

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido oblongo de color amarillo con la impresión “V100” en una cara y liso en la otra (dimensiones 15,9 mm x 8,5 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Symkevi está indicado en una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 12 años de edad o mayores homocigotos para la mutación *F508del* o heterocigotos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A →G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G →A*, *3272-26A →G* y *3849+10kbC →T*.

4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir Symkevi. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de una mutación indicada con un ensayo de genotipificación.

Posología

Adultos y adolescentes de 12 años o mayores

En una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor

La dosis recomendada es un comprimido de Symkevi (100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor) por la mañana y un comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

Dosis olvidadas

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar con la pauta original.

Si han transcurrido más de 6 horas desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Se debe esperar a tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual.

No se debe tomar más de una dosis de ninguno de los comprimidos al mismo tiempo.

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

En administración concomitante con inhibidores moderados y potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor.

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina), se debe ajustar la dosis conforme a la Tabla 1 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Tabla 1: Recomendaciones de administración en el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A				
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4*
Dosis de la mañana				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	✓	-	✓	-
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	✓	-	✓
Dosis de la noche				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	-
*Continúe la administración con 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o con los comprimidos de 150 mg de ivacaftor en días alternos.				

En administración concomitante con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), la dosis se debe ajustar a un comprimido de Symkevi dos veces a la semana, que se tomarán a intervalos de 3 a 4 días. La dosis de la noche de ivacaftor no se debe tomar (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Symkevi en combinación con ivacaftor se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática, ver la Tabla 2. No hay experiencia del uso de Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, Symkevi se debe utilizar a una dosis reducida (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2: Recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia hepática			
	Leve (Child-Pugh Clase A)	Moderada (Child-Pugh Clase B)	Grave (Child-Pugh Clase C)
Mañana	No es necesario ajustar la dosis	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día	Dosis inicial: un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día. Se deben modificar los intervalos de administración en función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad.
Noche	No es necesario ajustar la dosis	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Symkevi en niños menores de 12 años. No se dispone de datos (ver sección 5.1).

Forma de administración

Vía oral. Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos.

Los comprimidos de Symkevi y los comprimidos de ivacaftor se deben tomar con alimentos que contengan grasas, como las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar (ver sección 5.2).

Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se debe prescribir Symkevi en combinación con ivacaftor a pacientes con FQ heterocigotos para la mutación *F508del* que tienen una segunda mutación en el gen *CFTR* que no figura en la sección 4.1.

Efecto en las pruebas de la función hepática

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ, y se ha observado en algunos pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia. Se recomienda evaluar las aminotransferasas (ALAT o ASAT) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de aumentos significativos de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver sección 4.8).

Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Insuficiencia renal

Se recomienda precaución mientras se utiliza Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes después de un trasplante de órganos

Symkevi en combinación con ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

Interacciones con otros medicamentos

Inductores de CYP3A

La exposición a tezacaftor e ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de Symkevi y de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

Inhibidores de CYP3A

Se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5 y la Tabla 1 en la sección 4.2).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor (ver sección 5.3).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la farmacocinética de tezacaftor y de ivacaftor

Inductores de CYP3A

Tezacaftor e ivacaftor son sustratos de CYP3A (ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A). El uso concomitante de inductores de CYP3A puede reducir las exposiciones y, por lo tanto, reducir la eficacia de Symkevi y de ivacaftor. La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó significativamente la exposición a ivacaftor (área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo [AUC]) en un 89 %. Asimismo, se puede esperar que disminuyan significativamente las exposiciones a tezacaftor durante la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A.

Ejemplos de inductores potentes de CYP3A:

- rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Inhibidores de CYP3A

La administración conjunta con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a tezacaftor (determinada como AUC) en 4 veces y aumentó el AUC de ivacaftor en 15,6 veces. Se debe ajustar la dosis de Symkevi si se administra junto con inhibidores potentes de CYP3A (ver la Tabla 1 en la sección 4.2).

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol
- telitromicina y claritromicina

El modelo farmacocinético fisiológico indicó que la administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, puede aumentar la exposición de tezacaftor (AUC) en aproximadamente 2 veces. La administración conjunta con fluconazol aumentó el AUC de ivacaftor en 3 veces. Se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor si se administran junto con inhibidores moderados de CYP3A (ver la Tabla 1 en la sección 4.2).

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A:

- fluconazol
- eritromicina

La administración conjunta con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición de ivacaftor y de tezacaftor; por lo tanto, se

deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento (ver sección 4.2).

Potencial de tezacaftor/ivacaftor de interactuar con los transportadores

Los estudios *in vitro* mostraron que tezacaftor es un sustrato del transportador de captación, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), y de los transportadores de eflujo, la glicoproteína p (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Tezacaftor no es un sustrato de OATP1B3. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que el uso concomitante de inhibidores de OATP1B1, P-gp o BCRP afecte significativamente a la exposición a tezacaftor. Sin embargo, la exposición a M2-TEZ (un metabolito de tezacaftor) puede aumentar con los inhibidores de la P-gp. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utilicen inhibidores de la P-gp junto con Symkevi.

Los estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Ivacaftor y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de ivacaftor y de M1-IVA ni tampoco se espera que cualquier posible cambio en las exposiciones de M6-IVA sea clínicamente relevante.

Symkevi puede inhibir OATP1B1 y aumentar las exposiciones de los medicamentos que son sustratos de OATP1B1. Cuando se utilice junto con sustratos de OATP1B1, se debe utilizar con precaución.

Ciprofloxacino

La administración conjunta de ciprofloxacino no afectó a la exposición a ivacaftor o a tezacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando Symkevi se administra junto con ciprofloxacino.

Medicamentos a los que afectan tezacaftor e ivacaftor

Sustratos de CYP2C9

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar el índice internacional normalizado (INR) durante la administración conjunta de warfarina con Symkevi en combinación con ivacaftor. Otros medicamentos cuya exposición puede aumentar son glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

Sustratos de CYP3A, digoxina y otros sustratos de P-gp

Sustratos de CYP3A

La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato sensible de CYP3A, no afectó a la exposición a midazolam. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se administren junto con Symkevi en combinación con ivacaftor.

Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de Symkevi en combinación con ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se utilice junto con digoxina u otros sustratos de la P-gp con estrecho índice terapéutico, como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes.

Anticonceptivos hormonales

Se ha estudiado Symkevi en combinación con ivacaftor y con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que Symkevi e ivacaftor modifiquen la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tezacaftor o ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del tratamiento durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si tezacaftor, ivacaftor o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos/toxicológicos disponibles en animales muestran que tezacaftor e ivacaftor se excretan en la leche de las ratas hembra en periodo de lactancia (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Tezacaftor

No hay datos disponibles sobre el efecto de tezacaftor en la fertilidad en seres humanos. Tezacaftor no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 100 mg/kg/día.

Ivacaftor

No hay datos disponibles sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en seres humanos. Ivacaftor afectó a la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Symkevi en combinación con ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia (ver sección 4.8). Se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años o mayores que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en los estudios de fase III controlados con placebo agrupados fueron cefalea (14 % frente al 11 % con placebo) y nasofaringitis (12 % frente al 10 % con placebo).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 muestra las reacciones adversas observadas con Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes de 12 años o mayores según los datos agrupados de tres estudios clínicos de fase 3, controlados con placebo y doble ciego. La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
	Mareos	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión de los senos paranasales	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis	Muy frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído, molestia en el oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular	Frecuentes
	Taponamiento del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaríngeo, congestión nasal	Muy frecuentes
	Congestión de los senos paranasales, eritema faríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las aminotransferasas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Bulto en la mama	Frecuentes
	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastorno del pezón, dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes

Los datos de seguridad de un análisis de seguridad parcial realizado en 867 pacientes de un estudio de extensión de la seguridad y eficacia a largo plazo (estudio 3), que incluyó a 326 pacientes con ≥ 48 semanas de tratamiento acumulativo con Symkevi en combinación con ivacaftor, fueron coherentes con los datos de seguridad de los estudios de fase 3 controlados con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías de laboratorio

Aumento de las aminotransferasas

Durante los estudios de fase 3 controlados con placebo (hasta 24 semanas), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8 , >5 o >3 veces el LSN fue similar entre los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y los pacientes tratados con placebo; 0,2 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y 0,4 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con placebo. Un paciente (0,2 %) con tratamiento activo y dos pacientes (0,4 %) con placebo suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas. Ningún paciente tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor experimentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN.

Población pediátrica

El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los adolescentes y los pacientes adultos.

Otras poblaciones especiales

El perfil de seguridad de Symkevi en combinación con ivacaftor, incluidos los acontecimientos respiratorios (p. ej., molestia torácica, disnea y respiración anómala) fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, sexo y porcentaje predicho de VEF₁ (ppVEF₁) basal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existen riesgos conocidos por sobredosis con Symkevi y no hay un antídoto específico disponible en caso de sobredosis. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio; código ATC: R07AX31

Mecanismo de acción

Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1) de CFTR. Tezacaftor facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular, lo que conlleva un aumento del transporte de cloruro *in vitro*.

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de CFTR en la superficie celular para aumentar el transporte de cloruro. Para que ivacaftor funcione, la proteína CFTR debe estar presente en la superficie celular. Ivacaftor puede potenciar la proteína CFTR liberada a la superficie celular por tezacaftor, dando lugar a una intensificación adicional del transporte de cloruro en comparación con cualquiera de los principios activos en monoterapia. La combinación actúa de forma selectiva sobre la proteína CFTR anómala, aumentando la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular y, de este modo, aumentando el volumen de líquido de la superficie de las vías aéreas y la frecuencia de la batida ciliar *in vitro* en células humanas de epitelio bronquial (HBE, por sus siglas en inglés) de pacientes con FQ homocigotos para F508del. No se conoce el mecanismo exacto que lleva a tezacaftor a mejorar el procesamiento y tráfico celular de F508del-CFTR y a ivacaftor a potenciar F508del-CFTR.

Efectos farmacodinámicos

Efectos en el cloruro en el sudor

En el estudio 1 (pacientes homocigotos para la mutación F508del), la diferencia del tratamiento entre Symkevi en combinación con ivacaftor y el placebo en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de -10,1 mmol/l (IC del 95 %: -11,4; -8,8; *p* nominal <0,0001*).

En el estudio 2 (pacientes heterocigotos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada con la actividad de CFTR residual), la diferencia entre tratamientos en el cambio absoluto medio del cloruro en el sudor desde el valor basal hasta la semana 8 fue de -9,5 mmol/l (IC del 95 %: -11,7; -7,3;

p nominal $<0,0001^*$) entre Symkevi en combinación con ivacaftor y el placebo, y de $-4,5$ mmol/l (IC del 95 %: $-6,7$; $-2,3$; p nominal $<0,0001^*$) entre ivacaftor y el placebo.

*Los valores p nominales se basan en el procedimiento de pruebas jerárquicas.

Evaluación mediante ECG

Ni tezacaftor ni ivacaftor prolongan el intervalo QTcF en los sujetos sanos con 3 veces la dosis terapéutica.

Eficacia clínica

Se ha demostrado la eficacia de Symkevi en combinación con los comprimidos de 150 mg de ivacaftor en pacientes con FQ en dos estudios de fase III, doble ciego, controlados (estudio 1 y estudio 2) y en un estudio de fase III de extensión abierta (estudio 3).

El estudio 1 fue un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Un total de 504 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 26,3 años) homocigotos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fueron aleatorizados (aleatorización 1:1; 248 a Symkevi en combinación con ivacaftor y 256 al placebo). Los pacientes tenían un porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF₁) en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF₁ medio basal fue del 60,0% (intervalo: 27,8 % a 96,2 %).

El estudio 2 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos, de 3 tratamientos, de 8 semanas de duración y cruzado. Un total de 244 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 34,8 años) heterocigotos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada con la actividad de CFTR residual fueron aleatorizados y recibieron secuencias de tratamiento que incluían Symkevi en combinación con ivacaftor, ivacaftor y placebo. Los pacientes tenían un ppVEF₁ en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF₁ medio basal fue del 62,3 % (intervalo: 34,6 % a 93,5 %).

Los pacientes de los estudios 1 y 2 continuaron tomando sus tratamientos convencionales para la FQ durante los estudios (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica) y fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierta de 96 semanas de duración (estudio 3). Los pacientes tenían un genotipo confirmado de una mutación en el gen *CFTR* especificada en el protocolo y un diagnóstico confirmado de FQ.

Se excluyó de ambos estudios a los pacientes con antecedentes de colonización con microorganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* asociados a un deterioro más rápido del estado pulmonar, o a los pacientes con dos o más pruebas de función hepática anómalas en la selección (ALAT, ASAT, FA, GGT ≥ 3 veces el LSN o bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN) o ASAT o ALAT ≥ 5 veces el LSN.

Estudio en pacientes con FQ homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR (estudio 1)

En el estudio 1, el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ (Tabla 5). La diferencia del tratamiento entre Symkevi (en combinación con ivacaftor) y placebo para la variable principal de valoración del cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el ppVEF₁ desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 4,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3,1; 4,8; $p < 0,0001$). La mejoría media en el ppVEF₁ se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF₁ basal, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de medicamentos convencionales para la FQ y la región geográfica. Ver la Tabla 5 para un resumen de las variables principal y secundarias clave.

Tabla 5: Análisis de las variables principal y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 1)

Análisis	Estadística	Placebo N = 256	Symkevi en combinación con ivacaftor N = 248
Principal			
ppVEF ₁ Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	4,0 (3,1; 4,8) <i>p</i> <0,0001*	
Secundarias clave			
ppVEF ₁ Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	6,8 (5,3; 8,3) <i>p</i> <0,0001*	
Exacerbaciones pulmonares	Número de sujetos con acontecimientos (n)/N	88/256	62/248
	Número de acontecimientos (tasa estimada de acontecimientos al año [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
Número de exacerbaciones pulmonares desde el valor basal hasta la semana 24	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>p</i> = 0,0054*	
IMC Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>p</i> = 0,4127#	

Tabla 5: Análisis de las variables principal y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 1)			
Análisis	Estadística	Placebo N = 256	Symkevi en combinación con ivacaftor N = 248
Puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Cambio absoluto desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)**	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %)	5,1 (3,2; 7,0)	
	Valor <i>p</i>	<i>p</i> nominal <0,0001 [±]	
<p>ppVEF₁: porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; DE: desviación estándar; media LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado.</p> <p>**Modelo de efectos mixtos para medidas repetidas con tratamiento, visita, interacción del tratamiento por visita, sexo, grupo de edad (<18, ≥18 años) en la selección, valor basal e interacción del valor basal por visita como efectos fijos.</p> <p>*Indica la significación estadística confirmada en el procedimiento de pruebas jerárquicas.</p> <p>†La estimación de la tasa de acontecimientos al año se calculó utilizando 48 semanas al año.</p> <p>#El valor <i>p</i> no fue estadísticamente significativo.</p> <p>±Los valores <i>p</i> nominales se basan en el procedimiento de pruebas jerárquicas.</p>			

Symkevi en combinación con ivacaftor se asoció a una menor tasa de acontecimientos al año de exacerbaciones pulmonares graves que requirieron hospitalización o tratamiento con antibióticos intravenosos (0,29) en comparación con placebo (0,54). El cociente de tasas frente al placebo fue de 0,53 (IC del 95 %: 0,34; 0,82; valor *p* nominal = 0,0042). El número de exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento con antibióticos intravenosos fue menor en el grupo de tratamiento que con placebo (cociente de tasas: 0,53 [IC del 95 %: 0,34; 0,82]; valor *p* nominal = 0,0042). El número de exacerbaciones pulmonares que requirieron hospitalización fue similar entre los grupos de tratamiento (cociente de tasas: 0,78 [IC del 95 %: 0,44; 1,36]; valor *p* = 0,3801).

El IMC aumentó en los dos grupos de tratamiento (Symkevi en combinación con ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). La diferencia del tratamiento de 0,06 kg/m² para el cambio medio en el IMC desde el valor basal hasta la semana 24 (IC del 95 %: -0,08; 0,19) no fue estadísticamente significativa (*p* = 0,4127).

Para la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (una determinación de los síntomas respiratorios relevantes a los pacientes con FQ, que incluyen tos, producción de esputo y dificultad respiratoria), el porcentaje de sujetos con un aumento de al menos 4 puntos desde el valor basal (diferencia mínima clínicamente importante) fue del 51,1 % para Symkevi y del 35,7 % para placebo en la semana 24.

Estudio en pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada con la actividad de CFTR residual (estudio 2)

De los 244 pacientes incluidos en el estudio 2, estaban representadas las siguientes mutaciones indicadas asociadas a la actividad de CFTR residual: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T.

En el estudio 2, el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF₁ (Tabla 6). La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y los tratados con placebo para la variable principal de valoración del cambio absoluto medio en el ppVEF₁ desde el valor basal del estudio hasta

el promedio de la semana 4 y la semana 8 fue de 6,8 puntos porcentuales (IC del 95 %: 5,7; 7,8; $p < 0,0001$). La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y los tratados con placebo fue de 4,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3,7; 5,8; $p < 0,0001$) y de 2,1 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,2; 2,9) entre los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y los tratados con ivacaftor en monoterapia. La mejoría media en el ppVEF₁ se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 8 semanas. Se observaron mejorías en el ppVEF₁ independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo, la clase de mutación, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de medicamentos convencionales para la FQ y la región geográfica. Ver la Tabla 6 para un resumen de las variables principal y secundarias clave.

Tabla 6: Análisis de las variables principal y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 2)				
Análisis	Estadística	Placebo N = 161	Ivacaftor N = 156	Symkevi en combinación con ivacaftor N = 161
ppVEF ₁ Valor basal	n/N Media (DE)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	NP NP	4,7 (3,7; 5,8) $p < 0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $p < 0,0001^*$
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a IVA (IC del 95 %)	NP	NP	2,1 (1,2; 2,9)
Puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R Valor basal	n/N Media (DE)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	NP NP	9,7 (7,2; 12,2) $p < 0,0001^*$	11,1 (8,7; 13,6) $p < 0,0001^*$
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a IVA (IC del 95 %)	NP	NP	1,4 (-1,0; 3,9)
ppVEF ₁ : porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo; DE: desviación estándar; media LS: media de mínimos cuadrados; IC: intervalo de confianza; NP: no procede; IVA: ivacaftor; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado. **Modelo de efectos mixtos lineal con tratamiento, periodo y ppVEF ₁ basal del estudio como efectos fijos y sujeto como un efecto aleatorio. *Indica la significación estadística confirmada en el procedimiento de pruebas jerárquicas.				

Análisis de subgrupos de pacientes con insuficiencia pulmonar grave (ppVEF₁ <40)

El estudio 1 y el estudio 2 incluyeron a un total de 39 pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor con un ppVEF₁ <40. Había 23 pacientes con un ppVEF₁ <40 en la visita basal que recibieron Symkevi y 24 pacientes que recibieron placebo en el estudio 1. La diferencia del

tratamiento media entre los pacientes tratados con Symkevi y los tratados con placebo en cuanto al cambio absoluto en el ppVEF₁ en la semana 24 en este subgrupo fue de 3,5 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,0; 6,1). Había 16 pacientes con un ppVEF₁ <40 en la visita basal que recibieron Symkevi, 13 que recibieron ivacaftor y 15 que recibieron placebo en el estudio 2. La diferencia del tratamiento media entre los pacientes tratados con Symkevi y los tratados con placebo en cuanto al cambio absoluto en el ppVEF₁ hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 fue de 4,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,1; 7,8). La diferencia del tratamiento media entre los pacientes tratados con ivacaftor y los tratados con placebo fue de 4,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 0,9; 7,9).

Estudio de extensión de seguridad y eficacia a largo plazo (estudio 3)

Actualmente se está realizando un estudio de fase III, abierto, multicéntrico, de extensión, de 96 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes de los estudios 1 (n = 459) y 2 (n = 226). Se realizó un análisis parcial en la semana 24 en los pacientes del estudio 1 y en la semana 16 en los pacientes del estudio 2. Como la eficacia era un objetivo secundario del estudio 3, no se realizó ningún ajuste para la multiplicidad.

Los pacientes que recibieron placebo tanto en el estudio 1 como en el estudio 2 mostraron mejorías en el ppVEF₁ cuando recibieron tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 3 (estudio 1: cambio intergrupar = 4,2 [0,5] puntos porcentuales, estudio 2: cambio intergrupar = 4,9 [0,6] puntos porcentuales). Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 1 y el estudio 2 y que continuaron con el tratamiento mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF₁ durante 48 semanas (semana 24 del estudio 3) y durante 24 semanas (semana 16 del estudio 3), respectivamente.

Se observaron tendencias similares para la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R, la tasa de exacerbaciones pulmonares y el IMC.

Población pediátrica

Adolescentes de 12 años y mayores

En los ensayos se incluyeron adolescentes junto con los adultos.

Pacientes adolescentes con FQ que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en el ppVEF₁ fue de 3,5 (0,6) puntos porcentuales en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor y de -0,4 (0,6) puntos porcentuales en el grupo tratado con placebo en el estudio 1. Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 1 y que continuaron con el tratamiento mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF₁ durante 48 semanas (cambio intergrupar = -0,8 [0,8] puntos porcentuales respecto del valor basal en el estudio 3). Los pacientes tratados previamente con placebo y que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 3 mostraron un incremento de 5,3 (0,7) puntos porcentuales.

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en la puntuación z para el IMC fue de -0,01 (0,05) kg/m² en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor y de 0,00 (0,05) kg/m² en el grupo tratado con placebo en el estudio 1. En el estudio 3, se mantuvo el cambio en el valor z para el IMC en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor, y los pacientes tratados previamente con placebo mostraron un incremento de 0,10 (0,05) kg/m².

Pacientes adolescentes con FQ que eran heterocigotos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada con la actividad residual de CFTR

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en el ppVEF₁ fue de 11,7 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor, de 7,6 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con ivacaftor y de -0,4 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con placebo en el estudio 2. Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 2 y que continuaron con el tratamiento mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF₁ durante 24 semanas (cambio intergrupar = 0,7 [1,5] puntos porcentuales respecto del valor basal en el

estudio 3). Los pacientes tratados previamente con ivacaftor y placebo, y que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 3, mostraron un incremento de 1,6 (1,6) puntos porcentuales y de 7,2 (1,2) puntos porcentuales, respectivamente.

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en la puntuación z para el IMC fue de 0,24 (0,07) kg/m² en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m² en el grupo tratado con ivacaftor y de 0,04 (0,07) kg/m² en el grupo tratado con placebo en el estudio 2. En el estudio 3, se mantuvo el cambio en el valor z para el IMC en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor.

Niños menores de 12 años

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Symkevi en combinación con ivacaftor en niños menores de 12 años con fibrosis quística, condición establecida en la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), para la indicación autorizada. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tezacaftor y de ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración de tezacaftor una vez al día y de ivacaftor dos veces al día en pacientes con FQ, las concentraciones plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcanzan el estado estacionario en el plazo de 8 días y en el plazo de 3 a 5 días, respectivamente, tras comenzar el tratamiento. En el estado estacionario, la proporción de acumulación es de aproximadamente 2,3 para tezacaftor y de 3,0 para ivacaftor. Las exposiciones a tezacaftor (administrado en monoterapia o en combinación con ivacaftor) aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis en aumento de 10 mg a 300 mg una vez al día. Los parámetros farmacocinéticos clave de tezacaftor e ivacaftor en estado estacionario se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de tezacaftor e ivacaftor en estado estacionario en pacientes con FQ				
	Medicamento	C_{máx} (mcg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} o AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas	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} de tezacaftor y AUC _{0-12h} de ivacaftor				

Absorción

Tras una única dosis en sujetos sanos con el estómago lleno, tezacaftor se absorbió con una mediana (intervalo) de tiempo hasta la concentración máxima (t_{máx}) de aproximadamente 4 horas (2 a 6 horas). La mediana (intervalo) de t_{máx} de ivacaftor fue de aproximadamente 6 horas (3 a 10 horas) con el estómago lleno. El AUC de tezacaftor no cambió cuando se administró con alimentos que contenían grasas respecto de las condiciones de ayuno. El AUC de ivacaftor administrado en combinación con tezacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos que contenían grasas. Por lo tanto, Symkevi e ivacaftor se deben administrar con alimentos que contengan grasas.

Distribución

Aproximadamente el 99 % de tezacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día en combinación con 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes con FQ con el estómago lleno, la media (±DE) de los volúmenes de distribución aparentes de tezacaftor y de ivacaftor era de 271 (157) l y de 206 (82,9) l, respectivamente. Ni tezacaftor ni ivacaftor se distribuyen de forma preferente a los eritrocitos humanos.

Biotransformación

Tezacaftor se metaboliza extensamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* indican que tezacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de ¹⁴C-tezacaftor a varones sanos, el M1-TEZ, el M2-TEZ y el M5-TEZ fueron los tres metabolitos circulantes principales de tezacaftor en los seres humanos, contribuyendo al 15 %, 31 % y 33 % de la radiactividad total, respectivamente. En estado estacionario, para cada uno de los metabolitos, la exposición a M1-TEZ, M2-TEZ y M5-TEZ es aproximadamente 1,5 veces mayor que para tezacaftor. El M1-TEZ tiene una potencia similar a tezacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M2-TEZ es mucho menos activo farmacológicamente que tezacaftor o el M1-TEZ, y el M5-TEZ no se considera farmacológicamente activo. Otro metabolito circulante menor, el M3-TEZ, se forma mediante glucuronidación directa de tezacaftor.

Ivacaftor también se metaboliza extensamente en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que ivacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. El M1-IVA y el M6-IVA son los dos metabolitos principales de ivacaftor en los seres humanos. El M1-IVA tiene aproximadamente una sexta parte de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6-IVA no se considera farmacológicamente activo.

Se desconoce el efecto de la actividad potencialmente reducida de CYP3A4 en pacientes portadores de la variante CYP3A4*22 en las exposiciones de tezacaftor e ivacaftor.

Eliminación

Tras la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día en combinación con 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes con FQ con el estómago lleno, la media (\pm DE) de los valores de aclaramiento aparente de tezacaftor e ivacaftor fueron de 1,31 (0,41) y 15,7 (6,38) l/h, respectivamente. Tras la administración en estado estacionario de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes con FQ, las medias (DE) de las semividas terminales de tezacaftor e ivacaftor fueron aproximadamente de 156 (52,7) y de 9,3 (1,7) horas, respectivamente. Las medias (DE) de las semividas de eliminación del M1-TEZ, M2-TEZ y M5-TEZ fueron similares a las del compuesto original. Las medias (DE) de las semividas de eliminación del M1-IVA y M6-IVA fueron de 11,3 (2,12) horas y de 14,4 (6,14) horas, respectivamente.

Tras la administración oral de ¹⁴C-tezacaftor, la mayor parte de la dosis (72 %) se excretó en las heces (sin alterar o como el metabolito M2-TEZ) y aproximadamente el 14 % se recuperó en la orina (principalmente como el metabolito M2-TEZ), dando lugar a una recuperación global media del 86 % hasta 21 días después de la dosis. Menos del 1 % de la dosis administrada se excretó en la orina como tezacaftor sin alterar, lo que demuestra que la excreción renal no es la vía de eliminación principal de tezacaftor en los seres humanos.

Tras la administración oral de ivacaftor en monoterapia, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) se elimina en las heces tras la conversión metabólica. La excreción urinaria de ivacaftor como medicamento original sin alterar fue insignificante.

Insuficiencia hepática

Tras dosis múltiples de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron aproximadamente un aumento del 36 % en el AUC y un aumento del 10 % en la C_{máx} de tezacaftor, y un aumento del 50 % en el AUC de ivacaftor en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. En función de estos resultados, se recomienda una pauta de administración modificada de Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver la Tabla 2 en la sección 4.2).

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que sea mayor que el observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos (ver la Tabla 2 en la sección 4.2).

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina ≤ 30 ml/min) o en pacientes con enfermedad renal terminal. En un estudio farmacocinético de tezacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de tezacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 13,7 % de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,79 % como compuesto original sin alterar).

En un estudio farmacocinético de ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina).

En un análisis de la farmacocinética poblacional, los datos de 147 pacientes que recibieron tezacaftor o tezacaftor en combinación con ivacaftor en estudios clínicos de fase II/III indicaron que la insuficiencia renal leve (filtrado glomerular estimado con el método de la modificación de dieta en la enfermedad renal, 60 a ≤ 89 ml/min/1,73 m²) no afectó significativamente al aclaramiento de tezacaftor. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución cuando se administre Symkevi en combinación con ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.

Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

Raza

Hay datos farmacocinéticos muy limitados que indican una exposición comparable a tezacaftor en pacientes de raza blanca (n = 652) y no blanca (n = 8). La raza no tuvo ningún efecto clínico significativo en la farmacocinética de ivacaftor en pacientes de raza blanca (n = 379) y no blanca (n = 29) pacientes en función de un análisis de FC poblacional.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de Symkevi en combinación con ivacaftor no incluyeron pacientes mayores de 75 años. Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes de edad avanzada (65 a 72 años) son comparables a los de los adultos más jóvenes.

Población pediátrica

Como se muestra en la Tabla 8, los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor en adolescentes (12 a 17 años) son comparables a los de los adultos cuando se administran en combinación. No se ha estudiado la farmacocinética de tezacaftor/ivacaftor en niños menores de 12 años.

Tabla 8. Exposición media (DE) de tezacaftor e ivacaftor por grupo de edad			
Grupo de edad	Dosis	AUCτ,ee (DE) media de tezacaftor (mcg·h/ml)	AUCτ,ee (DE) media de ivacaftor (mcg·h/ml)
Adolescentes	100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Adultos	100 mg de TEZ al día/150 mg de IVA cada 12 horas	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tezacaftor

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad,

potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó transferencia de tezacaftor a través de la placenta en ratas preñadas.

Ivacaftor

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Ivacaftor se asoció a una disminución ligera del peso de las vesículas seminales, a una disminución del índice de fertilidad global y del número de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados y a reducciones significativas en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación con las consecuentes reducciones en el tamaño medio de las camadas y en el número medio de embriones viables por camada en las hembras tratadas. La dosis sin efecto adverso observado para hallazgos de fertilidad proporciona un nivel de exposición 5 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos.

En el estudio prenatal y posnatal, ivacaftor disminuyó los índices de supervivencia y lactancia, y produjo una reducción en el peso corporal de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición aproximadamente 4 veces la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de ivacaftor a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de ivacaftor 0,25 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica a ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 3,5 a 5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

Tezacaftor/ivacaftor

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros con la administración combinada de tezacaftor e ivacaftor para evaluar el potencial de toxicidad aditiva y/o sinérgica no revelaron ninguna toxicidad o interacción inesperada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Succinato acetato de hipromelosa
Lauril sulfato sódico (E487)
Hipromelosa (E464)
Celulosa microcristalina (E460(i))
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa (E464)
Celulosa de hidroxipropilo (E463)
Dióxido de titanio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blistér de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con una lámina de aluminio revestida de papel.

Envase de 28 comprimidos (4 blísters de 7 comprimidos cada uno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1306/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31/octubre/2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Reino Unido

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película
tezacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

28 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Apertura
Introduzca la pestaña para cerrar

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1306/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película
tezacaftor/ivacaftor

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

7 comprimidos

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/18/1306/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos
tezacaftor/ivacaftor

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vertex

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película tezacaftor/ivacaftor

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Symkevi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Symkevi
3. Cómo tomar Symkevi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Symkevi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Symkevi y para qué se utiliza

Symkevi contiene dos principios activos, tezacaftor e ivacaftor. Este medicamento ayuda a que las células pulmonares funcionen mejor en algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La FQ es una afección hereditaria en la que los pulmones y el aparato digestivo pueden obstruirse con moco espeso y pegajoso.

Symkevi actúa en una proteína llamada CFTR (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*), que está dañada en algunas personas con FQ (que tienen una mutación en el gen *CFTR*). Ivacaftor hace que la proteína funcione mejor mientras que tezacaftor aumenta la cantidad de proteína en la superficie celular. Symkevi se toma normalmente con ivacaftor, otro medicamento.

Symkevi tomado junto con ivacaftor es para el tratamiento a largo plazo de pacientes de 12 años o mayores que padecen FQ con ciertas mutaciones genéticas que producen una disminución de la cantidad y/o función de la proteína CFTR.

Symkevi tomado junto con ivacaftor le ayuda en su respiración al mejorar su función pulmonar. Puede observar que no se pone enfermo tan a menudo y/o que le resulta más fácil ganar peso.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Symkevi

No tome Symkevi:

- **si es alérgico** a tezacaftor, ivacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Consulte a su médico, sin tomar los comprimidos, si este es su caso.

Advertencias y precauciones

- **Consulte a su médico si tiene problemas hepáticos** o los ha tenido anteriormente. Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis.
- Su médico le hará algunos **análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado** antes y durante el tratamiento con Symkevi, especialmente si los análisis de sangre mostraron las enzimas hepáticas elevadas en el pasado. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre en los pacientes con FQ que reciben Symkevi.

Informe a su médico inmediatamente si tiene algún síntoma indicativo de problemas de hígado. Estos se enumeran en la sección 4.

- **Su médico le puede realizar exploraciones en los ojos** antes y durante el tratamiento con Symkevi. En algunos niños y adolescentes que han tomado este tratamiento, se ha producido opacidad del cristalino (cataratas) sin afectar a la visión.
- **Consulte a su médico si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Consulte a su médico** antes de empezar a tomar el tratamiento si ha recibido **un trasplante de órganos**.

Niños menores de 12 años

Symkevi no se debe utilizar en niños menores de 12 años. Se desconoce si Symkevi es seguro y eficaz en niños menores de 12 años.

Otros medicamentos y Symkevi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Symkevi o pueden aumentar la probabilidad de presentar efectos adversos. En especial, consulte a su médico si toma alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación. Su médico puede cambiarle la dosis de uno de los medicamentos si toma algunos de estos.

- **Antifúngicos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos). Estos incluyen ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol.
- **Antibióticos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias). Estos incluyen telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina y rifabutina.
- **Anticonvulsivantes** (se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y de las convulsiones o crisis epilépticas). Estos incluyen fenobarbital, carbamazepina y fenitoína.
- **Medicamentos a base de plantas**. Estos incluyen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- **Inmunosupresores** (se utilizan después de un trasplante de órganos). Estos incluyen ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus.
- **Glucósidos cardíacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.
- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.
- **Medicamentos para la diabetes**. Estos incluyen glimepirida y glipizida.

Toma de Symkevi con alimentos y bebidas

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo o naranjas amargas (naranjas para hacer mermelada) durante el tratamiento ya que pueden aumentar los efectos adversos de Symkevi al aumentar la cantidad de Symkevi en la sangre.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo:** podría ser mejor evitar el uso de este medicamento durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir qué es lo mejor para usted y para su hijo.
- **Lactancia:** se desconoce si tezacaftor o ivacaftor se excreta en la leche materna. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted a fin de ayudarlo a decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Symkevi en combinación con ivacaftor puede producirle mareos. Si se encuentra mareado, no conduzca, monte en bicicleta o utilice máquinas, a menos que esté seguro de que no le afecta.

Información importante sobre el contenido de Symkevi

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Symkevi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis recomendada:

Symkevi se toma normalmente con ivacaftor.

- **Por la mañana, tome un comprimido amarillo de Symkevi.** Viene con la impresión “V100”.
- **Por la noche, tome un comprimido de 150 mg de ivacaftor.**

Tome los comprimidos con un intervalo de unas 12 horas.

Tome los comprimidos de Symkevi y de ivacaftor con alimentos que contengan grasas. Las comidas o aperitivos que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, yogur, chocolate
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Frutos secos, barritas o bebidas nutricionales que contienen grasas

Los comprimidos se toman por vía oral.

Trague los comprimidos enteros. No mastique, triture ni rompa los comprimidos antes de tragarlos.

Debe seguir tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le indique que deje de tomarlos.

Si tiene problemas hepáticos, ya sean moderados o graves, puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de sus comprimidos, ya que su hígado no procesará este medicamento tan rápido como es habitual.

Si toma más Symkevi del que debe

Consulte a su médico o farmacéutico. Si puede, lleve el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación.

Si olvidó tomar Symkevi

- Si se olvida tomar la dosis de Symkevi de la mañana o el comprimido de ivacaftor de la noche, y se acuerda **en el plazo de 6 horas** desde la hora programada a la que tenía que haber tomado la dosis, tómese el comprimido olvidado inmediatamente.

- Si han transcurrido **más de 6 horas**, no tome el comprimido olvidado. Espere y tome el siguiente comprimido a la hora habitual.
- **No** tome 2 comprimidos para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Symkevi

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Symkevi. Es importante que tome este medicamento de forma constante. No haga cambios a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Posibles signos de problemas hepáticos

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es muy frecuente en los pacientes con FQ. Esto puede ser un signo de problemas hepáticos:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina de color oscuro

Informe a su médico inmediatamente si presenta alguno de estos síntomas.

Efectos adversos observados con Symkevi en combinación con ivacaftor:

Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Resfriado común

Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Náuseas
- Nariz taponada (congestión de los senos paranasales)
- Mareos

Efectos adversos observados con ivacaftor:

Efectos adversos muy frecuentes

- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común), incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dolor de estómago (abdominal)
- Diarrea
- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos

Efectos adversos frecuentes

- Goteo nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Pitidos en los oídos
- Enrojecimiento en el interior de los oídos
- Trastorno del oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)

- Congestión de los senos paranasales
- Enrojecimiento de la garganta
- Bulto en la mama

Efectos adversos poco frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Taponamiento de los oídos
- Inflamación de la mama
- Aumento de tamaño de las mamas en los hombres
- Cambios o dolor en los pezones

Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Symkevi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Symkevi

- Los principios activos son tezacaftor e ivacaftor. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E487), hipromelosa (E464), celulosa microcristalina (E460(i)), croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E470b).
 - Recubrimiento del comprimido: hipromelosa (E464), celulosa de hidroxipropilo (E463), dióxido de titanio (E171), talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172).

Ver el final de la sección 2 para consultar la información importante sobre el contenido de Symkevi.

Aspecto del producto y contenido del envase

Symkevi 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos de color amarillo con la impresión “V100” en una cara y lisos en la otra.

Symkevi está disponible en los siguientes tamaños de envase:

Tamaño de envase de 28 comprimidos (4 blísters de 7 comprimidos cada uno).

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irlanda
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Responsable de la fabricación:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Reino Unido

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.