

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

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

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 100 mg ta' tezacaftor u 150 mg ta' ivacaftor.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn abjad, imnaqqxa b'"V50" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (dimensjonijiet ta' 12.70 mm x 6.78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita b'forma ta' kapsula, ta' lewn isfar, imnaqqxa b'"V100" fuq naħa waħda u xejn fuq in-naħa l-oħra (dimensjonijiet ta' 15.9 mm x 8.5 mm)

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Symkevi huwa indikat f'kors ikkombinat ma' pilloli ivacaftor għall-kura ta' pazjenti b'fibrozi ċistika (CF) li għandhom 6 snin u aktar u li jkunu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li jkollhom waħda mill-mutazzjonijiet li ġejjin fil-ġene *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, u 3849+10kbC→T*.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Symkevi għandu jiġi preskritt biss minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' CF. Jekk il-ġenotip tal-pazjent ma jkunx magħruf, metodu preċiż u vverifikat ta' ġenotipar għandu jitwettaq biex jikkonferma l-preżenza ta' mutazzjoni indikata bl-użu ta' assaġġ ta' ġenotipar.

Pozoloġija

Adulti, adolexxenti u tfal li għandhom 6 snin u aktar għandhom jingħataw id-doża skont it-Tabella 1.

Età	Filghodu (pillola waħda)	Filghaxija (pillola waħda)
6 sa < 12-il sena li jiżnu < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 sa < 12-il sena li jiżnu ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12-il sena	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

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

Meta wiehed jinsa jieħu doża

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

Jekk ikunu għaddew aktar minn 6 sigħat mid-doża maqbuża ta' filghodu jew filghaxija, il-pazjent m'għandux jieħu d-doża maqbuża. Id-doża skedata li jkun imiss tista' tittiehed fil-hin tas-soltu.

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

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

Id-doża ta' Symkevi u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati u qawwija ta' CYP3A.

Meta jingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (eż. fluconazole, erythromycin, verapamil), jew inibituri qawwija ta' CYP3A (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, u clarithromycin), id-doża għandha titnaqqas skont Tabella 2 (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

	Inibituri moderati ta' CYP3A4	Inibituri qawwija ta' CYP3A4
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Alterna kull filghodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg fil-jum ta' wara. Ibqa' alterna l-pilloli kuljum. L-ebda doża ta' filghaxija.	Pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darbtejn fil-gimġha, b'madwar 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' filghaxija.
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Alterna kull filghodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum ta' wara. Ibqa' alterna kuljum. L-ebda doża ta' filghaxija.	Pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darbtejn fil-gimġha, b'madwar 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' filghaxija.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-użu fl-istess hin ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A		
	Inibituri moderati ta' CYP3A4	Inibituri qawwija ta' CYP3A4
12-il sena u aktar	Alterna kull filgħodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum ta' wara. Ibqa' alterna kuljum. L-ebda doża ta' filgħaxija.	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darbtejn fil-ġimgħa, b'madwar 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' filgħaxija.

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

Is-sigurtà, l-effikaċja u l-farmakokinetika ta' Symkevi ġew eżaminati f'numru limitat ta' pazjenti anzjani. L-ebda aġġustament speċifiku fid-doża għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti mhu meħtieġ (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-kliwi. Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Għal aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied, ara Tabella 3. M'hemm l-ebda esperjenza dwar l-użu ta' Symkevi f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C); għalhekk, l-użu tiegħu mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji. F'dawn il-każijiet, Symkevi għandu jintuża f'doża mnaqqsa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal Symkevi f'pazjenti li għandhom indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied		
	Moderat (Child-Pugh Klassi B)	Sever (Child-Pugh Klassi C)
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darba kuljum. L-ebda doża ta' filgħaxija.	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darba kuljum jew inqas spiss. L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont irrispons kliniku u t-tollerabilità. L-ebda doża ta' filgħaxija.

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied		
	Moderat (Child-Pugh Klassi B)	Sever (Child-Pugh Klassi C)
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum. L-ebda doża ta' filgħaxija.	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum jew inqas spiss. L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont irrispons kliniku u t-tollerabilità. L-ebda doża ta' filgħaxija.
12-il sena u aktar	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum. L-ebda doża ta' filgħaxija.	Pillola waħda filgħodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum jew inqas spiss. L-intervalli tad-dożaġġ għandhom jinbidlu skont irrispons kliniku u t-tollerabilità. L-ebda doża ta' filgħaxija.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Symkevi fit-tfal li jkollhom inqas minn 6 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibilgħu il-pilloli sħaħ. Il-pilloli m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu jew jitkissru qabel jinbelgħu għax m'hemm l-ebda data klinika attwalment disponibbli li tappoġġja metodi oħra ta' amministrazzjoni.

Kemm il-pilloli Symkevi kif ukoll il-pilloli ivacaftor għandhom jittieħdu ma' ikel li jkun fih ix-xaħam, bħal ikel rakkomandat f'linji gwida nutrizzjonali standard (ara sezzjoni 5.2).

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Symkevi m'għandux jiġi preskritt lil pazjenti b'CF li huma eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li jkollhom mutazzjoni oħra fil-ġene *CFTR* li mhux imnizzla f'sezzjoni 4.1.

Effett fuq it-testijiet tal-funzjoni tal-fwied

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF, u ġew osservati f'xi pazjenti kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor, kif ukoll b' monoterapija ta' ivacaftor. Għalhekk, testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jibda t-trattament, kull 3 xhur matul l-ewwel sena tat-trattament, u kull sena wara. Għal pazjenti bi storja medika ta' transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat. Fil-każ ta' zieda sinifikanti ta'

transaminases (eż., pazjenti b'ALT jew AST ta' >5 x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' >3 x ULN b'bilirubina ta' >2 x ULN), id-dożaġġ għandu jitwaqqaf u t-testijiet tal-laboratorju għandhom jiġu segwiti mill-qrib sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, il-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament għandhom jiġu kkunsidrati (ara sezzjoni 4.8).

Indeboliment tal-fwied

L-użu ta Symkevi mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied hlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Il-kawtela hi rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti wara trapjant tal-organi

Symkevi flimkien ma' ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'CF li kellhom trapjant tal-organi. Għalhekk, l-użu f'pazjenti trapjantati mhuwiex rakkomandat. Ara sezzjoni 4.5 għal interazzjonijiet ma' ciclosporin jew tacrolimus.

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

L-esponiment għal tezacaftor u ivacaftor jista' jitnaqqas bl-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A, li potenzjalment jirriżulta fi tnaqqis fl-effikaċja ta' Symkevi u ivacaftor. Għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Inibituri ta' CYP3A

Id-doża ta' Symkevi u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess hin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5 u Tabelli 2 u 3 f'sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Katarretti

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

Kontenut tas-sodium

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

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

Prodotti mediċinali li jaffettwaw il-farmakokinetika ta' tezacaftor u ivacaftor

Indutturi ta' CYP3A

Tezacaftor u ivacaftor huma substrati ta' CYP3A (ivacaftor huwa substrat sensitiv ta' CYP3A). L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A jista' jirriżulta f'esponimenti mnaqqsa u għalhekk effikaċja mnaqqsa ta' Symkevi u ivacaftor. L-għoti flimkien ta' ivacaftor ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A, naqqas b'mod sinifikanti l-esponiment għal ivacaftor [żona taħt il-kurva (AUC)] b'89%. L-esponimenti għal tezacaftor ukoll huma mistennija li jonqsu b'mod sinifikanti waqt l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A; għalhekk, l-għoti flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A mhuwiex rakkomandat.

Eżempji ta' indutturi qawwija ta' CYP3A jinkludu rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, u St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, żied l-esponiment għal tezacaftor (imkejjel bhala AUC) b'4 darbiet u żied l-AUC ta' ivacaftor bi 15.6 darbiet. Id-doża ta' Symkevi għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2).

Eżempji ta' inibituri qawwija ta' CYP3A jinkludu ketoconazole, itraconazole, posaconazole u voriconazole, telithromycin u clarithromycin.

Immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fizjoloġija ssuġġerixxa li l-għoti flimkien ma' fluconazole, inibitur moderat ta' CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal tezacaftor (AUC) b'madwar id-doppju. L-għoti flimkien ma' fluconazole żied l-AUC ta' ivacaftor bi 3 darbiet. Id-doża ta' Symkevi u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2).

Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A jinkludu fluconazole, erythromycin u verapamil.

L-għoti flimkien mal-meraq tal-grejpfrut, li fih komponent wieħed jew aktar li jinibixxu moderatament lil CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal ivacaftor u tezacaftor; għalhekk, ikel jew xorb li fih il-grejpfrut għandu jiġi evitat matul it-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Potenzjal għal tezacaftor/ivacaftor li jinteraġixxi ma' trasportaturi

Studji *in vitro* wrew li tezacaftor huwa substrat għat-trasportatur uptake OATP1B1 (organic-anion-transporting polypepti), u t-trasportaturi efflux P-gp u l-Proteina ta' Reżistenza għall-Kanċer tas-Sider (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein). Tezacaftor mhuwiex substrat għal OATP1B3. L-esponiment għal tezacaftor mhuwiex mistenni li jiġi affettwat b'mod sinifikanti minn inibituri konkomitanti ta' OATP1B1, P-gp, jew BCRP minhabba l-permeabbiltà intrinsika għolja tiegħu u l-probabbiltà baxxa li jiġi eliminat intatt. Madankollu, l-esponiment għal M2-TEZ (metabolit ta' tezacaftor) jista' jiżdied minn inibituri ta' P-gp. Għalhekk, għandha tingħata attenzjoni meta inibituri ta' P-gp jintużaw ma' Symkevi.

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

Ciprofloxacin

L-ghoti fl-istess hin ta' ciprofloxacin ma affettwax l-esponiment ghal ivacaftor jew tezacaftor. L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg meta Symkevi jinghata flimkien ma' ciprofloxacin.

Prodotti mediċinali affettwati minn tezacaftor u ivacaftor

Substrati ta' CYP2C9

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

CYP3A, digoxin u Substrati oħra ta' P-gp

Substrati ta' CYP3A

L-ghoti flimkien ma' midazolam (orali), substrat sensitiv ta' CYP3A, ma affettwax l-esponiment ghal midazolam. L-ebda aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A mhu mehtieg meta jinghataw flimkien ma' Symkevi flimkien ma' ivacaftor.

Digoxin u substrati oħra ta' P-gp

L-ghoti flimkien ma' digoxin, substrat sensitiv ta' P-gp, zied l-esponiment ghal digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn ivacaftor. L-ghoti ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor jista' jzid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' P-gp, u dan jista' jzid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq, bhal ciclosporin, everolimus, sirolimus, u tacrolimus, għandha tinghata attenzjoni u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

Kontraċettivi ormonali

Symkevi flimkien ma' ivacaftor ġie studjat ma' kontraċettiv orali li fih estrogen/progesterone u nstab li ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq l-esponimenti tal-kontraċettiv ormonali. Symkevi u ivacaftor mhumiex mistennija li jimmodifikaw l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali.

Substrati ta' OATP1B1

Symkevi flimkien ma' ivacaftor ġie studjat ma' pitavastatin, substrat ta' OATP1B1 u nstab li ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' pitavastatin (żieda ta' 1.24 darbiet fl-esponiment ibbażata fuq l-AUC). L-ebda aġġustament fid-doża ta' substrati ta' OATP1B1 m'hija mehtieġa meta jinghataw flimkien ma' Symkevi.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' tezacaftor jew ivacaftor f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala preferibbli li tintużax it-terapija waqt it-tqala.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk tezacaftor, ivacaftor, jew il-metaboliti tagħhom jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' tezacaftor u ivacaftor fil-ħalib tas-sider ta' firien nisa li kienu qed ireddgħu (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal zġħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Tezacaftor

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' tezacaftor fuq il-fertilità fil-bnedmin. Tezacaftor ma kellu l-ebda effetti fuq l-indiċijiet tal-fertilità u prestazzjoni riproduttiva f'firien irġiel u nisa f'dożi sa 100 mg/kg/jum.

Ivacaftor

M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' ivacaftor fuq il-fertilità fil-bnedmin. Ivacaftor kellu effett fuq il-fertilità fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni li kellhom pazjenti ta' 12-il sena jew aktar li rċievu Symkevi flimkien ma' ivacaftor fl-istudji kliniċi ta' Fażi 3 kienu wġiġh ta' ras (14% kontra 11% bil-plaċebo) u nażofaringite (12% kontra 10% bil-plaċebo).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u ma' monoterapija ta' ivacaftor fi studji kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi		
Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Reazzjonijiet avversi	Frekwenza
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, Nażofaringite*	komuni ħafna
	Rinite	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras*, Sturdament*	komuni ħafna
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Ugħigh fil-widnejn, Skonfort fil-widnejn, Tinnitus, Iperimija fil-membrana timpanika, Disturb vestibulari	komuni
	Kongestjoni fil-widnejn	mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Ugħigh orofaringeali, Kongestjoni nażali	komuni ħafna
	Kongestjoni tas-sinus*, Eritema faringeali	komuni
Disturbi gastro-intestinali	Ugħigh addominali, Dijarea	komuni ħafna
	Dardir*	komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żidiet fil-livell tat-transaminases	komuni ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Raxx	komuni ħafna
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Massa fis-sider	komuni
	Infjammazzjoni tas-sider, Ġinekomastija, Disturb fil-beżżula, Ugħigh fil-beżżula	mhux komuni
Investigazzjonijiet	Batterji fl-isputum	komuni ħafna

*Reazzjonijiet avversi osservati matul l-istudji kliniċi b'IVA/TEZ flimkien ma' ivacaftor.

Id-dejta dwar is-sigurtà minn 1042 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar li ġew kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor għal perjodu addizzjonali sa 96 ġimgħa fi studju rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul (studju 3) kienet konsistenti mad-dejta dwar is-sigurtà mill-istudji ta' Fazi 3 ikkontrollati bi placebo.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żidiet fil-livell tat-transaminases

Waqt l-istudji ta' Fazi 3 ikkontrollati minn placebo (sa 24 ġimgħa), l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8, >5, jew >3 x ULN kienet simili bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u pazjenti kkurati bi placebo; 0.2%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti kkurati b'Symkevi; u 0.4%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti kkurati bi placebo. Pazjent wiehed (0.2%) fuq terapija u żewġ pazjenti (0.4%) fuq placebo, waqqfu l-kura b'mod permanenti minhabba livelli għoljin ta' transaminases. L-ebda pazjenti kkurati b'Symkevi ma kellhom żieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 x ULN assoċjat ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor ġiet evalwata f'124 pazjent li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena. Id-doża ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg u ivacaftor 150 mg ma ġietx investigata fi provi kliniċi fi tfal li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena li jiżnu 30 sa < 40 kg.

Il-profil tas-sigurtà hu generalment konsistenti fost it-tfal u l-adolesxenti, u hu konsistenti wkoll mal-pazjenti adulti.

Matul l-istudju open-label ta' Fażi 3 li dam 24 ġimgħa, li sar fuq pazjenti li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena (studju 5, n=70), l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8, >5, u >3 x ULN kienet ta' 1.4%, 4.3%, u 10.0%, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'Symkevi ma kellu żieda fil-livell tat-transaminases ta' >3 x ULN assoċjata ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta' >2 x ULN jew waqqaf it-trattament b'Symkevi minħabba żidiet fil-livell tat-transaminases. Pazjent wiehed waqqaf it-trattament b'mod temporanju minħabba żieda fil-livell tat-transaminases, u wara kompla t-trattament b'Symkevi b'suċċess (ara sezzjoni 4.4 għall-immaniġġjar ta' żidiet fil-livell tat-transaminases).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Il-profil tas-sigurtà ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, inklużi avvenimenti respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, u respirazzjoni anormali), kien ġeneralment simili fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti, inkluż analiżi bl-età, sess tal-persuna, u l-linja bażi f'perċentwali tal-FEV₁ imbassar (ppFEV₁).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda riskji magħrufa minħabba doża eċċessiva ta' Symkevi u m'hemm l-ebda antidot speċifiku disponibbli f'każ ta' doża eċċessiva. Il-kura ta' doża eċċessiva tikkonsisti minn miżuri ta' appoġġ ġenerali li jinkludu monitoraġġ tas-sinjali vitali u osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti oħrajn tas-sistema respiratorja; Kodiċi ATC: R07AX31

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tezacaftor huwa korrettur selettiv ta' CFTR li jehel mal-ewwel Dominju li Jkopri l-Membrana (MSD-1, Membrane Spanning Domain) ta' CFTR. Tezacaftor jiffaċilita l-ipproċessar ċellulari u t-traffikar ta' forom normali jew multipli mutanti ta' CFTR (inkluż F508del-CFTR) biex iżid l-ammont ta' proteina ta' CFTR li tasal fil-wiċċ taċ-ċellula, li jirriżulta f'żieda fit-trasport ta' chloride *in vitro*.

Ivacaftor huwa potenzjatur ta' CFTR li jsaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating) ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula biex iżid it-trasport ta' chloride. Biex ivacaftor jiffunzjona, il-proteina ta' CFTR trid tkun preżenti fil-wiċċ taċ-ċellula. Ivacaftor jista' jsaħħaħ il-proteina ta' CFTR li tezacaftor iwassal fil-wiċċ taċ-ċellula, li jwassal għal aktar tišhiħ tat-trasport ta' chloride minn kwalunkwe waħda mis-sustanzi attivi waħidha. Il-kombinazzjoni timmira l-proteina CFTR anormali billi żżid il-kwantità u l-funzjoni ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula u sussegwentement iżżid l-għoli tal-likwidu fil-wiċċ tal-passaġġ tan-nifs, u l-frekwenza tat-taħbit ċiljari *in vitro* f'ċelluli epiteljali tal-bronki tal-bniedem (HBE, human bronchial epithelial) minn pazjenti omozigotiċi F508del CF. Il-mekkaniżmi preċiżi li bihom tezacaftor itejjeb l-ipproċessar u l-ittraffikar ċellulari ta' F508del-CFTR u li bihom ivacaftor iżid il-qawwa ta' F508del-CFTR mhumiex magħrufa.

Effetti farmakodinamici

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 1 (pazjenti omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*), id-differenza fil-kura bejn Symkevi flimkien ma' ivacaftor u placebo fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq sa ġimgħa 24 kienet -10.1 mmol/L (95% CI: -11.4, -8.8; nominali $P < 0.0001^*$).

Fi studju 2 (pazjenti eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa), id-differenza fil-kura fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq sa ġimgħa 8 kienet -9.5 mmol/L (95% CI: -11.7, -7.3; nominali $P < 0.0001^*$) bejn Symkevi flimkien ma' ivacaftor u placebo, u -4.5 mmol/L (95% CI: -6.7, -2.3; nominali $P < 0.0001^*$) bejn ivacaftor u placebo.

Fi studju 4 (pazjenti li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena li kienu omozigotiċi jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa), il-bidla assoluta medja fit-trattament mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq f' ġimgħa 8 kienet -12.3 mmol/L (95% CI: -15.3, -9.3; nominali $P < 0.0001$). F' analizijiet tas-sottogrupp, il-bidla assoluta medja kienet -12.9 mmol/L (95% CI: -16.0, -9.9) għal pazjenti b'F/F u għal pazjenti b'F/RF il-bidla assoluta medja kienet -10.9 mmol/L (95% CI: -20.8, -0.9).

*Valur p nominali, ibbażat fuq proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.

Evalwazzjoni tal-ECG

La tezacaftor u lanqas ivacaftor ma jgħawwlu l-intervall tal-QTcF f' individwi f' saħħithom fi 3 darbiet id-doża terapewtika.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Symkevi flimkien ma' pillola ivacaftor ta' 150 mg f' pazjenti adulti u adolexxenti b'CF intweriet f' żewġ studji ta' Fażi 3, double-blind u kkontrollati (studju 1 u studju 2), u studju open-label ta' estensjoni ta' Fażi 3 (studju 3).

Studju 1 kien studju li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimgħa. Total ta' 504 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 26.3 snin) li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* fil-gene *CFTR*, intgħażlu b' mod każwali (1:1 għażla b' mod każwali: 248 Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 256 placebo). Il-pazjenti kellhom perċentwali ta' volum espiratorju sfurzat f' sekonda waħda mbassar (ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second) bejn 40 u 90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 60.0% (medda: 27.8% sa 96.2%).

Studju 2 kien studju crossover b' 2 perjodi u 3 trattamenti, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 8 ġimgħat. Total ta' 244 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 34.8 snin) li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività CFTR residwa, intgħażlu b' mod każwali u rievew sekwenzi ta' kura li inkludew Symkevi flimkien ma' ivacaftor, ivacaftor, u placebo. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ bejn 40 u 90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 62.3% (medda: 34.6% sa 93.5%).

Il-pazjenti fi studji 1 u 2 komplew it-terapiji ta' CF tagħhom skont l-istandard tal-kura waqt l-istudji (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa, u soluzzjoni mielha ipertonika), u kienu eliġibbli li jaqilbu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 96 ġimgħa (studju 3). Il-pazjenti kellhom ġenotip ikkonfermat ta' mutazzjoni *CFTR* speċifikata minn protokoll, u dijanjosi kkonfermata ta' CF.

Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi assoċjati ma' tnaqqis mgħaġġel fl-istat tal-pulmun bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus*, jew li kellhom tnejn jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b' riżultat anormali fl-iscreening (ALT, AST, AP,

GGT ≥ 3 x ULN jew bilirubina totali ≥ 2 x ULN) jew AST jew ALT ≥ 5 x ULN, ġew esklużi miż-żewġ studji.

Studju 1

Fi studju 1 il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ (Tabella 5). Id-differenza fil-kura bejn Symkevi (flimkien ma' ivacaftor) u placebo għall-punt aħħari primarju tal-bidla assoluta medja (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimġha 24 kienet ta' 4.0 punti percentwali (95% CI: 3.1, 4.8; $P < 0.0001$). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimġha. Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, il-kolonizzazzjoni b'*Pseudomonas*, l-użu fl-istess hin ta' mediċini għal CF skont l-istandard tal-kura, u r-reġjun ġeografiku. Ara Tabella 5 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 1)			
Analizi	Statistika	Placebo N=256	Symkevi flimkien ma' Ivacaftor N=248
Primarju			
ppFEV ₁ Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 60.4 (15.7)	247/248 59.6 (14.7)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.6 (-1.3, 0.0)	245/248 3.4 (2.7, 4.0)
Bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimġha 24 (punti percentwali)**	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur P	4.0 (3.1, 4.8) $P < 0.0001$ *	
Sekondarju Ewleni			
ppFEV ₁ Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 60.4 (15.7)	247/248 59.6 (14.7)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.5 (-1.7, 0.6)	245/248 6.3 (5.1, 7.4)
Bidla relattiva mil-linja bażi sa ġimġha 24 (%)**	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur P	6.8 (5.3, 8.3) $P < 0.0001$ *	
Aggravamenti pulmonari Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimġha 24	Numru ta' individwi b'avvenimenti (n)/N Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena [†])	88/256 122 (0.99)	62/248 78 (0.64)
	Proporzjon ta' rata (RR, <i>Rate ratio</i>) (95% CI) Valur P	0.65 (0.48, 0.88) $P = 0.0054$ *	
BMI Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 21.12 (2.88)	248/248 20.96 (2.95)

Tabella 5: Analizzjiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analizi (studju 1)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=256	Symkevi flimkien ma' Ivacaftor N=248
Bidla assoluta mil-linja bażi f' ġimġha 24 (kg/m ²)**	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	245/256 0.12 (0.03, 0.22)	237/248 0.18 (0.08, 0.28)
	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur P	0.06 (-0.08, 0.19) P=0.4127 [#]	
Punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 69.9 (16.6)	248/248 70.1 (16.8)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.1 (-1.6, 1.4)	246/248 5.0 (3.5, 6.5)
	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur P	5.1 (3.2, 7.0) P nominali < 0.0001 [±]	
ppFEV ₁ : volum espirotorju sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda waħda; SD: Devjazzjoni Standard; medja LS: medja tal-inqas kwadri ġeometriċi; CI: intervall ta' kunfidenza; BMI: indiċi tal-massa tal-ġisem; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrożi Ċistika-Rivedut ** Mudell tal-Effett Imħallat għal miżuri ripetuti bil-kura, viżta, interazzjoni ta' kura skont il-viżta, sess, grupp ta' età (<18, >=18-il sena) fl-iscreening, fil-valur fil-linja bażi, u fl-interazzjoni ta' valur skont il-viżta fil-linja bażi bħala effett fiss. *Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku. †Rata stmata ta' avvenimenti kull sena kkalkulata billi jittieħdu 48 ġimġha kull sena. #valur-P ma kienx statistikament sinifikanti. ±Valur-p nominali, ibbażat fuq il-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.			

Symkevi flimkien ma' ivacaftor kien assoċjat ma' rata aktar baxxa ta' avvenimenti kull sena ta' aggravamenti pulmonari li jeħtieġu kura fl-isptar jew terapija b'antibijotiċi IV (0.29) imqabbel mal-plaċebo (0.54). Il-proporzjon ta' rata kontra plaċebo kien 0.53 (95% CI: 0.34, 0.82; P nominali= 0.0042). L-aggravamenti pulmonari li kienu jeħtieġu terapija antibiotika ġol-vini kienu aktar baxxi fil-grupp ta' trattament meta mqabbel mal-plaċebo (RR: 0.53 [95% CI: 0.34, 0.82]; nominali P=0.0042). L-aggravamenti pulmonari li kienu jeħtieġu t-teħid l-isptar kienu simili bejn il-gruppi ta' trattament (RR: 0.78 [95% CI: 0.44, 1.36]; P=0.3801).

Il-BMI żdied fiż-żewġ gruppi ta' kura (Symkevi flimkien ma' ivacaftor: 0.18 kg/m², plaċebo 0.12 kg/m²). Id-differenza fil-kura ta' 0.06 kg/m² għal bidla medja fil-BMI mil-linja bażi sa ġimġha 24 (95% CI: -0.08, 0.19) ma kinitx statistikament sinifikanti (P=0.4127).

Għall-punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R (miżura ta' sintomi respiratorji rilevanti għal pazjenti b'CF inkluż soġhla, produzzjoni ta' sputum, u diffikultà fin-nifs) il-perċentwali ta' individwi b'żieda ta' mill-inqas 4 punti mil-linja bażi (differenza minima ta' importanza klinika) kien 51.1% għal Symkevi u 35.7% għal plaċebo f' ġimġha 24.

Studju 2

Mill-244 pazjent irregistrati fi studju 2, il-mutazzjonijiet indikati li ġejjin assoċjati ma' attività CFTR residwa kienu rrapprezentati: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, u 3849+10kbC→T.

Fi studju 2, il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ (Tabella 6). Id-differenza fil-kura bejn pazjenti kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u pazjenti kkurati bi placebo għall-punt aħhari primarju tal-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi tal-istudju sal-medja ta' ġimgħa 4 u ġimgħa 8 kienet ta' 6.8 punti perċentwali (95% CI: 5.7, 7.8; $P<0.0001$). Id-differenza fil-kura bejn pazjenti kkurati b'ivacaftor waħdu u dawk ikkurati bi placebo kienet ta' 4.7 punti perċentwali (95% CI: 3.7, 5.8; $P<0.0001$) u 2.1 punti perċentwali (95% CI: 1.2, 2.9) bejn pazjenti kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u dawk ikkurati b'ivacaftor waħdu. It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 8 ġimgħat. Titjib f'ppFEV₁ gie osservat irrispettivament mill-età, is-severità tal-marda, is-sess tal-persuna, il-klassi ta' mutazzjoni, il-kolonizzazzjoni b'*Pseudomonas*, l-użu fl-istess hin ta' mediċini għal CF skont l-istandard tal-kura, u r-reġjun ġeografiku. Ara Tabella 6 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 6: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 2)				
Analizi	Statistika	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi flimkien ma' Ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	161/161 62.2 (14.3)	156/156 62.1 (14.6)	161/161 62.1 (14.7)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (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)
Bidla assoluta mil- linja bażi tal- istudju sal-medja ta' ġimgħa 4 u ġimgħa 8 (punti perċentwali)**	Differenza fil-kura kontra medja LS tal-placebo (95% CI) valur <i>P</i>	MA MA	4.7 (3.7, 5.8) $P<0.0001^*$	6.8 (5.7, 7.8) $P<0.0001^*$
	Differenza fil-kura kontra medja LS ta' IVA (95% CI)	MA	MA	2.1 (1.2, 2.9)
Puntegġ ta' dominjju respiratorju CFQ-R Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	161/161 68.7 (18.3)	156/156 67.9 (16.9)	161/161 68.2 (17.5)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (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)
Bidla assoluta mil- linja bażi tal- istudju sal-medja ta' ġimgħa 4 u ġimgħa 8 (punti)**	Differenza fil-kura kontra medja LS tal-placebo (95% CI) valur <i>P</i>	MA MA	9.7 (7.2, 12.2) $P<0.0001^*$	11.1 (8.7, 13.6) $P<0.0001^*$
	Differenza fil-kura kontra medja LS ta' IVA (95% CI)	MA	MA	1.4 (-1.0, 3.9)
ppFEV ₁ : volum espiratorju sfurzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda waħda; SD: Devjazzjoni Standard; medja LS: medja tal-inqas kwadri ġeometriċi; CI: intervall ta' kunfidenza; MA: mhux applikabbli; IVA: ivacaftor; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika-Rivedut. **Mudell Lineari ta' Effetti Mhallta bil-kura, perjodu, u ppFEV ₁ fil-linja bażi tal-istudju bhala effetti fissi u sugġett bhala effett każwali. *Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.				

Analizi ta' sottogruppi ta' pazjenti b'funzjonament hażin server tal-pulmun (ppFEV₁ <40)

Studju 1 u studju 2 inkludew total ta' 39 pazjent ikkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor b'ppFEV₁ <40. Kien hemm 23 pazjent b'ppFEV₁ <40 fil-linja bażi li kienu qed jirċievu Symkevi u 24 pazjent li kienu qed jirċievu plaċebo fi studju 1. Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u dawk ikkurati bi plaċebo għal bidla assoluta f'ppFEV₁ sa ġimgħa 24 f'dan is-sottogrupp kienet ta' 3.5 punti perċentwali (95% CI: 1.0, 6.1). Kien hemm 16-il pazjent b'ppFEV₁ <40 fil-linja bażi li kienu qed jirċievu Symkevi, 13 kienu qed jirċievu ivacaftor u 15 kienu qed jirċievu plaċebo fi studju 2. Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u dawk ikkurati bi plaċebo għal bidla assoluta f'ppFEV₁ sal-medja ta' ġimgħa 4 u ġimgħa 8 kienet ta' 4.4 punti perċentwali (95% CI: 1.1, 7.8). Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'ivacaftor u dawk ikkurati bi plaċebo kienet ta' 4.4 punti perċentwali (95% CI: 0.9, 7.9).

Studju 3

Studju 3 kien studju open-label, rollover, multiċentriku ta' Fażi 3, ta' 96 ġimgħa, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti minn studji 1 (n=462) u 2 (n=227). L-effikaċja kienet għan sekondarju għall-istudju 3 u l-punti ahħarin tal-effikaċja ma għewx aġġustati għall-multipliċità.

Pazjenti li rċievu plaċebo kemm fi studju 1 kif ukoll fi studju 2 urew titjib f'ppFEV₁ meta kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 3 [Studju 1: bidla fil-grupp innifsu=2.1(95% CI: 0.8, 3.3) punti perċentwali, studju 2: bidla fil-grupp innifsu=4.1 (95% CI: 2.2, 6.0) punti perċentwali]. Pazjenti li rċievu Symkevi flimkien ma' ivacaftor fl-istudji oriġinali u komplew bil-kura, urew attenwazzjoni żgħira f'ppFEV₁ fl-istudju ta' estensjoni, iżda l-effett globali tal-kura kien għadu pożittiv sa 120 ġimgħa u sa 104 ġimgħat għal studju 1 u studju 2, rispettivament.

Kienu osservati tendenzi simili għall-puntegġ ta' dominju respiratorju CFQ-R, għar-rata ta' aggravament pulmonari u għall-BMI.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar

L-adolexxenti kienu inklużi flimkien mal-adulti fil-provi.

Pazjenti adolexxenti b'CF li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-ppFEV₁ kienet 3.5 (0.6) punti perċentwali fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, u -0.4 (0.6) punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo fi studju 1. Pazjenti li rċievu Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 1 u komplew fuq it-trattament, urew titjib sostnut f'ppFEV₁ sa 96 ġimgħa fi studju 3 [bidla fil-grupp innifsu=1.5 (1.6) punti perċentwali]. Pazjenti li fil-passat kienu kkurati bi plaċebo u li rċievu Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 3, urew żieda ta' 0.9 (1.7) punti perċentwali.

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-valur z tal-BMI kienet -0.01(0.05) kg/m² fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, u 0.00 (0.05) kg/m² fil-grupp tal-plaċebo fi studju 1. Fi studju 3, il-bidla fil-valur z tal-BMI fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor inżammet, u pazjenti li fil-passat għew ikkurati bi plaċebo wrew żieda ta' 0.12 (0.07) kg/m².

Pazjenti adolexxenti b'CF li kienu eterożigotiċi għall-mutazzjoni F508del u t-tieni mutazzjoni assoċjata ma' attività CFTR residwa

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi f'ppFEV₁ kienet 11.7 (1.2) punti perċentwali fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 7.6 (1.2) punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor, u -0.4 (1.2) punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo fi studju 2. Pazjenti li rċievu Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 2 u komplew fuq it-trattament, urew titjib sostnut f'ppFEV₁ sa 96 ġimgħa fi studju 3 [bidla

fil-grupp innifsu=16.9 (4.0) punti perċentwali]. Pazjenti li fil-passat kienu kkurati b'ivacaftor jew placebo u li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 3, urew żieda ta' 4.1 (4.5) punti perċentwali u 6.0 (3.5) punti perċentwali, rispettivament.

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-valur z tal-BMI kienet 0.24 (0.07) kg/m² fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 0.20 (0.07) kg/m² fil-grupp ta' ivacaftor, u 0.04 (0.07) kg/m² fil-grupp tal-placebo fi studju 2. Fi studju 3, il-bidla fil-valur z tal-BMI nżammet fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor (0.29 (0.22) kg/m², fil-grupp ta' ivacaftor 0.23 (0.27) kg/m², u fil-grupp tal-placebo 0.23 (0.19) kg/m²).

Pazjenti pedjatriċi li għandhom minn 6 sa <12-il sena

Studju 4

Studju 4 kien prova ta' Fażi 3, double-blind, li damet 8 ġimghat f'67 pazjent li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena (età medja ta' 8.6 snin) li ntgħażlu 4:1 b'mod każwali jew għall-grupp li rċieva Symkevi jew għal grupp ta' blinding. Il-grupp ta' Symkevi inkluda pazjenti li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* (F/F) (n=42) jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa (F/RF [*residual function* - funzjoni residwa]) (n=12). Il-gruppi ta' blinding kienu placebo jekk omozigotiċi F/F (n=10), jew ivacaftor jekk eterozigotiċi F/RF (n=3). Erbgħa u ħamsin pazjent irċievew jew tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg u ivacaftor 75 mg (pazjenti li kienu jiżnu < 40 kg fil-linja bażi) jew tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg u ivacaftor 150 mg (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 40 kg fil-linja bażi), bi 12-il siegħa bejniethom. Il-pazjenti li rċievew tezacaftor/ivacaftor kellhom ppFEV₁ ≥ 70% waqt l-iscreening [ppFEV₁ medju fil-linja bażi ta' 86.5% (medda: 57.9, 124.1%)], LCI_{2.5} fil-linja bażi ta' 9.56 (medda: 6.95, 15.52), u piż ta' ≥15 kg. Pazjenti b'funzjoni anormali tal-fwied jew tal-kliewi ġew esklużi mill-istudju. Indeboliment anormali tal-fwied kien definit bħala kwalunkwe tnejn jew aktar minn ≥ 3 x ULN AST, ALT, GGT, ALP; ≥ 2 x ULN bilirubina totali; jew ≥ 5 x ULN ALT jew AST. Funzjoni anormali tal-kliewi kienet definita bħala GFR ≤ 45 mL/min/1.73 m² ikkalkulata skont l-ekwazzjoni Counahan-Barratt.

Fi studju 4, il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-grupp f'LCI_{2.5} sa ġimgha 8. Tnaqqis f'LCI_{2.5} kien osservat f'ġimgha 2 u nżamm sa ġimgha 8. Ara Tabella 7 għal sommarju tal-punti aħharin primarji u sekondarji. Il-parametri tat-tkabbir, li kienu punti aħharin esploratorji, baqgħu stabbli wara 8 ġimghat ta' trattament b'Symkevi.

Tabella 7: L-effett ta' Symkevi fuq il-parametri tal-effikaċja (studju 4)		
Parametru	Medja fil-Linja Bażi (SD) N=54	Bidla assoluta sa ġimgha 8* Medja (95% CI) N=54
Punt aħhari primarju		
LCI _{2.5}	9.56 (2.06)	-0.51 (-0.74, -0.29) P <0.0001
Punti aħharin sekondarji u oħrajn ewlenin		
Puntegġi ta' dominju respiratorju CFQ-R (punti)	84.6 (11.4)	2.3 (-0.1, 4.6)
ppFEV ₁	86.5 (12.9)	2.8 (1.0, 4.6)
SD: devjazzjoni standard; CI: intervall ta' kunfidenza; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika-Rivedut; FEV ₁ : volum espiratorju sfurzat f'sekonda waħda		
* bidla fil-grupp innifsu		

F'analizijiet tas-sottogrupp f'pazjenti F/F u F/RF, il-bidla assoluta medja fil-grupp innifsu f'LCI_{2.5} kienet -0.39 (95% CI: -0.67, -0.10) u -0.92 (95% CI: -1.65, -0.20), rispettivament. Il-bidla medja fil-grupp innifsu fil-puntegġi ta' dominju respiratorju CFQ-R f'pazjenti F/F u F/RF kienet ta' 1.4 punti (95% CI: -1.9, 4.7) u 5.6 punti (95% CI: -2.8, 13.9), rispettivament.

Id-doża ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg u ivacaftor 150 mg ma gietx investigata fi provi klinici fi tfal li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena li jiżnu 30 sa < 40 kg.

Tfal li kellhom inqas minn 6 snin

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tezacaftor u ivacaftor hi simili bejn voluntiera adulti f'saħħithom u pazjenti b'CF. Wara dożaġġ darba kuljum ta' tezacaftor u dożaġġ darbtejn kuljum ta' ivacaftor f'pazjenti b'CF, il-konċentrazzjonijiet ta' tezacaftor u ivacaftor fil-plażma jilhqg l-istat fiss fi żmien 8 ijiem u fi żmien 3 sa 5 ijiem, rispettivament, wara l-bidu tal-kura. Fl-istat fiss, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni huwa madwar 2.3 għal tezacaftor u 3.0 għal ivacaftor. L-esponimenti għal tezacaftor (mogħti waħdu jew flimkien ma' ivacaftor) jiżdiedu b'manjiera bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża b'doži li jiżdiedu minn 10 mg għal 300 mg darba kuljum. Il-parametri farmakokinetiċi ewlenin għal tezacaftor u ivacaftor fl-istat fiss huma murija f'Tabella 8.

Tabella 8: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' tezacaftor u ivacaftor fl-istat fiss f'pazjenti b'CF				
	Mediċina	C_{max} (mcg/mL)	t_½ (sighat)	AUC_{0-24h} jew AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)*
Tezacaftor 100 mg darba kuljum/ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa	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} għal tezacaftor u AUC _{0-12h} għal ivacaftor				

Assorbiment

Wara doża waħda f'individwi f'saħħithom wara li kienu kielu, tezacaftor kien assorbit b'hin medjan (medda) għal konċentrazzjoni massima (t_{max}) ta' madwar 4 sighat (2 sa 6 sighat). Il-medjan (medda) tat-t_{max} ta' ivacaftor kien ta' madwar 6 sighat (3 sa 10 sighat) wara li wieħed ikun kiel. L-AUC ta' tezacaftor ma nbidilx meta mogħti ma' ikel li fih ix-xaħam meta mqabbel ma' kundizzjonijiet fl-istat sajjem. L-AUC ta' ivacaftor meta mogħti flimkien ma' tezacaftor żdied b'madwar 3 darbiet meta mogħti ma' ikel li fih ix-xaħam; għalhekk, Symkevi u ivacaftor għandhom jingħataw ma' ikel li fih ix-xaħam.

Distribuzzjoni

Tezacaftor jeħel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament mal-albumina. Ivacaftor jeħel b'madwar 99% mal-proteini tal-plażma, primarjament ma' alpha 1-acid glikoproteina u mal-albumina. Wara l-ġħoti orali ta' tezacaftor 100 mg darba kuljum flimkien ma' ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa f'pazjenti b'CF wara li kienu kielu, il-medja (±SD) għall-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' tezacaftor u ivacaftor kienet ta' 271 (157) L u 206 (82.9) L, rispettivament. La tezacaftor u lanqas ivacaftor ma jiġu diviżi b'mod preferenzjali f'ċelluli tad-demmi ħomor tal-bnedmin.

Bijotrasformazzjoni

Tezacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* tissuggerixxi li tezacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u CYP3A5. Wara l-ġħoti orali ta' doża waħda ta' 100 mg ¹⁴C-tezacaftor lil individwi rġiel f'saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ, u M5-TEZ kienu t-tliet metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' tezacaftor fil-bnedmin, u kkontribwew għal 15%, 31%, u 33% tar-radjuattività totali, rispettivament. Fl-istat fiss, għal kull wieħed mill-metaboliti, l-esponiment għal M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ huwa madwar 1.5 darbiet oġhla milli għal tezacaftor. M1-TEZ għandu potenzja simili

għal dik ta' tezacaftor u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa hafna inqas farmakoloġikament attiv minn tezacaftor jew M1-TEZ, u M5-TEZ mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metabolit li jiċċirkola minuri iehor, M3-TEZ, huwa ffurmat bil-glukuronidazzjoni diretta ta' tezacaftor.

Ivacaftor ukoll jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u CYP3A5. M1-IVA u M6-IVA huma ż-żewġ metaboliti magġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1-IVA għandu madwar wieħed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6-IVA mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv.

L-effett tal-ġenotip eterozigotiku ta' CYP3A4*22 fuq l-esponiment ta' tezacaftor u ivacaftor huwa konsistenti mal-effett tal-ġhoti flimkien ta' inibitur dgħajef ta' CYP3A4, li mhuwiex klinikament rilevanti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' tezacaftor u ivacaftor m'huma meqjusa neċessarji. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar pazjenti bil-ġenotip omozigotiku ta' CYP3A4*22.

Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti orali ta' tezacaftor 100 mg darba kuljum flimkien ma' ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa f'pazjenti b'CF wara li kienu kielu, il-medja (\pm SD) għal valuri ta' tneħħija apparenti ta' tezacaftor u ivacaftor kienet ta' 1.31 (0.41) u 15.7 (6.38) L/siegħa, rispettivament. Wara dożaġġ fl-istat fiss ta' tezacaftor flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti b'CF, il-half-lives terminali medji (SD) ta' tezacaftor u ivacaftor kienu ta' madwar 156 (52.7) u 9.3 (1.7) sigħat, rispettivament. Il-half-lives tal-eliminazzjoni medji (SD) għal M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ kienu simili għal dik tal-kompost oriġinarju. Il-half-lives tal-eliminazzjoni medji (SD) għal M1-IVA u M6-IVA kienu 11.3 (2.12) sigħat u 14.4 (6.14) sigħat, rispettivament.

Wara ġhoti orali ta' ¹⁴C-tezacaftor, il-maġġoranza tad-doża (72%) ġiet eliminata fl-ippurgar (mhux mibdula jew bħala l-metabolit M2-TEZ) u madwar 14% ġiet irkuprata fl-awrina (l-iżjed bħala l-metabolit M2-TEZ), li jirriżulta f'irkurpru globali medju ta' 86% sa 21 jum wara d-doża. Inqas minn 1% tad-doża mogħtija ġiet eliminata fl-awrina bħala tezacaftor mhux mibdul, li juri li l-eliminazzjoni mill-kliewi mhijiex il-passaġġ prinċipali tal-eliminazzjoni ta' tezacaftor fil-bnedmin.

Wara l-ġhoti orali ta' ivacaftor waħdu, il-maġġoranza ta' ivacaftor (87.8%) tiġi eliminata fl-ippurgar wara konverżjoni metabolika. Kien hemm tneħħija negligibbli ta' ivacaftor fl-awrina bħala mediċina mhux mibdula.

Indeboliment tal-fwied

Wara l-ġhoti ta' doži multipli ta' tezacaftor u ivacaftor għal 10 ijiem, individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9) kellhom żieda ta' madwar 36% fl-AUC u 10% żieda fil- C_{max} għal tezacaftor, u 50% żieda fl-AUC ta' ivacaftor meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom meta mqabbla mad-demografija. Abbaži ta' dawn ir-riżultati, kors modifikat ta' Symkevi huwa rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10 sa 15) fuq il-farmakokinetika ta' tezacaftor u ivacaftor ma ġiex studjat. Id-daqs taż-żieda fl-esponiment f'dawn il-pazjenti mhuwiex magħruf iżda hu mistenni li jkun oġhla minn dak osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Għalhekk, l-użu ta' Symkevi f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied mhuwiex irrakkomandat hlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

L-ebda aġġustament fid-doża mhu kkunsidrat li hu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied.

Indeboliment tal-kliewi

Tezacaftor waħdu jew flimkien ma' ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina ta' ≤ 30 mL/min) jew f'pazjenti b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'tezacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta'

tezacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (13.7% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina, b'0.79% bhala l-prodott medicinali mhux mibdul).

Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'ivacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (6.6% biss tar-radjuattività totali giet irkuprata fl-awrina).

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, dejta minn 147 pazjent fuq tezacaftor jew fuq tezacaftor flimkien ma' ivacaftor fi provi kliniċi ta' Fażi 2/3 indikat li indeboliment ħafif tal-kliewi (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari, stmata bil-metodu tal-modifika tad-dieta f' mard tal-kliewi, 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m²) ma affettwax it-tneħħija ta' tezacaftor b'mod sinifikanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat għal indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi. Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-ġhoti ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Sess tal-persuna

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tezacaftor u ivacaftor huma simili fl-irġiel u n-nisa.

Razza

Dejta PK limitata ħafna tindika esponiment komparabbli ma' tezacaftor f'pazjenti bojod (n=652) u pazjenti mhux bojod (n=8). Ir-razza ma kellha l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-PK ta' ivacaftor f'pazjenti bojod (n=379) u pazjenti mhux bojod (n=29) abbażi ta' analizi PK tal-popolazzjoni.

Anzjani

Provi kliniċi ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor ma inkludewx pazjenti ta' aktar minn 75 sena. Il-parametri farmakokinetiċi ta' tezacaftor flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti anzjani (65 sa 72 sena) huma komparabbli ma' dawk f'adulti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-parametri farmakokinetiċi ta' tezacaftor u ivacaftor huma pprezentati f'Tabella 9. Il-farmakokinetika ta' tezacaftor/ivacaftor fi tfal ta' taħt is-6 snin ma gietx studjata.

Tabella 9. Medja (SD) tal-esponiment għal tezacaftor u ivacaftor skont il-grupp tal-eżatt				
Grupp ta' eżatt	Doża	Tezacaftor Medja (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)	Ivacaftor Medja (SD) AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)	M1-TEZ Medja (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)
6 sa < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg qd/ IVA 75 mg q12h	58.9 (17.5)	7.1 (1.95)	126 (30.0)
6 sa < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	107 (30.1)	11.8 (3.89)	193 (45.8)
Adolexxenti	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	97.1 (35.8)	11.4 (5.5)	146 (35.7)
Adulti	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	85.9 (28.0)	11.4 (4.14)	126 (34.9)

*L-esponimenti fil-medda tal-piż ta' ≥ 30 kg sa < 40 kg huma tbassir idderivat mill-mudell PK tal-popolazzjoni.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tezacaftor

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. It-trasferiment mill-plaċenta ta' tezacaftor kien osservat f'firien tqal.

Ivacaftor

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

Ivacaftor kien assoċjat ma' tnaqqis żgħir fil-piżijiet tal-vexxikuli seminali, ma' tnaqqis fl-indiċi globali tal-fertilità u fin-numru ta' tqaliet f'nisa mgħammra ma' irġiel ittrattati u ma' tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' corpora lutea u siti ta' impjantazzjoni bi tnaqqis sussegwenti fid-daqs medju tal-boton u n-numru medju ta' embrijuni vijabbli f'kull boton f'nisa ttrattati. Il-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) għas-sejbiet tal-fertilità jipprovdli livell ta' esponiment ta' 5 darbiet aktar l-esponiment sistemiku għal ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta jingħata bħala tezacaftor/ivacaftor fil-bnedmin adulti fid-doża massima rakkomandata tal-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*).

Fl-istudju ta' qabel u wara t-twelid ivacaftor naqqas l-indiċijiet tas-sopravivenza u tat-treddiġh u kkawża tnaqqis fil-piżijiet tal-ġisem tal-frieh. In-NOAEL għall-vijabilità u l-iżvilupp fil-frieh jipprovdli livell ta' esponiment ta' madwar 4 darbiet aktar l-esponiment sistemiku ta' ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta jingħata bħala tezacaftor/ivacaftor fil-bnedmin adulti fil-MRHD. It-trasferiment mill-plaċenta ta' ivacaftor kien osservat f'firien u fniek tqal.

Sejbiet ta' katarretti ġew osservati f'firien ġuvenili li ngħataw doża minn jum 7 wara t-twelid sa Jum 35 fuq livelli ta' esponiment ta' ivacaftor 0.25 darbiet tal-MRHD (*maximum recommended human dose*) ibbażat fuq esponiment sistematiku għal ivacaftor u l-metaboliti tiegħu meta jingħata bħala tezacaftor/ivacaftor. Din is-sejba ma ġietx osservata f'feti miksuba minn firien nisa kkurati b'ivacaftor f'jiem 7 sa 17 tal-ġestazzjoni, fi frieh ta' firien esposti għal ivacaftor permezz ta' ingestjoni ta' ħalib sa jum 20 wara t-twelid, f'firien ta' età ta' 7 ġimgħat, u lanqas fi klieb ta' età ta' 3.5 sa 5 xhur kkurati b'ivacaftor. Ir-rilevanza potenzjali ta' dawn is-sejbiet fil-bnedmin mhijiex magħrufa.

Tezacaftor/ivacaftor

Studji dwar tossiċità minn dozi ripetuti kkombinati f'firien u klieb li jinvolvu l-għoti flimkien ta' tezacaftor u ivacaftor biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' tossiċitajiet addittivi u/jew sinerġistiċi, ma produċew l-ebda tossiċitajiet jew interazzjonijiet mhux mistennija.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Hypromellose acetate succinate
Sodium laurilsulfate (E487)
Hypromellose 2910 (E464)
Microcrystalline cellulose (E460(i))
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Kisja tar-rita tal-pillola (Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)

Kisja tar-rita tal-pillola (Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropyl cellulose (E463)
Titanium dioxide (E171)
Talc (E553b)
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

4 snin

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja li tikkonsisti minn PCTFE (polychlorotrifluoroethylene)/PVC (polyvinyl chloride) b'paper-backed foil lidding tal-aluminju.

Daqs ta' pakkett ta' 28 pillola (4 kards tal-folji ta' 7 pilloli kull waħda).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

EU/1/18/1306/001
EU/1/18/1306/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Ottubru 2018

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita
tezacaftor/ivacaftor

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

Kull pillola fiha 100 mg ta' tezacaftor u 150 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Iftaħ
Dahħal it-tab taħt biex tagħlaq

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/18/1306/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Symkevi 100/150

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita
tezacaftor/ivacaftor

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

Kull pillola fiha 100 mg ta' tezacaftor u 150 mg ta' ivacaftor.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

T T L E H Ġ S H

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/18/1306/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli
tezacaftor/ivacaftor

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
tezacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Iftaħ
Dahħal it-tab taħt biex tagħlaq

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/18/1306/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Symkevi 50/75

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
tezacaftor/ivacaftor

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

T T L E H Ġ S Ħ

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

EU/1/18/1306/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli
tezacaftor/ivacaftor

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita
Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita
tezacaftor/ivacaftor

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

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Symkevi u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Symkevi
3. Kif għandek tiegħu Symkevi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Symkevi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Symkevi u għalxiex jintuza

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

Symkevi jaħdem fuq proteina li tissejjaħ CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), li tkun bil-ħsara f'xi nies b'CF (li jkollhom mutazzjoni fil-gene CFTR). Ivacaftor jagħmel lill-proteina taħdem aħjar waqt li tezacaftor iżid l-ammont ta' proteina fil-wiċċ taċ-ċellula. Symkevi normalment jittiehed ma' ivacaftor, mediċina oħra.

Symkevi flimkien ma' ivacaftor huwa għall-kura fit-tul ta' pazjenti li għandhom 6 snin jew aktar li għandhom CF b'ċerti mutazzjonijiet ġenetiċi li jirriżultaw f'ammont u/jew funzjoni mnaqqsa tal-proteina CFTR.

Symkevi flimkien ma' ivacaftor jgħinek tiegħu n-nifs billi jtejjeb il-funzjonament tal-pulmun tiegħek. Tista' tinduna wkoll li m'intix timrad daqshekk frekwenti u/jew li hija eħfef li żżid il-piż.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Symkevi

Tihux Symkevi

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

Kellem lit-tabib tiegħek, mingħajr ma tiegħu l-pilloli, jekk dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-fwied, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.** It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek.
- It-tabib tiegħek se jagħmel xi **testijiet tad-demem biex jiċċekkja l-fwied tiegħek** qabel u waqt il-kura b'Symkevi, speċjalment jekk it-testijiet tad-demem tiegħek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Enzimi tal-fwied miżjuda fid-demem kienu osservati f'pazjenti b'CF li kienu qed jirċievu Symkevi.

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

- **It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-ġhajnejn** qabel u matul il-kura b'Symkevi. Lenti tal-ġhajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista sehhet f'xi tfal u adolexxenti li rċivew din il-kura.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.**
- **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura jekk irċivejt **trapjant ta' organu.**

Tfal taht is-6 snin

Symkevi m'għandux jintuza fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin. Mhux magħruf jekk Symkevi huwiex sigur u effettiv fit-tfal li jkollhom inqas minn 6 snin.

Mediċini oħra u Symkevi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiegħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Symkevi jew jagħmlu l-effetti sekondarji aktar probabbli. B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiegħu xi waħda minn dawn il-mediċini mnizzla hawn taht. It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża ta' waħda mill-mediċini jekk tiegħu kwalunkwe waħda minn dawn.

- **Mediċini antifungali** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet fungali). Dawn jinkludu ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole u fluconazole.
- **Mediċini antibijotiċi** (użati għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali). Dawn jinkludu telithromycin, clarithromycin, erythromycin, rifampicin u rifabutin.
- **Mediċini kontra l-konvulzjonijiet** (użati għall-kura ta' epilessija u puplesija epilettiċi jew aċċessjonijiet). Dawn jinkludu phenobarbital, carbamazepine u phenytoin.
- **Mediċini li ġejjin mill-hxejjex.** Dawn jinkludu St. John's wort (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressanti** (użati wara trapjant tal-organi). Dawn jinkludu ciclosporin, tacrolimus, sirolimus u everolimus.
- **Glycosides kardijaċi** (użati għall-kura ta' xi kundizzjonijiet tal-qalb). Dawn jinkludu digoxin.
- **Mediċini kontra l-koagulazzjoni tad-demem** (użati għall-prevenzjoni tal-emboli tad-demem). Dawn jinkludu warfarin.
- **Mediċini għad-dijabete.** Dawn jinkludu glimepiride u glipizide.

Symkevi ma' ikel u xorb

Evita ikel u xorb li fih il-grepjfrut waqt il-kura għax dawn jistgħu jżidu l-effetti sekondarji ta' Symkevi billi jżidu l-ammont ta' Symkevi f'ġismek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

- **Tqala:** Jista' jkun aħjar li tevita li tuża din il-medicina matul it-tqala. It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi x'inhu l-aħjar għalik u għat-tarbija tiegħek.
- **Treddigh:** Mhux magħruf jekk tezacaftor jew ivacaftor jgħaddux fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jikkunsidra l-benefiċċju tat-treddigh lit-tarbija tiegħek, u l-benefiċċju tat-terapija għalik sabiex jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx tieqaf tredda' jew twaqqaf it-terapija.

Sewqan u thaddim ta' magni

Symkevi jista' jisturdik. Jekk thossok stordut, issuqx, tużax roti jew magni ħlief jekk m'intix affettwat.

Symkevi fih is-sodium

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

3. Kif għandek tiehu Symkevi

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

Hemm qawwiet differenti ta' Symkevi għal gruppi differenti ta' età. Iċċekkja li ngħatajt id-doża t-tajba (hawn taht).

Symkevi normalment jittiehed ma' ivacaftor.

Età	Filghodu (pillola waħda)	Filghaxija (pillola waħda)
6 sa < 12-il sena li jiżnu < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 sa < 12-il sena li jiżnu ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12-il sena u aktar	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Ħalli madwar 12-il siegħa jgħaddu bejn pillola u oħra.

Hu l-pilloli kemm ta' Symkevi kif ukoll ta' ivacaftor ma' ikel li fih ix-xaħam. Ikel jew snacks li fihom ix-xaħam jinkludu ikel ippreparat bil-butir jew żjut jew ikel li jkun fih il-bajd. Ikel ieħor li fih ix-xaħam huwa:

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

Il-pilloli qegħdin għall-użu orali.

Ibla' l-pillola shiħa. Tomgħodx, tgħaffiġx u tkissirx il-pilloli qabel tiblagħhom.

Inti trid tkompli tuża l-medicini l-oħra kollha li tuża, ħlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf.

Jekk għandek problemi tal-fwied, jew moderati jew severi, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqqas id-doża tal-pilloli tiegħek, għax il-fwied tiegħek mhux se jipproċessa l-medicina malajr daqs is-soltu.

Jekk tiehu Symkevi aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir. Jekk ikun possibbli, qis li tiehu l-medicina u dan il-fuljett miegħek. Jista' jkollok effetti sekondarji, li jinkludu daww imsemmija f' sezzjoni 4 hawn taht.

Jekk tinsa tiehu Symkevi

- Jekk tinsa tiehu jew il-pillola Symkevi ta' filghodu jew il-pillola ivacaftor ta' filghaxija, u tiftakar fi **żmien 6 sigħat** tal-ħin skedat li suppost kellek tiehu l-pillola, hu l-pillola li tkun insejt tiehu minnufih.
- Jekk ikunu għaddew **aktar minn 6 sigħat**, tihux il-pillola li tkun insejt tiehu. Stenna u hu l-pillola li jkun jmiss fil-ħin tas-soltu.
- **M'għandekx tiehu** 2 pilloli biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Symkevi

It-tabib tiegħek se jgħidlek kemm għandek bżonn iddum tuża Symkevi. Hu importanti li tiehu din il-medicina regolari. Tagħmilx tibdil hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

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

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

Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji osservati b' Symkevi:

Komuni hafna

(jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Ugiġh ta' ras
- Riħ komuni

Komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Thossok imdardar (nawsja)
- Imnieher imblukkat (kongestjoni tas-sinus)
- Sturdament

Effetti sekondarji li ġew osservati b' ivacaftor:

Komuni hafna

- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni), li jinkludu wgiġh fil-griżmejn u kongestjoni nażali

- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Uġiġh fl-istonku (addominali)
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm
- Raxx
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus

Komuni

- Imnieher inixxi
- Uġiġh fil-widnejn, skonfort fil-widnejn
- Tisfir fil-widnejn
- Ħmura ġol-widnejn
- Disturb fin-naħa ta' ġewwa tal-widna (thossok stordut jew kollox idur bik)
- Kongestjoni tas-sinus
- Ħmura fil-grizmejn
- Massa fis-sider

Mhux komuni

(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- Kongestjoni fil-widnejn
- Infjammazzjoni tas-sider
- Tkabbir tas-sider fl-irġiel
- Tibdil jew uġiġh fil-beżżula

Effetti sekondarji oħra fit-tfal u l-adolexxenti

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Symkevi

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Symkevi

Is-sustanzi attivi huma tezacaftor u ivacaftor.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor pilloli miksija b'rita

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, sodium laurilsulfate (E487), hypromellose 2910 (E464), microcrystalline cellulose (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), u magnesium stearate (E470b).
- Kisja tar-ritra tal-pillola: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), talc (E553b).

Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 100 mg ta' tezacaftor u 150 mg ta' ivacaftor.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, sodium laurilsulfate (E487), hypromellose (E464), microcrystalline cellulose (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), u magnesium stearate (E470b).
- Kisja tar-rita tal-pillola: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), talc (E553b), u ossidu tal-ħadid isfar (E172).

Kif jidher Symkevi u l-kontenut tal-pakkett

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli bojod, b'forma ovali stampati b'“V50” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Symkevi 100 mg /150 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli sofor, b'forma ovali stampati b'“V100” fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Symkevi hu disponibbli fid-daqs tal-pakkett li ġej:

Daqs tal-pakkett ta' 28 pillola (4 kards tal-folji, kull waħda b'7 pilloli).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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