor, ήταν συνεπή με τα δεδομένα ασφάλειας από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μη φυσιολογικές εργαστηριακές εξετάσεις

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης 3 (έως και 24 εβδομάδων), η συχνότητα εμφάνισης μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) >8 , >5 ή >3 x ULN ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. 0,2%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς που έλαβαν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor και 0,4%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ένας ασθενής (0,2%) που λάμβανε την αγωγή και δύο ασθενείς (0,4%) που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor δεν εμφάνισε αύξηση των τρανσαμινασών >3 x ULN σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη >2 x ULN.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των εφήβων και των ενηλίκων ασθενών.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το προφίλ ασφάλειας του Symkenni σε συνδυασμό με το ivacaftor, συμπεριλαμβανομένων των αναπνευστικών συμβαμάτων (π.χ., θωρακική δυσφορία, δύσπνοια και αναπνοή μη φυσιολογική), ήταν γενικά παρόμοιο μεταξύ όλων των υποομάδων ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης κατά ηλικία, φύλο και τιμή αναφοράς του ποσοστού προβλεπόμενου FEV₁ (ppFEV₁).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν γνωστοί κίνδυνοι λόγω υπερδοσολογίας με το Symkenni και δεν υπάρχει κανένα ειδικό αντίδοτο για την περίπτωση υπερδοσολογίας. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας συνίσταται σε γενικά υποστηρικτικά μέτρα συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα προϊόντα του αναπνευστικού συστήματος, κωδικός ATC: R07AX31

Μηχανισμός δράσης

Το tezacaftor είναι εκλεκτικός διορθωτής της πρωτεΐνης CFTR που δεσμεύεται στην πρώτη διαμεμβρανική περιοχή (MSD-1) της CFTR. Το tezacaftor διευκολύνει την κυτταρική επεξεργασία και μεταφορά των φυσιολογικών ή πολλαπλών μεταλλαγμένων μορφών της CFTR (συμπεριλαμβανομένης της F508del-CFTR) για την αύξηση της ποσότητας της πρωτεΐνης CFTR που διοχετεύεται στην κυτταρική επιφάνεια, με αποτέλεσμα αυξημένη μεταφορά χλωρίου *in vitro*.

Το ivacaftor είναι ένας ενισχυτής της πρωτεΐνης CFTR που ενισχύει την πιθανότητα ανοίγματος ενός διαύλου (ή «gating») της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια για την αύξηση της μεταφοράς χλωρίου. Για να λειτουργήσει το ivacaftor, η πρωτεΐνη CFTR πρέπει να βρίσκεται στην κυτταρική επιφάνεια. Το ivacaftor μπορεί να ενισχύσει την πρωτεΐνη CFTR που διοχετεύεται στην κυτταρική επιφάνεια από το tezacaftor, οδηγώντας σε περαιτέρω βελτίωση της μεταφοράς χλωρίου σε σχέση με το αποτέλεσμα μόνο μίας από τις δύο δραστικές ουσίες. Ο συνδυασμός στοχεύει τη μη φυσιολογική πρωτεΐνη CFTR αυξάνοντας την ποσότητα και τη λειτουργία της CFTR στην κυτταρική επιφάνεια και κατά συνέπεια αυξάνοντας το ύψος του υγρού της επιφάνειας των αεραγωγών και τη συχνότητα κίνησης των κροσσών *in vitro* σε ανθρώπινα βρογχικά επιθηλιακά κύτταρα (HBE) από ομόζυγους για F508del ασθενείς με ΚΙ. Οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους το tezacaftor βελτιώνει την κυτταρική επεξεργασία και μεταφορά της F508del-CFTR και με τους οποίους το ivacaftor ενισχύει την F508del-CFTR δεν είναι γνωστοί.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Επιδράσεις στο χλώριο του ιδρώτα

Στη Μελέτη 1 (ασθενείς ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del), η διαφορά θεραπείας μεταξύ του Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου σε μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο του ιδρώτα έως και την Εβδομάδα 24 ήταν -10,1 mmol/L (95% CI: -11,4, -8,8, ονομαστική $P < 0,0001$ *).

Στη Μελέτη 2 (ασθενείς ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR), η διαφορά θεραπείας σε μέση απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στο χλώριο του ιδρώτα έως και την Εβδομάδα 8 ήταν -9,5 mmol/L (95% CI: -11,7, -7,3, ονομαστική $P < 0,0001$ *) μεταξύ του Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου και -4,5 mmol/L (95% CI: -6,7, -2,3, ονομαστική $P < 0,0001$ *) μεταξύ του ivacaftor και του εικονικού φαρμάκου.

*Ονομαστική τιμή p , βάσει της διαδικασίας ιεραρχικού ελέγχου.

Ηλεκτροκαρδιογραφική εκτίμηση

Ούτε το tezacaftor ούτε το ivacaftor παρατείνει το διάστημα QTcF σε υγιή άτομα σε δόση 3 φορές της θεραπευτικής.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα του Symkevi σε συνδυασμό με το δισκίο ivacaftor 150 mg σε ασθενείς με ΚΙ καταδείχθηκε σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 (Μελέτη 1 και Μελέτη 2) και σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης φάσης 3 (Μελέτη 3).

Η Μελέτη 1 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 24 εβδομάδων. Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 504 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 26,3 έτη) οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR (τυχαιοποίηση 1:1, 248 στο Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor, 256 στο εικονικό φάρμακο). Οι ασθενείς είχαν ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε ένα δευτερόλεπτο (ppFEV₁) στη διαλογή μεταξύ 40 και 90%. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη ήταν 60,0% (εύρος: 27,8% έως 96,2%).

Η Μελέτη 2 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη 2 περιόδων, 3 θεραπειών, 8 εβδομάδων. Συνολικά 244 ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω (μέση ηλικία 34,8 έτη) που ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν ακολουθίες θεραπείας που περιλάμβαναν Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor, ivacaftor και εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς είχαν ppFEV₁ στη διαλογή μεταξύ 40 και 90%. Το μέσο ppFEV₁ κατά την έναρξη ήταν 62,3% (εύρος: 34,6% έως 93,5%).

Οι ασθενείς στις Μελέτες 1 και 2 συνέχισαν την καθιερωμένη θεραπεία τους για την ΚΙ κατά τη διάρκεια των μελετών (π.χ., βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δорνάση άλφα και υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) και πληρούσαν τα κριτήρια για να μεταφερθούν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης (Μελέτη 3) 96 εβδομάδων. Οι ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένο γονότυπο μιας καθορισμένης από το πρωτόκολλο μετάλλαξης του *CFTR* και επιβεβαιωμένη διάγνωση ΚΙ.

Οι ασθενείς με ιστορικό αποικισμού από μικροοργανισμούς σχετιζόμενους με ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής κατάστασης, όπως οι *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ή *Mycobacterium abscessus*, ή οι ασθενείς που είχαν δύο ή περισσότερες μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας στη διαλογή (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 x ULN ή ολική χολερυθρίνη ≥ 2 x ULN) ή AST ή ALT ≥ 5 x ULN αποκλείστηκαν και από τις δύο μελέτες.

Μελέτη σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* στο γονίδιο *CFTR* (Μελέτη 1)

Στη Μελέτη 1, η θεραπεία με Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ (Πίνακας 5). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του Symkenni (σε συνδυασμό με το ivacaftor) και του εικονικού φαρμάκου για το πρωτεύον τελικό σημείο της μέσης απόλυτης μεταβολής (95% CI) στο ppFEV₁ από την έναρξη έως και την Εβδομάδα 24 ήταν 4,0 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 3,1, 4,8, $P < 0,0001$). Η μέση βελτίωση στο ppFEV₁ παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση την Ημέρα 15 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 24 εβδομάδων. Βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, την τιμή αναφοράς ppFEV₁, τον αποικισμό από *Pseudomonas*, την ταυτόχρονη χρήση των καθιερωμένων φαρμάκων για την ΚΙ και τη γεωγραφική περιοχή. Βλ. Πίνακα 5 για μια περίληψη των πρωτευόντων και βασικών δευτερευόντων εκβάσεων.

Πίνακας 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (Μελέτη 1)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N=256	Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor N=248
Πρωτεύουσες			
ppFEV ₁ Τιμή αναφοράς	n/N	256/256	247/248
	Μέση τιμή (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την Εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)**	n/N	256/256	245/248
	Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	-0,6 (-1,3, 0,0)	3,4 (2,7, 4,0)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας (95% CI) Τιμή P	4,0 (3,1, 4,8) $P < 0,0001^*$	
Βασικές δευτερεύουσες			
ppFEV ₁ Τιμή αναφοράς	n/N	256/256	247/248
	Μέση τιμή (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)

Πίνακας 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (Μελέτη 1)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N=256	Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor N=248
Σχετική μεταβολή από την έναρξη έως και την Εβδομάδα 24 (%)**	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7, 0,6)	245/248 6,3 (5,1, 7,4)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας (95% CI) Τιμή P	6,8 (5,3, 8,3) P<0,0001*	
Πνευμονικές παροξύνσεις	Αριθμός ατόμων με συμβάματα (n)/N Αριθμός συμβαμάτων (εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Αριθμός πνευμονικών παροξύνσεων από την έναρξη έως και την Εβδομάδα 24	Λόγος ρυθμών επίπτωσης (RR) (95% CI) Τιμή P	0,65 (0,48, 0,88) P=0,0054*
ΔΜΣ Τιμή αναφοράς	n/N Μέση τιμή (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08, 0,28)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας (95% CI) Τιμή P	0,06 (-0,08, 0,19) P=0,4127#	
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στην Εβδομάδα 24 (kg/m ²)**	ΔΜΣ Τιμή αναφοράς	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6, 1,4)	246/248 5,0 (3,5, 6,5)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη έως και την Εβδομάδα 24 (μονάδες)**	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας (95% CI) Τιμή P	5,1 (3,2, 7,0) ονομαστική P<0,0001 [±]	
	<p>ppFEV₁: ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, SD: τυπική απόκλιση, μέση τιμή LS: μέση τιμή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, ΔΜΣ: δείκτη μάζας σώματος, CFQ-R: αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο για την κυστική ίνωση.</p> <p>**Μοντέλο μικτών επιδράσεων για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με θεραπεία, επίσκεψη, αλληλεπίδραση θεραπείας-επίσκεψης, φύλο, ηλικιακή ομάδα (<18, >=18 ετών) κατά τη διαλογή, τιμή αναφοράς και αλληλεπίδραση τιμής αναφοράς-επίσκεψης ως σταθερές επιδράσεις.</p> <p>*Υποδεικνύει στατιστική σημασία επιβεβαιωμένη στη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου.</p> <p>†Εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος υπολογιζόμενο με χρήση 48 εβδομάδων ανά έτος.</p> <p>#Τιμή P στατιστικά μη σημαντική.</p> <p>±Ονομαστική τιμή p, βάσει της διαδικασίας ιεραρχικού ελέγχου.</p>		

Το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος όσον αφορά τις βαριές πνευμονικές παροξύνσεις που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο ή

ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία (0,29) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (0,54). Ο λόγος ρυθμών επίπτωσης (RR) έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,53 (95% CI: 0,34, 0,82, ονομαστική $P=0,0042$). Οι πνευμονικές παροξύνσεις που απαιτούν ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία ήταν λιγότερες στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (RR: 0,53 [95% CI: 0,34, 0,82], ονομαστική $P=0,0042$). Οι πνευμονικές παροξύνσεις που απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο ήταν παρόμοιες μεταξύ των ομάδων θεραπείας (RR: 0,78 [95% CI: 0,44, 1,36], $P=0,3801$).

Ο ΔΜΣ αυξήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας (Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor: 0,18 kg/m², εικονικό φάρμακο: 0,12 kg/m²). Η διαφορά θεραπείας 0,06 kg/m² για μέση μεταβολή στον ΔΜΣ από την έναρξη έως την Εβδομάδα 24 (95% CI: -0,08, 0,19) δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,4127$).

Για τη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (ένα μέτρο των αναπνευστικών συμπτωμάτων που αφορούν ασθενείς με ΚΙ, συμπεριλαμβανομένου του βήχα, της παραγωγής πτυέλων και της δυσκολίας στην αναπνοή) το ποσοστό των ατόμων με αύξηση τουλάχιστον 4 μονάδων από την έναρξη (ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά) ήταν 51,1% για το Symkevi και 35,7% για το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24.

Μελέτη σε ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR (Μελέτη 2)

Από τους 244 ασθενείς που είχαν εγγραφεί στη Μελέτη 2 αντιπροσωπεύονταν οι ακόλουθες ενδεδειγμένες μεταλλάξεις με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272 26A →G και 3849+10kbC →T.

Στη Μελέτη 2, η θεραπεία με Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ (Πίνακας 6). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για το πρωτεύον τελικό σημείο της μέσης απόλυτης μεταβολής στο ppFEV₁ από την έναρξη της μελέτης έως τον μέσο όρο της Εβδομάδας 4 και της Εβδομάδας 8 ήταν 6,8 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 5,7, 7,8, $P<0,0001$). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ivacaftor μόνο και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 4,7 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 3,7, 5,8, $P<0,0001$) και 2,1 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 1,2, 2,9) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor και των ασθενών που έλαβαν ivacaftor μόνο. Η μέση βελτίωση στο ppFEV₁ παρατηρήθηκε κατά την πρώτη αξιολόγηση την Ημέρα 15 και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 8 εβδομάδων. Βελτιώσεις στο ppFEV₁ παρατηρήθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, τη βαρύτητα της νόσου, το φύλο, την κλάση της μετάλλαξης, τον αποικισμό από *Pseudomonas*, την ταυτόχρονη χρήση των καθιερωμένων φαρμάκων για την ΚΙ και τη γεωγραφική περιοχή. Βλ. Πίνακα 6 για μια περίληψη των πρωτευόντων και βασικών δευτερευόντων εκβάσεων.

Πίνακας 6: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (Μελέτη 2)				
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Τιμή αναφοράς	n/N Μέση τιμή (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	160/161 -0,3 (-1,2, 0,6)	156/156 4,4 (3,5, 5,3)	159/161 6,5 (5,6, 7,3)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI) Τιμή P	Δ.Υ. Δ.Υ.	4,7 (3,7, 5,8) P<0,0001*	6,8 (5,7, 7,8) P<0,0001*
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι IVA (95% CI)	Δ.Υ.	Δ.Υ.	2,1 (1,2, 2,9)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη έως τον μέσο όρο της Εβδομάδας 4 και της Εβδομάδας 8 (ποσοστιαίες μονάδες)**	n/N Μέση τιμή (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	160/161 -1,0 (-2,9, 1,0)	156/156 8,7 (6,8, 10,7)	161/161 10,1 (8,2, 12,1)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI) Τιμή P	Δ.Υ. Δ.Υ.	9,7 (7,2, 12,2) P<0,0001*	11,1 (8,7, 13,6) P<0,0001*
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι IVA (95% CI)	Δ.Υ.	Δ.Υ.	1,4 (-1,0, 3,9)
Βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R Τιμή αναφοράς	n/N Μέση τιμή (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη έως τον μέσο όρο της Εβδομάδας 4 και της Εβδομάδας 8 (μονάδες)**	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	160/161 -1,0 (-2,9, 1,0)	156/156 8,7 (6,8, 10,7)	161/161 10,1 (8,2, 12,1)
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI) Τιμή P	Δ.Υ. Δ.Υ.	9,7 (7,2, 12,2) P<0,0001*	11,1 (8,7, 13,6) P<0,0001*
	Μέση τιμή LS διαφοράς θεραπείας έναντι IVA (95% CI)	Δ.Υ.	Δ.Υ.	1,4 (-1,0, 3,9)
	ppFEV ₁ : ποσοστό προβλεπόμενου ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρος σε 1 δευτερόλεπτο, SD: τυπική απόκλιση, μέση τιμή LS: μέση τιμή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, Δ.Υ.: δεν υπάρχει, IVA: ivacaftor, CFQ-R: αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο για την κυστική ίνωση. ** Μοντέλο γραμμικών μικτών επιδράσεων με θεραπεία, περίοδο και τιμή αναφοράς ppFEV ₁ μελέτης ως σταθερές επιδράσεις και το συμμετέχον άτομο ως τυχαία επίδραση. *Υποδεικνύει στατιστική σημασία επιβεβαιωμένη στη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου.			

Ανάλυση υποομάδων ασθενών με βαριά πνευμονική δυσλειτουργία (ppFEV₁ <40)

Η Μελέτη 1 και η Μελέτη 2 περιλάμβαναν συνολικά 39 ασθενείς που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor με ppFEV₁ <40. Υπήρχαν 23 ασθενείς με ppFEV₁ <40 κατά την έναρξη που έλαβαν Symkevi και 24 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη Μελέτη 1. Η μέση διαφορά θεραπείας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Symkevi και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ έως και την Εβδομάδα 24 σε αυτή την υποομάδα ήταν 3,5 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 1,0, 6,1). Υπήρχαν 16 ασθενείς με ppFEV₁ <40 κατά την έναρξη που έλαβαν Symkevi, 13 που έλαβαν ivacaftor και 15 που έλαβαν εικονικό φάρμακο στη Μελέτη 2. Η μέση διαφορά θεραπείας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Symkevi και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για απόλυτη μεταβολή στο ppFEV₁ έως και τον μέσο όρο της Εβδομάδας 4 και της Εβδομάδας 8 ήταν 4,4 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 1,1, 7,8). Η μέση διαφορά θεραπείας μεταξύ

των ασθενών που έλαβαν ivacaftor και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν 4,4 ποσοστιαίες μονάδες (95% CI: 0,9, 7,9).

Κυλιόμενη μελέτη μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (Μελέτη 3)

Μια συνεχιζόμενη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη φάσης 3, 96 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor διεξάγεται με ασθενείς από τις Μελέτες 1 (n=459) και 2 (n=226). Μια **ενδιάμεση ανάλυση** πραγματοποιήθηκε έως και την Εβδομάδα 24 για ασθενείς από τη Μελέτη 1 και έως την Εβδομάδα 16 για ασθενείς από τη Μελέτη 2. Καθώς η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύον στόχος για τη Μελέτη 3 δεν πραγματοποιήθηκε προσαρμογή για πολλαπλότητα.

Οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο τόσο στη Μελέτη 1 όσο και στη Μελέτη 2 παρουσίασαν βελτιώσεις στο ppFEV₁ όταν έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 3 [Μελέτη 1: μεταβολή εντός της ομάδας=4,2 (0,5) ποσοστιαίες μονάδες, Μελέτη 2: μεταβολή εντός της ομάδας=4,9 (0,6) ποσοστιαίες μονάδες]. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 1 και στη Μελέτη 2, και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁ για 48 εβδομάδες (Εβδομάδα 24 Μελέτη 3) και για 24 εβδομάδες (Εβδομάδα 16 Μελέτη 3), αντίστοιχα.

Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν για τη βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R, το ποσοστό πνευμονικών παροξύνσεων και τον ΔΜΣ.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Οι έφηβοι συμπεριλήφθηκαν στις δοκιμές μαζί με τους ενήλικες.

Έφηβοι ασθενείς με KI οι οποίοι ήταν ομόγυζοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR

Η μέση απόλυτη μεταβολή (SE) από την έναρξη στο ppFEV₁ ήταν 3,5 (0,6) ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor και -0,4 (0,6) ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη Μελέτη 1. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 1 και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁ για 48 εβδομάδες [μεταβολή εντός της ομάδας=-0,8 (0,8) ποσοστιαίες μονάδες από την έναρξη της Μελέτης 3]. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως εικονικό φάρμακο και έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 3 έδειξαν αύξηση 5,3 (0,7) ποσοστιαίων μονάδων.

Η μέση απόλυτη μεταβολή (SE) από την έναρξη στην τιμή z του ΔΜΣ ήταν -0,01 (0,05) kg/m² στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor και 0,00 (0,05) kg/m² στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη Μελέτη 1. Στη Μελέτη 3, η μεταβολή στην τιμή z του ΔΜΣ στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor διατηρήθηκε και οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως εικονικό φάρμακο έδειξαν αύξηση 0,10 (0,05) kg/m².

Έφηβοι ασθενείς με KI οι οποίοι ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR

Η μέση απόλυτη μεταβολή (SE) από την έναρξη στο ppFEV₁ ήταν 11,7 (1,2) ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor, 7,6 (1,2) ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα του ivacaftor και -0,4 (1,2) ποσοστιαίες μονάδες στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη Μελέτη 2. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 2 και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁ για 24 εβδομάδες [μεταβολή εντός της ομάδας=0,7 (1,5) ποσοστιαίες μονάδες από την έναρξη της Μελέτης 3]. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ivacaftor και εικονικό φάρμακο και έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη Μελέτη 3 έδειξαν αύξηση 1,6 (1,6) ποσοστιαίων μονάδων και 7,2 (1,2) ποσοστιαίων μονάδων, αντίστοιχα.

Η μέση απόλυτη μεταβολή (SE) από την έναρξη στην τιμή z του ΔΜΣ ήταν 0,24 (0,07) kg/m² στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor, 0,20 (0,07) kg/m² στην ομάδα του ivacaftor και

0,04 (0,07) kg/m² στην ομάδα εικονικού φαρμάκου στη Μελέτη 2. Στη Μελέτη 3, η μεταβολή στην τιμή z του ΔΜΣ στην ομάδα του Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor διατηρήθηκε.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών για την κυστική ίνωση, σύμφωνα με την απόφαση βάσει του ΠΠΕ (Πρόγραμμα Παιδιατρικής Έρευνας) για την εγκεκριμένη ένδειξη. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική του tezacaftor και του ivacaftor είναι παρόμοιες μεταξύ υγιών ενηλίκων εθελοντών και ασθενών με ΚΙ. Μετά από χορήγηση δόσης tezacaftor μία φορά την ημέρα και χορήγηση δόσης ivacaftor δύο φορές την ημέρα σε ασθενείς με ΚΙ, οι συγκεντρώσεις του tezacaftor και του ivacaftor στο πλάσμα έφτασαν σε σταθερή κατάσταση μέσα σε 8 ημέρες και μέσα σε 3 έως 5 ημέρες, αντίστοιχα, μετά την έναρξη της θεραπείας. Σε σταθερή κατάσταση, ο λόγος συσσώρευσης είναι περίπου 2,3 για το tezacaftor και 3,0 για το ivacaftor. Οι εκθέσεις στο tezacaftor (χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με το ivacaftor) αυξάνονται με σχεδόν δοσοεξαρτώμενο τρόπο με αυξανόμενες δόσεις 10 mg έως 300 mg μία φορά την ημέρα. Οι βασικές φαρμακοκινητικές παράμετροι για το tezacaftor και το ivacaftor σε σταθερή κατάσταση παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Μέσες (SD) φαρμακοκινητικές παράμετροι του tezacaftor και του ivacaftor σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με ΚΙ				
	Φάρμακο	C_{max} (mcg/mL)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} ή AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)*
Tezacaftor 100 mg μία φορά την ημέρα/ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*AUC_{0-24h} για το tezacaftor και AUC_{0-12h} για το ivacaftor

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ δόση σε υγιή άτομα σε κατάσταση σίτισης, το tezacaftor απορροφήθηκε με διάμεσο (εύρος) χρόνο έως τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) περίπου 4 ώρες (2 έως 6 ώρες). Η διάμεση τιμή (εύρος) t_{max} του ivacaftor ήταν περίπου 6 ώρες (3 έως 10 ώρες) σε κατάσταση σίτισης. Η AUC του tezacaftor δεν μεταβλήθηκε όταν αυτό χορηγήθηκε με τροφή που περιείχε λίπος σε σχέση με αυτήν σε συνθήκες νηστείας. Η AUC του ivacaftor όταν αυτό χορηγήθηκε σε συνδυασμό με το tezacaftor αυξήθηκε κατά περίπου 3 φορές όταν χορηγήθηκε με τροφή που περιείχε λίπος. Συνεπώς, το Symkevi μαζί με ivacaftor θα πρέπει να χορηγείται με τροφή που περιέχει λίπος.

Κατανομή

Το tezacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στη λευκωματίνη. Το ivacaftor δεσμεύεται κατά περίπου 99% σε πρωτεΐνες πλάσματος, κυρίως στην άλφα 1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη και τη λευκωματίνη. Μετά την από στόματος χορήγηση tezacaftor 100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες σε ασθενείς με ΚΙ σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή (±SD) για τον φαινόμενο όγκο κατανομής του tezacaftor και του ivacaftor ήταν 271 (157) L και 206 (82,9) L, αντίστοιχα. Ούτε το tezacaftor ούτε το ivacaftor κατανέμεται εκλεκτικά στα ανθρώπινα ερυθροκύτταρα.

Βιομετασχηματισμός

Το tezacaftor μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι το tezacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και το CYP3A5. Μετά την από στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 100 mg tezacaftor σημασμένου με ¹⁴C σε υγιή άρρενα άτομα, οι M1-TEZ, M2-TEZ και M5-TEZ ήταν οι τρεις κύριοι μεταβολίτες του tezacaftor στον άνθρωπο, συνεισφέροντας στο 15%, 31%, και 33% της συνολικής ραδιενέργειας, αντίστοιχα. Υπό σταθερή κατάσταση, για καθέναν από τους μεταβολίτες, η έκθεση στον M1-TEZ, τον M2-TEZ και τον M5-TEZ είναι περίπου 1,5 φορές

μεγαλύτερη από ό,τι για το tezacaftor. Ο M1-TEZ έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή του tezacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M2-TEZ είναι πολύ λιγότερο φαρμακολογικά δραστικός από το tezacaftor ή τον M1-TEZ και ο M5-TEZ δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ένας άλλος δευτερεύων κυκλοφορών μεταβολίτης, ο M3-TEZ, σχηματίζεται με άμεση γλυκουρονιδίωση του tezacaftor.

Το ivacaftor επίσης μεταβολίζεται εκτεταμένα στον άνθρωπο. Δεδομένα *in vitro* και *in vivo* υποδεικνύουν ότι το ivacaftor μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4 και το CYP3A5. Ο M1-IVA και ο M6-IVA είναι οι δύο κύριοι μεταβολίτες του ivacaftor στον άνθρωπο. Ο M1-IVA έχει περίπου το ένα έκτο της δραστηριότητας του ivacaftor και θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός. Ο M6-IVA δεν θεωρείται φαρμακολογικά δραστικός.

Η επίδραση της δυνητικά μειωμένης δραστηριότητας του CYP3A4 σε ασθενείς που φέρουν την παραλλαγή CYP3A4*22 όσον αφορά την έκθεση στο tezacaftor και το ivacaftor δεν είναι γνωστή.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση tezacaftor 100 mg μία φορά την ημέρα σε συνδυασμό με ivacaftor 150 mg κάθε 12 ώρες σε ασθενείς με ΚΙ σε κατάσταση σίτισης, η μέση τιμή (\pm SD) για τις τιμές φαινόμενης κάθαρσης του tezacaftor και του ivacaftor ήταν 1,31 (0,41) και 15,7 (6,38) L/h, αντίστοιχα. Μετά από χορήγηση σε σταθερή κατάσταση δόσης του tezacaftor σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς με ΚΙ, ο μέσος (SD) τελικός χρόνος ημίσειας ζωής του tezacaftor και του ivacaftor ήταν περίπου 156 (52,7) και 9,3 (1,7) ώρες, αντίστοιχα. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής για τους M1-TEZ, M2-TEZ και M5-TEZ ήταν παρόμοιος με εκείνον της μητρικής ουσίας. Ο μέσος (SD) χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής για τους M1-IVA και M6-IVA ήταν 11,3 (2,12) ώρες και 14,4 (6,14) ώρες, αντίστοιχα.

Μετά την από στόματος χορήγηση tezacaftor σημασμένου με ^{14}C , το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (72%) απεκκρίθηκε στα κόπρανα (αμετάβλητο ή ως μεταβολίτης M2-TEZ) και περίπου το 14% ανακλήθηκε στα ούρα (κυρίως ως μεταβολίτης M2-TEZ), με αποτέλεσμα μέση συνολική ανάκτηση 86% έως και 21 ημέρες μετά τη δόση. Λιγότερο από το 1% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίθηκε στα ούρα ως αμετάβλητο tezacaftor, δείχνοντας ότι η νεφρική απέκκριση δεν είναι η κύρια οδός αποβολής του tezacaftor στον άνθρωπο.

Μετά την από στόματος χορήγηση του ivacaftor μόνο, το μεγαλύτερο μέρος του ivacaftor (87,8%) αποβλήθηκε στα κόπρανα μετά από μεταβολική μετατροπή. Υπήρχε αμελητέα απέκκριση του ivacaftor στα ούρα ως αμετάβλητου φαρμάκου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από πολλαπλές δόσεις του tezacaftor και του ivacaftor για 10 ημέρες, τα άτομα με μέτρια επιβαρυνόμενη ηπατική λειτουργία (τάξη Β κατά Child-Pugh, βαθμός 7 έως 9) είχαν περίπου 36% αύξηση στην AUC και 10% αύξηση στη C_{\max} για το tezacaftor και 50% αύξηση στην AUC του ivacaftor σε σύγκριση με υγιή άτομα με αντίστοιχα δημογραφικά στοιχεία. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, συνιστάται ένα τροποποιημένο σχήμα του Symkevi για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Η επίδραση της βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας (τάξη C κατά Child-Pugh, βαθμός 10 έως 15) στη φαρμακοκινητική του tezacaftor και του ivacaftor δεν έχει μελετηθεί. Το μέγεθος της αύξησης στην έκθεση σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστο, αλλά αναμένεται να είναι μεγαλύτερο από αυτό που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Συνεπώς, η χρήση του Symkevi σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία δεν συνιστάται εκτός εάν τα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 mL/min) ή σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το tezacaftor μόνο, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του tezacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 13,7% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα με 0,79% ως αμετάβλητο φαρμακευτικό προϊόν).

Σε μια φαρμακοκινητική μελέτη στον άνθρωπο με το ivacaftor μόνο, υπήρχε ελάχιστη αποβολή του ivacaftor και των μεταβολιτών του στα ούρα (μόνο το 6,6% της ολικής ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα).

Σε ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, δεδομένα από 147 ασθενείς που έλαβαν tezacaftor ή tezacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor σε κλινικές μελέτες φάσης 2/3 υπέδειξαν ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), υπολογιζόμενος με τη μέθοδο τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο (MDRD), 60 έως ≤ 89 mL/min/1,73 m²) δεν επηρέασε την κάθαρση του tezacaftor σημαντικά. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης για την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση του Symkenni σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

Φύλο

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tezacaftor και του ivacaftor είναι παρόμοιες σε άρρενες και θήλειες.

Φυλή

Πολύ περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα υποδεικνύουν συγκρίσιμη έκθεση στο tezacaftor στους λευκούς (n=652) και μη λευκούς (n=8) ασθενείς. Η φυλή δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική του ivacaftor σε λευκούς (n=379) και μη λευκούς ασθενείς (n=29) με βάση μια ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές δοκιμές για το Symkenni σε συνδυασμό με το ivacaftor δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tezacaftor σε συνδυασμό με το ivacaftor στους ηλικιωμένους ασθενείς (65 έως 72 ετών) είναι συγκρίσιμες με εκείνες νεότερων ενηλίκων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 8, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tezacaftor και του ivacaftor στους εφήβους (12 έως 17 ετών) είναι συγκρίσιμες με εκείνες σε ενήλικες όταν έγινε συνδυαστική χορήγηση. Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού tezacaftor/ivacaftor σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Πίνακας 8. Μέση (SD) έκθεση στο tezacaftor και το ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα			
Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC_{τ,ss} (mcg·h/mL) του tezacaftor	Μέση (SD) AUC_{τ,ss} (mcg·h/mL) του ivacaftor
Έφηβοι	TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/IVA 150 mg κάθε 12 ώρες	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Ενήλικες	TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/IVA 150 mg κάθε 12 ώρες	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Tezacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Σε εγκύους επίμυες παρατηρήθηκε μεταφορά του tezacaftor μέσω του πλακούντα.

Ivacaftor

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης.

Το ivacaftor συσχετίστηκε με ελαφρές μειώσεις τους βάρους των σπερματοδόχων κύστεων, μείωση του δείκτη συνολικής γονιμότητας και του αριθμού των κηρίσεων σε θήλεις που ζευγάρωσαν με άρρενες υπό αγωγή και σημαντικές μειώσεις στον αριθμό των ωχρών σωματίων και των σημείων εμφύτευσης με επακόλουθες μειώσεις στο μέσο αριθμό νεογνών και στον μέσο αριθμό βιώσιμων εμβρύων ανά νεογνό σε θήλεις υπό αγωγή. Το ανώτατο όριο μη παρατηρήσιμων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για τα ευρήματα γονιμότητας παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης 5 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως συνδυασμός tezacaftor/ivacaftor σε ενήλικα άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD).

Στην προγεννητική και μεταγεννητική μελέτη, το ivacaftor μείωσε τους δείκτες επιβίωσης και γαλουχίας και προκάλεσε μείωση στο σωματικό βάρος των νεογνών. Το όριο NOAEL για τη βιωσιμότητα και ανάπτυξη στα νεογνά παρέχει ένα επίπεδο έκθεσης περίπου 4 φορές τη συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του όταν χορηγείται ως συνδυασμός tezacaftor/ivacaftor σε ενήλικα άνθρωπο στη MRHD. Σε εγκύους επίμυες και κονίκλους παρατηρήθηκε μεταφορά του ivacaftor μέσω του πλακούντα.

Ευρήματα καταρράκτη παρατηρήθηκαν σε νεαρούς επίμυες που είχαν λάβει δόση από τη μεταγεννητική Ημέρα 7 έως και την 35 σε επίπεδα έκθεσης στο ivacaftor 0,25 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο με βάση συστηματική έκθεση στο ivacaftor και τους μεταβολίτες του, όταν χορηγήθηκε ως συνδυασμός tezacaftor/ivacaftor. Αυτό το εύρημα δεν έχει παρατηρηθεί σε έμβρυα που προήλθαν από μητέρες επίμυων οι οποίες έλαβαν ivacaftor κατά την κύηση, τις Ημέρες 7 έως 17, σε νεογνά επίμυων που εκτέθηκαν στο ivacaftor μέσω της πρόσληψης γάλακτος έως τη μεταγεννητική Ημέρα 20, σε επίμυες ηλικίας 7 εβδομάδων ούτε σε σκύλους ηλικίας 3,5 έως 5 μηνών που έλαβαν ivacaftor. Η δυνητική σημασία αυτών των ευρημάτων για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Tezacaftor/ivacaftor

Συνδυαστικές μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε επίμυες και σκύλους που περιλάμβαναν τη συγχορήγηση tezacaftor και ivacaftor για την εκτίμηση του ενδεχομένου αθροιστικής ή/και συνεργικής τοξικότητας δεν προκάλεσαν μη αναμενόμενες τοξικότητες ή αλληλεπιδράσεις.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική
Λαουρυλοθειικό νάτριο (E487)
Υπρομελλόζη (E464)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Λεπτό υμένιο δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Τάλκης (E553b)
Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη που αποτελείται από PCTFE (πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο)/PVC (πολυβινυλοχλωρίδιο) με ένα κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου ενισχυμένο με χαρτί.

Συσκευασία των 28 δισκίων (4 κάρτες κυψέλης των 7 δισκίων έκαστη).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 31 Οκτωβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Ιρλανδία

Almac Pharma Services Ltd

20 Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

BT63 5UA

Ηνωμένο Βασίλειο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφαλείας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tezacaftor/ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg tezacaftor και 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Ανοίξτε
Τοποθετήστε το καπάκι από κάτω για κλείσιμο

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Symkevi οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tezacaftor/ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg tezacaftor και 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση

Πάρτε τα δισκία με τροφή που περιέχει λίπος.

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

Μπορείτε να αρχίσετε να παίρνετε το Symkevi οποιαδήποτε ημέρα της εβδομάδας.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΕΣ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΕΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 100 mg/150 mg δισκία
tezacaftor/ivacaftor

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Vertex

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία tezacaftor/ivacaftor

- ▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Symkevi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Symkevi
3. Πώς να πάρετε το Symkevi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Symkevi
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Symkevi και ποια είναι η χρήση του

Το Symkevi περιέχει δύο δραστικές ουσίες, το tezacaftor και το ivacaftor. Το φάρμακο βοηθάει τα κύτταρα των πνευμόνων να λειτουργούν καλύτερα σε κάποιους ασθενείς με κυστική ίνωση (ΚΙ). Η ΚΙ είναι μια κληρονομική κατάσταση κατά την οποία οι πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα μπορούν να αποφραχθούν από παχύρρευστη, κολλώδη βλέννα.

Το Symkevi δρα σε μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CFTR (*ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης*) και η οποία έχει υποστεί βλάβη σε μερικά άτομα με ΚΙ (στα άτομα που έχουν μετάλλαξη στο γονίδιο *CFTR*). Το ivacaftor βελτιώνει τη λειτουργία της πρωτεΐνης ενώ το tezacaftor αυξάνει την ποσότητα πρωτεΐνης στην επιφάνεια των κυττάρων. Το Symkevi λαμβάνεται συνήθως μαζί με το ivacaftor, ένα άλλο φάρμακο.

Το Symkevi, λαμβανόμενο μαζί με το ivacaftor, προορίζεται για τη μακροχρόνια θεραπεία ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω που έχουν ΚΙ με συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις, οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη ποσότητα ή/και λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR.

Το Symkevi, λαμβανόμενο μαζί με το ivacaftor βοηθάει την αναπνοή σας βελτιώνοντας τη λειτουργία των πνευμόνων σας. Μπορεί επίσης να παρατηρήσετε ότι δεν αρρωσταίνετε τόσο συχνά όσο πριν ή/και ότι είναι πιο εύκολο να πάρετε βάρος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Symkevi

Μην πάρετε το Symkevi:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στο tezacaftor, το ivacaftor ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας, χωρίς να λαμβάνετε τα δισκία, αν αυτή η περίπτωση ισχύει για σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε ηπατικά προβλήματα ή εάν τα είχατε στο παρελθόν. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση σας.
- Ο γιατρός σας θα σας κάνει μερικές εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symkevi, ειδικά αν οι εξετάσεις αίματός σας έδειξαν υψηλά ηπατικά ένζυμα στο παρελθόν. Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΚΙ που λαμβάνουν Symkevi.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων. Αυτά αναφέρονται στην παράγραφο 4.

- Ο γιατρός σας μπορεί να σας κάνει μερικές οφθαλμολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Symkevi. Σε κάποια παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν αυτή τη θεραπεία έχει παρουσιαστεί θολερότητα του φακού του ματιού (καταρράκτης) χωρίς καμία επίδραση στην όραση.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα ή εάν τα είχατε στο παρελθόν.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία, εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου.

Παιδιά κάτω των 12 ετών

Το Symkevi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν το Symkevi είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε παιδιά κάτω των 12 ετών.

Άλλα φάρμακα και Symkevi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Κάποια φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν το πώς λειτουργεί το Symkevi ή μπορεί να κάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες πιο πιθανές. Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε κάποιο από τα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω. Ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση ενός από τα φάρμακα, εάν παίρνετε κάποιο από αυτά.

- **Αντιμυκητιασικά φάρμακα** (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των μυκητιασικών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοναζόλη και φλουκοναζόλη.
- **Αντιβιοτικά φάρμακα** (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των βακτηριακών λοιμώξεων). Σε αυτά περιλαμβάνονται τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ριφαμικίνη και ριφαμπουτίνη.
- **Αντιεπιληπτικά φάρμακα** (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων ή σπασμών). Σε αυτά περιλαμβάνονται φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη.
- **Φυτικά φάρμακα.** Σε αυτά περιλαμβάνεται το St John's wort (υπερικόκον το διάτρητον, *Hypericum perforatum*).
- **Ανοσοκατασταλτικά** (που χρησιμοποιούνται μετά από μια μεταμόσχευση οργάνου). Σε αυτά περιλαμβάνονται κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους και εβερόλιμους.
- **Καρδιακές γλυκοσίδες** (που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία κάποιων καρδιακών παθήσεων). Σε αυτά περιλαμβάνεται η διγοξίνη.
- **Αντιπηκτικά φάρμακα** (που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη των θρόμβων στο αίμα). Σε αυτά περιλαμβάνεται η βαρφαρίνη.
- **Φάρμακα για τον διαβήτη.** Σε αυτά περιλαμβάνονται η γλιμεπιρίδη και η γλιπιζίδη.

Το Symkevi με τροφή και ποτό

Αποφύγετε τις τροφές ή τα ποτά που περιέχουν γκρέιπφρουτ ή πορτοκάλια Σεβίλλης (νεράντζια) (πορτοκάλια μαρμελάδας) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς αυτά μπορεί να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Symkevi αυξάνοντας την ποσότητα του Symkevi στον οργανισμό σας.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

- **Κύηση:** Ίσως είναι καλύτερο να αποφύγετε τη χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της κύησης. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε τι είναι καλύτερο για εσάς και το παιδί σας.
- **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το tezacaftor ή το ivacaftor περνάει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για εσάς ώστε να σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε τον θηλασμό ή θα σταματήσετε τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθάνεσθε ζάλη, μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν δεν έχετε επηρεαστεί.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Symkevi

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Symkevi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση:

Το Symkevi συνήθως λαμβάνεται μαζί με το ivacaftor.

- **Το πρωί, πάρτε ένα κίτρινο δισκίο Symkevi.** Φέρει επάνω του την ένδειξη «V100».
- **Το βράδυ, πάρτε ένα δισκίο ivacaftor 150 mg.**

Πάρτε τα δισκία με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών το ένα από το άλλο.

Πάρτε και το δισκίο Symkevi και το δισκίο ivacaftor με τροφή που περιέχει λίπος. Στα γεύματα ή τα σνακ που περιέχουν λίπος περιλαμβάνονται και εκείνα που παρασκευάζονται με βούτυρο ή λάδι ή εκείνα που περιέχουν αυγά. Άλλες τροφές που περιέχουν λίπος είναι:

- τυρί, πλήρες γάλα, γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρους γάλακτος, γιαούρτι, σοκολάτα
- κρέατα, λιπαρά ψάρια
- αβοκάντο, χούμους, προϊόντα με βάση τη σόγια (τόφου)
- ξηροί καρποί, θρεπτικές μπάρες ή ποτά που περιέχουν λιπαρά

Τα δισκία προορίζονται για χρήση από στόματος.

Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο. Μη μασάτε, μη θρυμματίζετε και μη σπάτε τα δισκία πριν τα καταπιείτε.

Πρέπει να συνεχίσετε να χρησιμοποιείτε όλα τα άλλα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας σας ζητήσει να σταματήσετε.

Εάν έχετε ηπατικά προβλήματα, είτε μέτρια είτε βαριά, ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση των δισκίων σας, καθώς το ήπαρ σας δεν θα επεξεργάζεται το φάρμακο τόσο γρήγορα όσο φυσιολογικά θα έκανε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Symkevi από την κανονική

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να λάβετε συμβουλές. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε μαζί σας το φάρμακό σας και αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορεί να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που αναγράφονται στην παράγραφο 4 παρακάτω.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Symkevi

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε είτε το πρωινό σας δισκίο Symkevi είτε το βραδινό σας δισκίο ivacaftor και το θυμηθείτε **μέσα σε 6 ώρες** από την προγραμματισμένη ώρα κατά την οποία θα έπρεπε να είχατε πάρει το δισκίο, πάρτε το δισκίο που ξεχάσατε αμέσως.
- Εάν έχουν περάσει **περισσότερες από 6 ώρες**, μην πάρετε το δισκίο που ξεχάσατε. Περιμένετε και πάρτε το επόμενο δισκίο τη συνηθισμένη ώρα.
- **Μην** πάρετε 2 δισκία για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Symkevi

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο καιρό χρειάζεται να χρησιμοποιείτε το Symkevi. Είναι σημαντικό να παίρνετε αυτό το φάρμακο τακτικά. Μην κάνετε αλλαγές εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πιθανές ενδείξεις ηπατικών προβλημάτων

Τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα είναι πολύ συχνά σε ασθενείς με ΚΙ. Τα ακόλουθα μπορεί να αποτελούν ένδειξη ηπατικών προβλημάτων:

- Πόνος ή δυσφορία στο επάνω δεξιό τμήμα της στομαχικής (κοιλιακής) περιοχής
- Κιτρίνισμα του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών
- Απώλεια της όρεξης
- Ναυτία ή εμετός
- Σκούρα ούρα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Κοινό κρυολόγημα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- Βουλωμένη μύτη (συμφόρηση κόλπων του προσώπου)
- Ζάλη

Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το ivacaftor:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (το κοινό κρυολόγημα), μαζί με πονόλαιμο και ρινική συμφόρηση (βουλωμένη μύτη)
- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Στομαχικός (κοιλιακός) πόνος
- Διάρροια
- Αυξημένα ηπατικά ένζυμα στο αίμα
- Εξάνθημα
- Μεταβολές στον τύπο βακτηρίων στις βλέννες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

- Συνάχι
- Πόνος στα αυτιά, δυσφορία στα αυτιά
- «Κουδούνισμα» στα αυτιά
- Κοκκίνισμα στο εσωτερικό του αυτιού
- Διαταραχή του εσωτερικού αυτιού (αίσθημα ζάλης ή περιστροφής)
- Συμφόρηση κόλπων του προσώπου
- Κοκκίνισμα στο λαιμό
- Όγκος μαστών

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

(μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- Συμφόρηση του αυτιού (βουλωμένο αυτί)
- Φλεγμονή μαστών
- Διόγκωση μαστών στους άνδρες
- Μεταβολές ή πόνος θηλών

Συμπληρωματικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στα παιδιά και τους εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται σε ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Symkevi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Symkevi

- Οι δραστικές ουσίες είναι το tezacaftor και το ivacaftor. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg tezacaftor και 150 mg ivacaftor.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Πυρήνας δισκίου: υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, λαουρυλοθειικό νάτριο (E487), υπρομελλόζη (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468) και στεατικό μαγνήσιο (E470b).
 - Λεπτό υμένιο δισκίου: υπρομελλόζη (E464), υδροξυπροπυλική κυτταρίνη (E463), διοξείδιο του τιτανίου (E171), τάλκης (E553b) και οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172).

Βλ. στο τέλος της παραγράφου 2 για σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το περιεχόμενο του Symkevi.

Εμφάνιση του Symkevi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι κίτρινα δισκία, ωοειδούς σχήματος και φέρουν την ένδειξη «V100» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Το Symkevi είναι διαθέσιμο στις ακόλουθες συσκευασίες:
Συσκευασία των 28 δισκίων (4 κάρτες κυψέλης με 7 δισκία η καθεμία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Ιρλανδία

Τηλ.: +353 (0)1 761 7299

Παρασκευαστής:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Ιρλανδία

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.