

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 οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg tezacaftor και 75 mg ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε 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)

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό δισκίο με σχήμα καψακίου, με χαραγμένη την ένδειξη «V50» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη (διαστάσεις 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινο δισκίο με σχήμα καψακίου, 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 για τη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση (ΚΙ) ηλικίας 6 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 «ρυθμιστής 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, έφηβοι και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω θα πρέπει να λαμβάνουν δόση σύμφωνα με τον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω		
Ηλικία	Πρωί (1 δισκίο)	Βράδυ (1 δισκίο)
6 έως < 12 ετών με βάρος < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 έως < 12 ετών με βάρος ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ετών	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Η πρωινή και η βραδινή δόση θα πρέπει να λαμβάνονται με χρονική απόσταση περίπου 12 ωρών μεταξύ τους, 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 συγχρησιμοποιούνται με μέτριους και ισχυρούς αναστολείς του CYP3A.

Όταν συγχρησιμοποιείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (π.χ., φλουκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, βεραπαμίλη), ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (π.χ., κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, βορικοκοναζόλη, τελιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), η δόση θα πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τον Πίνακα 2 (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A		
	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg άπαξ ημερησίως - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 75 mg. Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση δισκίων. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ταυτόχρονη χρήση με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP3A		
	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A
6 ετών < 12 ετών, ≥ 30 kg	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: <ul style="list-style-type: none"> - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg. Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.
12 ετών και άνω	Πραγματοποιήστε καθημερινή εναλλάξ χορήγηση το πρωί: <ul style="list-style-type: none"> - την πρώτη ημέρα ένα δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως - την επόμενη ημέρα ένα δισκίο ivacaftor 150 mg. Συνεχίστε την καθημερινή εναλλάξ χορήγηση. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg δύο φορές την εβδομάδα, με χρονική απόσταση περίπου 3 έως 4 ημερών μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Καμία βραδινή δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένα άτομα

Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του Symkevi 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 3. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Symkevi 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 Symkevi θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μειωμένη δόση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για το Symkevi σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (τάξη A κατά Child-Pugh).

Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας για χρήση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία		
	Μέτρια (τάξη B κατά Child-Pugh)	Βαριά (τάξη C κατά Child-Pugh)
6 ετών έως < 12 ετών, < 30 kg	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.
6 ετών έως < 12 ετών, ≥ 30 kg	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.
12 ετών και άνω	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως. Καμία βραδινή δόση.	Ένα πρωινό δισκίο tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg άπαξ ημερησίως ή λιγότερο συχνά. Τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα με την κλινική απόκριση και την ανεκτικότητα. Καμία βραδινή δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Symkeni σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα (βλ. παραγράφους 4.8 και 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, επειδή επί του παρόντος δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν άλλους τρόπους χορήγησης.

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 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 Symkevi 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.

Αυξημένες τρανσαμινάσες και ηπατική βλάβη

Ρήξη της αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής ανεπάρκειας που οδηγεί σε μεταμόσχευση και θάνατο, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με ΚΙ με προϋπάρχουσα κίρρωση και πυλαία υπέρταση ενόσω λάμβαναν θεραπεία με άλλα τροποποιητικά της *CFTR* σχήματα. Ο συνδυασμός TEZ/IVA σε συνδυασμό με IVA θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική νόσο και μόνο εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων. Εάν ο συνδυασμός TEZ/IVA χρησιμοποιείται στους εν λόγω ασθενείς, αυτοί θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2).

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες είναι συχνές σε ασθενείς με ΚΙ και έχουν παρατηρηθεί σε μερικούς ασθενείς που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor, καθώς και μονοθεραπεία με ivacaftor. Συνεπώς, για όλους τους ασθενείς συνιστώνται εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας 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 των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας. 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 προσωρινά 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 Symkevi δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση οργάνου

Το Symkevi 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 Symkevi και του ivacaftor. Συνεπώς, δεν συνιστάται συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναστολείς του CYP3A

Η δόση του Symkveni και του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. παράγραφο 4.5 και Πίνακες 2 και 3 στην παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Καταρράκτης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μη συγγενών θολεροτήτων του φακού χωρίς επίπτωση στην όραση σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν σχήματα που περιείχαν 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 Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor (βλ. παράγραφο 5.3).

Περιεκτικότητα σε 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 Symkveni 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 η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και το St John's wort (υπερικό 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 Symkveni πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2).

Στα παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη, η τελιθρομυκίνη και η 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 Symkveni και του ivacaftor πρέπει να προσαρμόζεται όταν συγχορηγούνται με μέτριους αναστολείς του CYP3A (βλ. Πίνακα 3 στην παράγραφο 4.2).

Στα παραδείγματα μέτριων αναστολέων του CYP3A περιλαμβάνονται η φλουκοναζόλη, η ερυθρομυκίνη και η βεραπαμίλη.

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 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-gp (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 συγχωρηγούμενους αναστολείς των OATP1B1, P-gp 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-gp. Συνεπώς, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιούνται αναστολείς της P-gp μαζί με το Symkevi.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το ivacaftor δεν είναι υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3 ή P-gp. 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.

Σιπροφλοξασίνη

Η συγχορήγηση της σιπροφλοξασίνης δεν επηρέασε την έκθεση στο ivacaftor ή το tezacaftor. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το Symkevi συγχωρηγείται 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, διγοξίνη και άλλα υποστρώματα της P-gp

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 συγχωρηγούνται 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 Symkeni 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 Symkeni και το ivacaftor δεν αναμένεται να μεταβάλουν την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Υποστρώματα του OATP1B1

Το Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor έχει μελετηθεί με την πιταβαστατίνη, ένα υπόστρωμα του OATP1B1, και διαπιστώθηκε ότι δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην πιταβαστατίνη (έκθεση αυξημένη κατά 1,24 φορές με βάση την AUC). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης των υποστρωμάτων του OATP1B1 όταν συγχωρηθούν με το Symkeni.

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 έδειξαν απέκκριση του tezacaftor και του ivacaftor στο γάλα θηλυκών επίμυων που θήλαζαν (βλέπε 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 επίμυες 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 επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Symkeni σε συνδυασμό με το ivacaftor έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχει αναφερθεί ζάλη σε ασθενείς που έλαβαν Symkeni 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 ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω που λάμβαναν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor σε κλινικές 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 4 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Symkveni σε συνδυασμό με το ivacaftor και με το ivacaftor ως μονοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. 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 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες		
Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη MedDRA	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη 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
	ναυτία*	συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	αυξήσεις των τρανσαμινασών	πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	εξάνθημα	πολύ συχνές
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

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών με το IVA/TEZ σε συνδυασμό με ivacaftor.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια από 1.042 ενήλικες και 130 παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών, που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor για έως και 96 επιπλέον εβδομάδες σε δύο

κυλιόμενες μελέτες μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας (661-110 και 661-116 μέρος A, αντίστοιχα) ήταν συνεπή με τα δεδομένα ασφάλειας από τις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αυξήσεις των τρανσαμινασών

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών ενηλίκων 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 Symkeνί και των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. 0,2%, 1,0% και 3,4% στους ασθενείς που έλαβαν Symkeνί 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 Symkeνί δεν εμφάνισε αύξηση των τρανσαμινασών > 3 x ULN σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη > 2 x ULN.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Symkeνί σε συνδυασμό με ivacaftor αξιολογήθηκε σε 124 ασθενείς ηλικίας από 6 έως κάτω των 12 ετών. Η δόση tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg και ivacaftor 150 mg δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών με βάρος 30 έως < 40 kg.

Το προφίλ ασφάλειας είναι γενικά παρόμοιο μεταξύ των παιδιών και των εφήβων, και είναι επίσης παρόμοιο με των ενηλίκων ασθενών.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης ανοιχτής επισήμανσης φάσης 3, 24 εβδομάδων, σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μελέτη 661-113 μέρος B, n = 70), η επίπτωση μέγιστης τρανσαμινάσης (ALT ή AST) > 8, > 5 και > 3 x ULN ήταν 1,4%, 4,3% και 10,0%, αντίστοιχα. Κανένας από τους ασθενείς που έλαβαν Symkeνί δεν εμφάνισε αύξηση των τρανσαμινασών >3 x ULN σχετιζόμενη με αυξημένη ολική χολερυθρίνη >2 x ULN ούτε διέκοψε μόνιμα τη θεραπεία με Symkeνί λόγω αυξήσεων των τρανσαμινασών. Ένας ασθενής διέκοψε προσωρινά τη θεραπεία λόγω αυξημένων τρανσαμινασών, και αργότερα συνέχισε τη θεραπεία με Symkeνί επιτυχώς (βλ. παράγραφο 4.4 για τη διαχείριση των αυξημένων τρανσαμινασών).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Το προφίλ ασφάλειας του Symkeνί 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 Symkeνί 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 KI. 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 661-106 (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 661-108 (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.

Στη μελέτη 661-115 (ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών που ήταν ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη *F508del* και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR), η εντός της θεραπείας μέση απόλυτη μεταβολή στο χλώριο του ιδρώτα από την έναρξη στην εβδομάδα 8 ήταν -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3, -9,3, ονομαστική $P < 0,0001$). Σε αναλύσεις υποομάδων, η μέση απόλυτη μεταβολή ήταν -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0, -9,9) για ασθενείς με F/F και για ασθενείς με F/RF η μέση απόλυτη μεταβολή ήταν -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8, -0,9).

*Ονομαστική τιμή p , βάσει της διαδικασίας ιεραρχικού ελέγχου.

Στη μελέτη 661-116 μέρος A, οι ασθενείς (ηλικίας 6 ετών και άνω) μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 661-113 μέρος B και 661-115. Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο χλώριο του ιδρώτα στη μελέτη 661-113 μέρος B και στη μελέτη 661-115 διατηρήθηκαν για τις 96 εβδομάδες θεραπείας με το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor. Την εβδομάδα 96, η μέση απόλυτη μεταβολή με τη μέθοδο

των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της αρχικής μελέτης στο χλώριο του ιδρώτα για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-113 μέρος Β ήταν -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9, -10,5) και για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-115 ήταν -13,8 mmol/l (95% CI: -17,7, -9,9).

Ηλεκτροκαρδιογραφική εκτίμηση

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Symkevi σε συνδυασμό με το δισκίο ivacaftor 150 mg σε ενήλικες και εφήβους ασθενείς με ΚΙ καταδείχθηκε σε δύο διπλά τυφλές, ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 (μελέτη 661-106 και μελέτη 661-108) και σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης φάσης 3 (μελέτη 661-110).

Η μελέτη 661-106 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 661-108 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 Symkevi 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 661-106 και 661-108 συνέχισαν την καθιερωμένη θεραπεία τους για την ΚΙ κατά τη διάρκεια των μελετών (π.χ., βρογχοδιασταλτικά, εισπνεόμενα αντιβιοτικά, δορνάση άλφα και υπέρτονο διάλυμα φυσιολογικού ορού) και πληρούσαν τα κριτήρια για να μεταφερθούν σε μια ανοιχτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης (μελέτη 661-110) 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 $\geq 3 \times$ ULN ή ολική χολερυθρίνη $\geq 2 \times$ ULN) ή AST ή ALT $\geq 5 \times$ ULN αποκλείστηκαν και από τις δύο μελέτες.

Μελέτη 661-106

Στη μελέτη 661-106, η θεραπεία με Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική βελτίωση στο ppFEV₁ (Πίνακας 5). Η διαφορά θεραπείας μεταξύ του Symkevi (σε συνδυασμό με το ivacaftor) και του εικονικού φαρμάκου για το πρωτεύον καταληκτικό 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 661-106)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 256	Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor N = 248
Πρωτεύουσες			
ppFEV ₁ Τιμή αναφοράς Μέση απόλυτη μεταβολή στο ppFEV ₁ από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (ποσοστιαίες μονάδες)**	n/N Μέση τιμή (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Μέση τιμή LS μεταβολής εντός της ομάδας (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3, 0,0)	245/248 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 Σχετική μεταβολή από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24 (%)**	n/N Μέση τιμή (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	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 πνευμονικών παροξύνσεων από την έναρξη έως και την εβδομάδα 24	Αριθμός ατόμων με συμβάματα (n)/N Αριθμός συμβαμάτων (εκτιμώμενο ποσοστό συμβαμάτων ανά έτος [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Λόγος ρυθμών επίπτωσης (RR) (95% CI) Τιμή P	0,65 (0,48, 0,88) P = 0,0054*	
ΔΜΣ Τιμή αναφοράς Απόλυτη μεταβολή από την έναρξη στην εβδομάδα 24 (kg/m ²)**	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 [#]	

Πίνακας 5: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 661-106)			
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 256	Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor N = 248
Βαθμολογία του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R Τιμή αναφοράς	n/N Μέση τιμή (SD)	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 661-108

Από τους 244 ασθενείς που είχαν εγγραφεί στη μελέτη 661-108 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 661-108, 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 καταληκτικό 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 πρωτεύοντων και βασικών δευτερευόντων εκβάσεων.

Πίνακας 6: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 661-108)				
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)
	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)

Πίνακας 6: Πρωτεύουσες και βασικές δευτερεύουσες αναλύσεις αποτελεσματικότητας, σύνολο πλήρους ανάλυσης (μελέτη 661-108)				
Ανάλυση	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο N = 161	Ivacaftor N = 156	Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor N = 161
<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, Δ.Υ.: δεν υπάρχει, IVA: ivacaftor, CFQ-R: αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο για την κυστική ίνωση.</p> <p>** Μοντέλο γραμμικών μικτών επιδράσεων με θεραπεία, περίοδο και τιμή αναφοράς ppFEV₁ μελέτης ως σταθερές επιδράσεις και το συμμετέχον άτομο ως τυχαία επίδραση.</p> <p>*Υποδεικνύει στατιστική σημασία επιβεβαιωμένη στη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου.</p>				

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

Η μελέτη 661-106 και η μελέτη 661-108 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 661-106. 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 661-108. 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).

Μελέτη 661-110

Η μελέτη 661-110 ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη φάσης 3, 96 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor σε ασθενείς από τις μελέτες 661-106 (n = 462) και 661-108 (n = 227). Η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύων στόχος για τη μελέτη 661-110 και τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας δεν είχαν προσαρμοστεί ως προς την πολλαπλότητα.

Οι ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο τόσο στη μελέτη 661-106 όσο και στη μελέτη 661-108 παρουσίασαν βελτιώσεις στο ppFEV₁ όταν έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 661-110 [μελέτη 661-106: μεταβολή εντός της ομάδας = 2,1 (95% CI: 0,8, 3,3) ποσοστιαίες μονάδες, μελέτη 661-108: μεταβολή εντός της ομάδας = 4,1 (95% CI: 2,2, 6,0) ποσοστιαίες μονάδες]. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor στις αρχικές μελέτες και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν ελαφρά εξασθένηση στο ppFEV₁ στη μελέτη επέκτασης, ωστόσο η συνολική επίδραση της θεραπείας παρέμεινε θετική για 120 εβδομάδες και για 104 εβδομάδες για τη μελέτη 661-106 και τη μελέτη 661-108, 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.

Εφηβοί ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del στο γονίδιο CFTR (μελέτη 661-106)

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 661-106. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 661-106 και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁ για 96 εβδομάδες στη μελέτη 661-110 [μεταβολή εντός της ομάδας=1,5 (1,6) ποσοστιαίες μονάδες]. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως εικονικό φάρμακο και έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 661-110 έδειξαν αύξηση 0,9 (1,7) 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 661-106. Στη μελέτη 661-110, 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 0,12 (0,07) kg/m².

Εφηβοί ασθενείς με ΚΙ οι οποίοι ήταν ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR (μελέτη 661-108)

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 661-108. Οι ασθενείς που έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 661-108 και συνέχισαν τη θεραπεία, έδειξαν σταθερή βελτίωση στο ppFEV₁ για 96 εβδομάδες στη μελέτη 661-110 [μεταβολή εντός της ομάδας = 16,9 (4,0) ποσοστιαίες μονάδες]. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ivacaftor ή εικονικό φάρμακο και έλαβαν Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor στη μελέτη 661-110 έδειξαν αύξηση 4,1 (4,5) ποσοστιαίων μονάδων και 6,0 (3,5) 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 661-108. Στη μελέτη 661-110, η μεταβολή στην τιμή z του ΔΜΣ διατηρήθηκε στην ομάδα του Symkveni σε συνδυασμό με ivacaftor (0,29 (0,22) kg/m², στην ομάδα του ivacaftor 0,23 (0,27) kg/m² και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 0,23 (0,19) kg/m²).

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 έως < 12 ετών

Μελέτη 661-115

Η μελέτη 661-115 ήταν μια διπλά τυφλή δοκιμή φάσης 3, 8 εβδομάδων, σε 67 ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών (μέση ηλικία 8,6 έτη) που τυχαιοποιήθηκαν 4:1 είτε στην ομάδα του Symkveni είτε σε μια τυφλοποιημένη ομάδα. Η ομάδα του Symkveni περιλάμβανε ασθενείς που ήταν ομόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del (F/F) (n = 42) ή ετερόζυγοι για τη μετάλλαξη F508del και μια δεύτερη μετάλλαξη σχετιζόμενη με υπολειπόμενη λειτουργία της CFTR (F/RF) (n = 12). Στις τυφλοποιημένες ομάδες χορηγούνταν εικονικό φάρμακο για τους ομόζυγους F/F (n = 10) ή ivacaftor για τους ετερόζυγους F/RF (n = 3). Πενήντα τέσσερις ασθενείς έλαβαν είτε tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg και ivacaftor 75 mg (ασθενείς με βάρος < 40 kg κατά την έναρξη) είτε tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg και ivacaftor 150 mg (ασθενείς με βάρος ≥ 40 kg κατά την έναρξη), με χρονική απόσταση 12 ωρών μεταξύ των χορηγήσεων. Οι ασθενείς που έλαβαν tezacaftor/ivacaftor είχαν ppFEV₁ ≥ 70% στη διαλογή [μέσο ppFEV₁ αναφοράς 86,5% (εύρος: 57,9, 124,1%)], LCI_{2.5} αναφοράς 9,56 (εύρος: 6,95, 15,52) και βάρος ≥ 15 kg. Οι ασθενείς με μη φυσιολογική ηπατική ή νεφρική λειτουργία αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ως μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία ορίστηκαν οποιεσδήποτε δύο ή περισσότερες από τις AST, ALT, GGT, ALP ≥ 3 x ULN, ολική χολερυθρίνη ≥ 2 x ULN, ή ALT είτε AST ≥ 5 x ULN. Ως μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία ορίστηκε ο GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² υπολογιζόμενος με την εξίσωση Counahan-Barratt.

Στη μελέτη 661-115, η θεραπεία με Symkevi σε συνδυασμό με ivacaftor οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση εντός της ομάδας από την έναρξη στον LCI_{2.5} έως την εβδομάδα 8. Η μείωση στον LCI_{2.5} παρατηρήθηκε την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 8. Βλ. Πίνακα 7 για μια σύνοψη του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου και των βασικών δευτερευόντων καταληκτικών σημείων. Οι παράμετροι ανάπτυξης, που ήταν διερευνητικά καταληκτικά σημεία, παρέμειναν σταθερές επί 8 εβδομάδες θεραπείας με Symkevi.

Πίνακας 7: Επίδραση του Symkevi στις παραμέτρους αποτελεσματικότητας (μελέτη 661-115)		
Παράμετρος	Μέση τιμή (SD) αναφοράς N = 54	Απόλυτη μεταβολή έως την εβδομάδα 8* Μέση τιμή (95% CI) N = 54
Πρωτεύον καταληκτικό σημείο		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74, -0,29) P < 0,0001
Δευτερεύοντα και άλλα βασικά καταληκτικά σημεία		
Βαθμολογίες του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R (μονάδες)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1, 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
SD: τυπική απόκλιση, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, CFQ-R: αναθεωρημένο ερωτηματολόγιο για την κυστική ίνωση, FEV ₁ : ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρος σε 1 δευτερόλεπτο * μεταβολή εντός της ομάδας		

Σε αναλύσεις υποομάδων για ασθενείς με F/F και F/RF, η εντός της ομάδας μέση απόλυτη μεταβολή στον LCI_{2.5} ήταν -0,39 (95% CI: -0,67, -0,10) και -0,92 (95% CI: -1,65, -0,20), αντίστοιχα. Η εντός της ομάδας μέση μεταβολή στις βαθμολογίες του αναπνευστικού τομέα του CFQ-R σε ασθενείς με F/F και F/RF ήταν 1,4 μονάδες (95% CI: -1,9, 4,7) και 5,6 μονάδες (95% CI: -2,8, 13,9), αντίστοιχα.

Η δόση tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg και ivacaftor 150 mg δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών με βάρος 30 έως < 40 kg.

Μελέτη 661-116 μέρος Α

Η μελέτη 661-116 μέρος Α ήταν μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική, κυλιόμενη μελέτη φάσης 3, 96 εβδομάδων για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της μακροχρόνιας θεραπείας με Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω. Οι ασθενείς της μελέτης 661-116 μέρος Α μεταφέρθηκαν από τις μελέτες 661-113 μέρος Β (n = 64) και 661-115 (n = 66). Η μελέτη 661-113 ήταν μια μελέτη ανοιχτής επισήμανσης, φάσης 3, για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor σε ασθενείς ηλικίας 6 έως κάτω των 12 ετών. Οι μέσες εκτιμήσεις με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων για τους ασθενείς που μεταφέρθηκαν από τη μελέτη 661-115 υπολογίστηκαν σε ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί στο σκέλος tezacaftor/ivacaftor στην αρχική μελέτη (n = 53). Η αποτελεσματικότητα ήταν δευτερεύων στόχος για το μέρος Α της μελέτης.

Οι μεταβολές που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια των αρχικών μελετών διατηρήθηκαν για τις 96 εβδομάδες θεραπείας με το Symkevi σε συνδυασμό με το ivacaftor:

Την εβδομάδα 96, η μέση απόλυτη μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της αρχικής μελέτης στον LCI_{2.5} για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-115 ήταν -0,95 (95% CI: -1,38, -0,52).

Η μέση απόλυτη μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της αρχικής μελέτης στον αναπνευστικό τομέα του CFQ-R για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-113 μέρος Β ήταν

6,0 μονάδες (95% CI: 1,1, 10,8) και για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-115 ήταν 6,4 μονάδες (95% CI: 3,5, 9,3).

Η μέση απόλυτη μεταβολή με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων από την έναρξη της αρχικής μελέτης στην τιμή z του ΔΜΣ για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-113 μέρος Β ήταν -0,07 (SD: 0,61) και για τους ασθενείς από τη μελέτη 661-115 ήταν 0,05 (SD: 0,52).

Παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Symkenni σε συνδυασμό με ivacaftor σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην κυστική ίνωση. 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 8.

	Φάρμακο	C _{max} (mcg/ml)	t _½ (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 Symkenni 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 του ετερόζυγου γονότυπου CYP3A4*22 στην έκθεση στο tezacaftor και το ivacaftor είναι συνεπής με την επίδραση της συγχορήγησης ασθενούς αναστολέα του CYP3A4, γεγονός που δεν είναι κλινικά σημαντικό. Καμία προσαρμογή της δόσης του tezacaftor και του ivacaftor δεν θεωρείται απαραίτητη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ομόζυγο γονότυπο CYP3A4*22.

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 ίτισης, 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 ¹⁴C, το μεγαλύτερο μέρος της δόσης (72%) απεκκρίθηκε στα κόπρανα (αμετάβλητο ή ως μεταβολίτης M2-TEZ) και περίπου το 14% ανακτήθηκε 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 επιβαρυσμένη 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 Symkenni 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 tezacaftor μόνο του ή 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 665 ασθενείς που έλαβαν tezacaftor ή tezacaftor σε συνδυασμό με ivacaftor σε κλινικές μελέτες φάσης 2/3 υπέδειξαν ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία [N = 147, εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), υπολογιζόμενος με τη μέθοδο τροποποίησης της διατροφής στη νεφρική νόσο, 60 έως ≤ 89 ml/min/1,73 m²] και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (N = 7, eGFR 30 έως < 60 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 θήλεις.

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

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του tezacaftor και του ivacaftor παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Η φαρμακοκινητική του συνδυασμού tezacaftor/ivacaftor σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 6 ετών δεν έχει διερευνηθεί.

Πίνακας 9. Μέση (SD) έκθεση στο tezacaftor και το ivacaftor ανά ηλικιακή ομάδα				
Ηλικιακή ομάδα	Δόση	Μέση (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml) του tezacaftor	Μέση (SD) AUC_{0-12h} (mcg·h/ml) του ivacaftor	Μέση (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml) του M1-TEZ
6 έως < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg μία φορά την ημέρα/ IVA 75 mg κάθε 12 ώρες	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 έως < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ IVA 150 mg κάθε 12 ώρες	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Έφηβοι	TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ IVA 150 mg κάθε 12 ώρες	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Ενήλικες	TEZ 100 mg μία φορά την ημέρα/ IVA 150 mg κάθε 12 ώρες	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*Οι τιμές έκθεσης στο εύρος βαρών από ≥ 30 kg έως < 40 kg είναι προβλέψεις που προέρχονται από το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

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 κόνικλους 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 δυναμική 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
Νάτριο λαουρυλοθειικό (E487)
Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))
Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468)
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

Λεπτό υμένιο δισκίου (Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)

Λεπτό υμένιο δισκίου (Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Τάλκης (E553b)
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Symkevi 100 mg/150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4 χρόνια

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

3 χρόνια

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

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

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. 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(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
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 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

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

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs 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/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) 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 ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε 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(ΟΙ) 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. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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 100/150

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ 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 ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg tezacaftor και 150 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) 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. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tezacaftor/ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg tezacaftor και 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) 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. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Symkevi 50/75

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΑΡΤΑ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
tezacaftor/ivacaftor

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 50 mg tezacaftor και 75 mg ivacaftor.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

7 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) 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. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
Ιρλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/18/1306/002

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 50 mg/75 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 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
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. Περιεχόμενα 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 6 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.
- Έχει παρατηρηθεί ηπατική βλάβη και επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με βαριά ηπατοπάθεια που λάμβαναν θεραπεία με άλλα τροποποιητικά της CFTR σχήματα. Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να είναι σοβαρή και ίσως να απαιτήσει μεταμόσχευση.

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 6 ετών

Το Symkevi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Δεν είναι γνωστό εάν το Symkevi είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε παιδιά κάτω των 6 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, ριφαμπικίνη 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 (υπερικόν 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 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 μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη. Εάν αισθάνεσθε ζάλη, μην οδηγείτε, μην κάνετε ποδήλατο και μη χειρίζεστε μηχανήματα εκτός εάν δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Symkevi περιέχει νάτριο

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.

Υπάρχουν διαφορετικές περιεκτικότητες του Symkevi για τις διαφορετικές ηλικιακές ομάδες. Ελέγξτε ότι σας έχει δοθεί η σωστή δόση (παρακάτω).

Το Symkevi συνήθως λαμβάνεται μαζί με το ivacaftor.

Ηλικία	Πρωί (1 δισκίο)	Βράδυ (1 δισκίο)
6 έως < 12 ετών με βάρος < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 έως < 12 ετών με βάρος ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 ετών και άνω	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	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:

Πολύ συχνές

(μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Πονοκέφαλος
- Κοινό κρυολόγημα

Συχνές

(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

- 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

- 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

(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 μέρος 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.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg tezacaftor και 75 mg ivacaftor.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, νάτριο λαουρυλοθειικό (E487), υπρομελλόζη 2910 (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E470b).
- Λεπτό υμένιο δισκίου: υπρομελλόζη 2910 (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), τιτανίου διοξειδίου (E171), τάλκης (E553b).

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

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

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: υπρομελλόζη οξική ηλεκτρική, νάτριο λαουρυλοθειικό (E487), υπρομελλόζη (E464), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i)), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E470b).
- Λεπτό υμένιο δισκίου: υπρομελλόζη 2910 (E464), υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463), τιτανίου διοξειδίου (E171), τάλκης (E553b) και σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Symkevi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα Symkevi 50 mg/75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι λευκά δισκία, ωοειδούς σχήματος και φέρουν την ένδειξη «V50» στη μία πλευρά και καμία ένδειξη στην άλλη πλευρά.

Τα Symkeni 100 mg/150 mg 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 Symkeni είναι διαθέσιμο στις ακόλουθες συσκευασίες:
Συσκευασία των 28 δισκίων (4 κάρτες κυψέλης με 7 δισκία η καθεμία).

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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
Northern Ireland
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.

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Υπάρχουν πολύ σοβαρές αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας, μεταμόσχευσης και θανάτου σε ασθενείς με ΚΙ και προχωρημένη ηπατική νόσο, ενόσω λάμβαναν τα τροποποιητικά της CFTR σχήματα ELX/TEZ/IVA (σε συνδυασμό με IVA) και LUM/IVA. Δεδομένης της πολύ σοβαρής φύσης των εν λόγω συμβάντων, παρά την έλλειψη συγκεκριμένων δεδομένων για τον συνδυασμό TEZ/IVA θεωρείται ότι αυτές οι πληροφορίες θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες προϊόντος του Symkenni προκειμένου να υπάρξει ευαισθητοποίηση για το ενδεχόμενο επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, έτσι ώστε οι ασθενείς να μπορούν να παρακολουθούνται και να λαμβάνονται έγκαιρα μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρών εκβάσεων.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) τον συνδυασμό tezacaftor/ivacaftor παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.