

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 50 mg de tezacaftor e 75 mg de ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido branco, em forma de cápsula, com a marcação “V50” num lado e liso no outro (dimensões: 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido amarelo, em forma de cápsula, com a marcação “V100” num lado e liso no outro (dimensões: 15,9 mm x 8,5 mm).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Symkevi é indicado num regime de associação com ivacaftor comprimidos para o tratamento de doentes com fibrose quística (FQ), com idade igual ou superior a 6 anos, que sejam homozigóticos para a mutação *F508del* ou que sejam heterozigóticos para a mutação *F508del* e que tenham uma das seguintes mutações no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A → G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G → A*, *3272-26A → G*, and *3849+10kbC → T*.

4.2 Posologia e modo de administração

Symkevi só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento da FQ. Se o genótipo do doente for desconhecido, deverá efetuar-se um método de genotipagem exato e validado para confirmar a presença de uma mutação indicada utilizando um ensaio de genotipagem.

Posologia

Os adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 6 anos devem receber doses de acordo com a Tabela 1.

Idade	De manhã (1 comprimido)	À noite (1 comprimido)
6 a < 12 anos com um peso < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos com um peso ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 anos	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

A dose da manhã e da noite devem ser tomadas com um intervalo de aproximadamente 12 horas, com alimentos que contêm gordura (ver Modo de administração).

Dose esquecida

Se tiverem decorrido 6 horas ou menos desde o esquecimento da toma da dose da manhã ou da noite, o doente deverá tomar a dose esquecida assim que possível e continuar com o esquema original.

Se tiverem decorrido mais de 6 horas desde o esquecimento da toma da dose da manhã ou da noite, o doente não deverá tomar a dose esquecida. A dose seguinte programada pode ser tomada à hora habitual.

Não se deve tomar mais de uma dose de qualquer um dos comprimidos ao mesmo tempo.

Utilização concomitante com inibidores da CYP3A

A dose de Symkevi e de ivacaftor deve ser ajustada quando coadministrada com inibidores moderados e fortes da CYP3A.

A dose deve ser reduzida de acordo com a tabela 2 (ver secções 4.4 e 4.5) quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A (*p. ex.*, fluconazol, eritromicina, verapamil) ou com inibidores fortes da CYP3A (*p. ex.*, cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina).

	Inibidores moderados da CYP3A	Inibidores fortes da CYP3A
6 a < 12 anos, < 30 kg	Alternar todas as manhãs: - um comprimido de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg uma vez por dia, no primeiro dia - um comprimido de ivacaftor 75 mg no dia seguinte. Continue a alternar os comprimidos todos os dias. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg duas vezes por semana com, aproximadamente, 3 a 4 dias de intervalo. Nenhuma dose à noite.
6 a < 12 anos, ≥ 30 kg	Alternar todas as manhãs: - um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia, no primeiro dia - um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte. Continue a alternar todos os dias. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg duas vezes por semana com, aproximadamente, 3 a 4 dias de intervalo. Nenhuma dose à noite.

Tabela 2: Recomendações posológicas para utilização concomitante com inibidores moderados ou fortes da CYP3A		
	Inibidores moderados da CYP3A	Inibidores fortes da CYP3A
Idade igual ou superior a 12 anos	Alternar todas as manhãs: - um comprimido de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia, no primeiro dia - um comprimido de ivacaftor 150 mg no dia seguinte. Continue a alternar todos os dias. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg duas vezes por semana com, aproximadamente, 3 a 4 dias de intervalo. Nenhuma dose à noite.

Populações especiais

Idosos

A segurança, eficácia e farmacocinética de Symkevi foram examinadas num número limitado de doentes idosos. Não é necessário qualquer ajuste posológico específico nesta população de doentes (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não se recomenda qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Ver a tabela 3 no que diz respeito ao ajuste posológico em doentes com compromisso hepático. Não existe qualquer experiência com a utilização de Symkevi em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh); por conseguinte, a sua utilização não é recomendada a menos que os benefícios superem os riscos. Nestes casos, Symkevi deve ser utilizado numa dose reduzida (ver secções 4.4 e 5.2). Não é necessário qualquer ajuste posológico de Symkevi em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh).

Tabela 3: Recomendações posológicas para utilização em doentes com compromisso hepático		
	Moderado (Classe B de Child-Pugh)	Grave (Classe C de Child-Pugh)
6 a < 12 anos, < 30 kg	Um comprimido de manhã de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg uma vez por dia. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg uma vez por dia ou com menor frequência. Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade. Nenhuma dose à noite.

Tabela 3: Recomendações posológicas para utilização em doentes com compromisso hepático		
	Moderado (Classe B de Child-Pugh)	Grave (Classe C de Child-Pugh)
6 anos a < 12 anos, ≥ 30 kg	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia ou com menor frequência. Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade. Nenhuma dose à noite.
Idade igual ou superior a 12 anos	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia. Nenhuma dose à noite.	Um comprimido de manhã de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg uma vez por dia ou com menor frequência. Os intervalos posológicos devem ser modificados de acordo com a resposta clínica e a tolerabilidade. Nenhuma dose à noite.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Symkevi em crianças com menos de 6 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver secções 4.8 e 5.1).

Modo de administração

Via oral. Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de serem engolidos, uma vez que não existem atualmente dados clínicos disponíveis para dar suporte a outros modos de administração.

Tanto os comprimidos de Symkevi como de ivacaftor devem ser tomados com alimentos que contêm gordura, tais como os alimentos recomendados nas normas orientadoras nutricionais padrão (ver secção 5.2).

Devem evitar-se os alimentos ou bebidas que contêm toranja durante o tratamento (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Symkevi não deve ser prescrito em doentes com FQ que sejam heterozigóticos para a mutação *F508del* e que têm uma segunda mutação *CFTR* não listada na secção 4.1.

Transaminases elevadas e lesão hepática

Foi notificada descompensação da função hepática, incluindo insuficiência hepática que levou a transplantação e morte, em doentes com FQ com cirrose preexistente e hipertensão portal, enquanto estavam a receber tratamento com outros regimes moduladores do *CFTR*. A utilização de TEZ/IVA em associação com IVA deve ser feita com precaução em doentes com doença hepática avançada e só se for previsto que os benefícios superem os riscos. No caso de se utilizar TEZ/IVA nestes doentes, estes deverão ser cuidadosamente monitorizados após o início do tratamento (ver secção 4.2, 4.8 e 5.2).

É frequente ocorrerem transaminases elevadas em doentes com FQ e as mesmas foram observadas em alguns doentes tratados com Symkevi em associação com o ivacaftor, assim como com o ivacaftor em monoterapia. Por conseguinte, recomendam-se testes da função hepática em todos os doentes antes de iniciarem o tratamento, de 3 em 3 meses durante o primeiro ano de tratamento, e anualmente daí em diante. Deve considerar-se uma monitorização mais frequente dos testes da função hepática nos doentes com antecedentes de transaminases elevadas. No caso de ocorrerem elevações significativas das transaminases (*p. ex.*, doentes com uma ALT ou AST >5 vezes o limite superior do valor normal (LSN), ou com uma ALT ou AST >3 x LSN com uma bilirrubina >2 x LSN), a posologia deve ser interrompida e devem monitorizar-se cuidadosamente as análises laboratoriais até a anomalia se resolver. Devem ter-se em consideração os benefícios e riscos de retomar o tratamento após a resolução da elevação das transaminases (ver secção 4.8).

Compromisso hepático

A utilização de Symkevi não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave a menos que os benefícios esperados superem os riscos (ver secções 4.2 e 5.2).

Compromisso renal

Recomenda-se precaução em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes após a transplantação de órgãos

Symkevi em associação com o ivacaftor não foi estudado em doentes com FQ que foram submetidos a transplantação de órgãos. Por conseguinte, não se recomenda a utilização em doentes transplantados. Ver secção 4.5 em relação às interações com ciclosporina ou tacrolimus.

Interações com medicamentos

Indutores da CYP3A

A exposição ao tezacaftor e ao ivacaftor poderá ficar reduzida com a utilização concomitante de indutores da CYP3A resultando, potencialmente, na redução da eficácia de Symkevi e do ivacaftor. Por conseguinte, não se recomenda a coadministração com indutores fortes da CYP3A (ver secção 4.5).

Inibidores da CYP3A

A dose de Symkevi e de ivacaftor deve ser ajustada quando utilizada concomitantemente com inibidores fortes ou moderados da CYP3A (ver secção 4.5 e tabelas 2 e 3 na secção 4.2).

População pediátrica

Cataratas

Foram notificados casos de opacidades não congénitas do cristalino sem impacto na visão, em doentes pediátricos tratados com regimes contendo ivacaftor. Embora em alguns casos tivessem estado presentes outros fatores de risco (tais como a utilização de corticosteroides e exposição a radiação), não se pode excluir um possível risco atribuível ao tratamento. Recomendam-se exames oftalmológicos no início do tratamento e no seguimento em doentes pediátricos que iniciem o tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor (ver secção 5.3).

Teor em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que afetam a farmacocinética de tezacaftor e de ivacaftor

Indutores da CYP3A

O tezacaftor e o ivacaftor são substratos da CYP3A (o ivacaftor é um substrato sensível da CYP3A). A utilização concomitante de indutores da CYP3A poderá resultar em exposições reduzidas e, por conseguinte, numa redução da eficácia de Symkevi e do ivacaftor. A coadministração do ivacaftor com rifampicina, um indutor forte da CYP3A, diminuiu significativamente a exposição ao ivacaftor [área sob a curva (AUC)] em 89%. É também de esperar que as exposições do tezacaftor possam diminuir de forma significativa durante a coadministração com indutores fortes da CYP3A; por conseguinte, não se recomenda a coadministração com indutores fortes da CYP3A.

Exemplos de indutores fortes da CYP3A incluem a rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*).

Inibidores da CYP3A

A coadministração com o itraconazol, um inibidor forte da CYP3A, aumentou a exposição ao tezacaftor (medida pela AUC) 4 vezes e aumentou a AUC do ivacaftor 15,6 vezes. A dose de Symkevi deve ser ajustada quando coadministrada com inibidores fortes da CYP3A (ver tabela 3 na secção 4.2).

Exemplos de inibidores fortes da CYP3A incluem o cetoconazol, itraconazol, posaconazol e voriconazol, a telitromicina e claritromicina.

O modelo farmacocinético fisiológico sugeriu que a coadministração com fluconazol, um inibidor moderado da CYP3A, poderá aumentar a exposição (AUC) do tezacaftor em, aproximadamente, 2 vezes. A coadministração com fluconazol aumentou a AUC do ivacaftor 3 vezes. A dose de Symkevi e de ivacaftor deve ser ajustada quando coadministrada com inibidores moderados da CYP3A (ver tabela 3 na secção 4.2).

Exemplos de inibidores moderados da CYP3A incluem o fluconazol, eritromicina e verapamil.

A coadministração com sumo de toranja, que contém um ou mais componentes que inibem a CYP3A de forma moderada, poderá aumentar a exposição ao ivacaftor e ao tezacaftor; por conseguinte, devem evitar-se alimentos e bebidas que contêm toranja durante o tratamento (ver secção 4.2).

Potencial do tezacaftor/ivacaftor para interagir com transportadores

Estudos *in vitro* demonstraram que o tezacaftor é um substrato para o transportador de captação OATP1B1 e para os transportadores de efluxo gp-P e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). O tezacaftor não é um substrato do OATP1B3. Não se prevê que a exposição ao tezacaftor seja afetada de forma significativa pelos inibidores concomitantes do OATP1B1, gp-P ou da BCRP devido à sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de serem excretados intactos. Contudo, a exposição ao M2-TEZ (um metabolito do tezacaftor) poderá ser aumentada pelos inibidores da gp-P. Por conseguinte, deve ter-se precaução ao utilizar inibidores da gp-P com Symkevi.

Estudos *in vitro* demonstraram que o ivacaftor não é um substrato de OATP1B1, OATP1B3, ou da gp-P. O ivacaftor e os seus metabolitos são substratos da BCRP *in vitro*. Dada a sua elevada permeabilidade intrínseca e baixa probabilidade de serem excretados intactos, não se prevê que a

coadministração de inibidores da BCRP altere a exposição do ivacaftor e do M1-IVA, não se prevendo também que quaisquer potenciais alterações nas exposições do M6-IVA sejam clinicamente relevantes.

Ciprofloxacina

A coadministração com ciprofloxacina não afetou a exposição ao ivacaftor ou ao tezacaftor. Não é necessário qualquer ajuste posológico ao coadministrar-se Symkevi com ciprofloxacina.

Medicamentos que são afetados pelo tezacaftor e ivacaftor

Substratos da CYP2C9

O ivacaftor poderá inibir a CYP2C9; por conseguinte, recomenda-se que se monitorize a razão normalizada internacional (INR) durante a coadministração de varfarina com Symkevi administrado em associação com o ivacaftor. Outros medicamentos nos quais a exposição poderá aumentar incluem a glimepirida e glipizida; estes medicamentos devem ser utilizados com precaução.

CYP3A, digoxina e outros substratos da gp-P

Substratos da CYP3A

A coadministração com midazolam (oral), um substrato sensível da CYP3A, não afetou a exposição ao midazolam. Não é necessário qualquer ajuste posológico dos substratos da CYP3A quando coadministrado com Symkevi em associação com o ivacaftor.

Digoxina e outros substratos da gp-P

A coadministração com digoxina, um substrato sensível da gp-P, aumentou a exposição à digoxina 1,3 vezes, o que é consistente com a inibição fraca da gp-P pelo ivacaftor. A administração de Symkevi em associação com o ivacaftor poderá aumentar a exposição sistêmica de medicamentos que são substratos sensíveis da gp-P, o que poderá aumentar ou prolongar o seu efeito terapêutico e reações adversas. Deve ter-se precaução e proceder-se a uma monitorização cuidadosa quando utilizados concomitantemente com digoxina ou com outros substratos da gp-P com um índice terapêutico estreito, tais como a ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus.

Contraceptivos hormonais

Symkevi em associação com o ivacaftor foi estudado com um contraceptivo oral à base de estrogénio/progesterona e verificou-se não ter qualquer efeito significativo nas exposições do contraceptivo hormonal. Não se prevê que Symkevi e ivacaftor modifiquem a eficácia dos contraceptivos hormonais.

Substratos do OATP1B1

Symkevi em associação com o ivacaftor foi estudado com a pitavastatina, um substrato do OATP1B1, não se tendo observado qualquer efeito clinicamente relevante sobre a exposição à pitavastatina (um aumento de 1,24 vezes superior da exposição com base na AUC). Não é necessário qualquer ajuste posológico dos substratos do OATP1B1 ao serem coadministrados com Symkevi.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tezacaftor ou ivacaftor em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização da terapêutica durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se tezacaftor, ivacaftor, ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Os dados de farmacocinética/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção do tezacaftor e do ivacaftor no leite de ratos fêmeas lactantes (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Tezacaftor

Não existem dados sobre o efeito do tezacaftor na fertilidade no ser humano. O tezacaftor não teve quaisquer efeitos na fertilidade e nos índices de desempenho reprodutivo em ratos machos e fêmeas com doses até 100 mg/kg/dia.

Ivacaftor

Não existem dados sobre o efeito do ivacaftor na fertilidade no ser humano. O ivacaftor teve um efeito na fertilidade em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Symkevi em associação com o ivacaftor sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificadas tonturas em doentes a receberem Symkevi em associação com o ivacaftor, assim como com o ivacaftor em monoterapia (ver secção 4.8). Os doentes que tenham tonturas devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas até os sintomas diminuírem.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor em estudos clínicos de fase 3 foram cefaleias (14% *versus* 11% com placebo) e nasofaringite (12% *versus* 10% com placebo).

Lista tabelada de reações adversas

A tabela 4 reflete as reações adversas observadas com Symkevi em associação com o ivacaftor e com o ivacaftor em monoterapia em estudos clínicos. As reações adversas estão listadas por classes de sistemas de órgãos do MedDRA e por frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas		
Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Reações adversas	Frequência
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite*	muito frequente
	Rinite	frequente
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias*, tonturas*	muito frequente
Afeções do ouvido e do labirinto	Dor de ouvidos, mal-estar do ouvido, acufenos, hiperemia da membrana do tímpano, anomalia vestibular	frequente
	Congestão do ouvido	pouco frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dor orofaríngea, congestão nasal	muito frequente
	Congestão sinusal*, eritema faríngeo	frequente
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia	muito frequente
	Náuseas*	frequente
Afeções hepatobiliares	Elevação das transaminases	muito frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea	muito frequente
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Massa na mama	frequente
	Inflamação da mama, ginecomastia, afeção do mamilo, dor no mamilo	pouco frequente
Exames complementares de diagnóstico	Bactérias na expetoração	muito frequente

*Reações adversas observadas durante os estudos clínicos com IVA/TEZ em associação com o ivacaftor.

Os dados de segurança de 1042 adultos e 130 crianças com idade entre 6 a menos de 12 anos, tratados com Symkevi em associação com ivacaftor durante 96 semanas adicionais, em dois estudos de continuidade (*rollover*) a longo prazo da segurança e eficácia (661-110 e 661-116 parte A, respetivamente), foram consistentes com os dados de segurança de estudos de fase 3 controlados com placebo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Elevação das transaminases

Durante os estudos de fase 3 controlados com placebo (até 24 semanas) em adultos, a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) >8, >5 ou >3 x LSN foi semelhante entre os doentes tratados com Symkevi e aqueles tratados com placebo; 0,2%; 1,0% e 3,4% nos doentes tratados com Symkevi e 0,4%; 1,0% e 3,4% em doentes tratados com placebo. Um doente (0,2%) a fazer terapêutica e dois doentes (0,4%) a fazerem placebo descontinuaram permanentemente o tratamento devido a transaminases elevadas. Não houve doentes tratados com Symkevi que tenham tido uma elevação das transaminases >3 x LSN associada a uma elevação da bilirrubina total >2 x LSN.

População pediátrica

A segurança de Symkevi em associação com o ivacaftor foi avaliada em 124 doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos. A dose de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg não foi investigada em ensaios clínicos em crianças com idade entre 6 a menos de 12 anos, com um peso de 30 a < 40 kg.

O perfil de segurança é de uma forma geral consistente entre crianças e adolescentes e é também consistente nos doentes adultos.

Durante o estudo aberto de fase 3, de 24 semanas, em doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos (estudo 661-113 parte B, n=70), a incidência de transaminases máximas (ALT ou AST) >8, >5 e >3 x LSN foi de 1,4%, 4,3% e 10,0%, respetivamente. Nenhum doente tratado com Symkevi teve uma elevação das transaminases >3 x LSN associada a uma elevação da bilirrubina total >2 x LSN ou descontinuou o tratamento com Symkevi devido a elevações das transaminases. Um doente interrompeu o tratamento devido a transaminases elevadas e retomou, subseqüentemente, o tratamento com Symkevi com sucesso (ver secção 4.4 para gestão das transaminases elevadas).

Outras populações especiais

O perfil de segurança de Symkevi em associação com o ivacaftor, incluindo acontecimentos respiratórios (*p. ex.*, desconforto no peito, dispnéia e respiração alterada), foi de uma forma geral semelhante em todos os subgrupos de doentes, incluindo a análise por idade, género e FEV₁ previsto em percentagem (ppFEV₁) inicial.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não se conhecem riscos devido à sobredosagem com Symkevi e não existe um antídoto específico em caso de sobredosagem. O tratamento de uma sobredosagem consiste em medidas gerais de suporte, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o aparelho respiratório; código ATC: R07AX31

Mecanismo de ação

O tezacaftor é um corretor seletivo da CFTR que se liga ao primeiro domínio transmembranar (MSD-1) de CFTR. O tezacaftor facilita o processamento celular, assim como o tráfico de formas normais ou mutantes múltiplas da CFTR (incluindo a F508del-CFTR) para aumentar a quantidade de proteína CFTR que chega à superfície celular, resultando num aumento do transporte de cloreto *in vitro*.

O ivacaftor é um potenciador da CFTR que potencia a probabilidade de abertura do canal (ou regulação) da CFTR na superfície celular para aumentar o transporte de cloreto. Para o ivacaftor poder funcionar, a proteína CFTR tem de estar presente na superfície celular. O ivacaftor pode potenciar a proteína CFTR trazida para a superfície celular pelo tezacaftor, levando a um aumento adicional do transporte de cloreto do que qualquer uma das substâncias individualmente. A associação é direcionada à proteína CFTR anormal ao aumentar a quantidade e função da CFTR na superfície celular e, subseqüentemente, ao aumentar a altura da superfície de líquido das vias respiratórias e a frequência de batimento ciliar *in vitro* em células do epitélio brônquico humano (HBE) de doentes com FQ, homozigóticos, com F508del. Desconhecem-se os mecanismos exatos pelos quais o tezacaftor melhora o processamento e tráfico celular de F508del-CFTR e o ivacaftor potencia a F508del-CFTR.

Efeitos farmacodinâmicos

Efeitos sobre o cloreto no suor

No estudo 661-106 (doentes homozigóticos para a mutação *F508del*), a diferença de tratamento entre Symkevi em associação com o ivacaftor e placebo na alteração absoluta média desde o valor inicial de cloreto no suor até à semana 24 foi de -10,1 mmol/l (IC 95%: -11,4; -8,8; *P* nominal<0,0001*).

No estudo 661-108 (doentes heterozigóticos para a mutação *F508del* e uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR), a diferença de tratamento na alteração média absoluta desde o valor inicial de cloreto no suor até à semana 8 foi de -9,5 mmol/l (IC 95%: -11,7; -7,3; *P* nominal<0,0001*) entre Symkevi em associação com o ivacaftor e placebo, e de -4,5 mmol/l (IC 95%: -6,7; -2,3; *P* nominal<0,0001*) entre o ivacaftor e o placebo.

No estudo 661-115 (doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos que eram homozigóticos ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR), a alteração absoluta média do cloreto no suor inerente ao tratamento, desde o valor inicial até à semana 8, foi de -12,3 mmol/l (IC 95%: -15,3; -9,3; *P* nominal <0,0001). Em análises de subgrupos, a alteração absoluta média foi de -12,9 mmol/l (IC 95%: -16,0; -9,9) para os doentes com F/F e para os doentes com F/RF a alteração absoluta média foi de -10,9 mmol/l (IC 95%: -20,8, -0,9).

*Valor de *P* nominal, com base no procedimento de teste hierárquico.

No estudo 661-116 parte A, os doentes (com 6 ou mais anos de idade) continuaram a partir dos estudos 661-113 parte B e 661-115. As alterações observadas do cloreto no suor no estudo 661-113 parte B e 661-115 mantiveram-se ao longo de 96 semanas de tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor. Na semana 96, a alteração absoluta média dos mínimos quadrados do cloreto no suor para os doentes do estudo 661-113 parte B em relação ao valor inicial original foi de -16,2 mmol/l (IC 95%: -21,9; -10,5) e de -13,8 mmol/l (IC 95%: -17,7; -9,9) para os doentes do estudo 661-115.

Avaliação do ECG

Nem o tezacaftor ou o ivacaftor prolongam o intervalo QTcF em indivíduos saudáveis com 3 vezes a dose terapêutica.

Eficácia e segurança clínicas

Demonstrou-se a eficácia de Symkevi em associação com ivacaftor 150 mg comprimidos em doentes adultos e adolescentes com FQ em dois estudos de fase 3, controlados, em dupla ocultação (estudo 661-106 e estudo 661-108), e num estudo de fase 3 de extensão, aberto (estudo 661-110).

O estudo 661-106 consistiu num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de 24 semanas. Foram aleatorizados um total de 504 doentes (aleatorização: 248 Symkevi em associação com ivacaftor, 256 placebo), com 12 ou mais anos de idade (idade média de 26,3 anos), que eram homozigóticos para a mutação *F508del* no gene *CFTR*. Os doentes tinham um volume expiratório forçado previsto em percentagem em um segundo (ppFEV₁) aquando do rastreio entre 40 a 90%. O ppFEV₁ médio no início do estudo era de 60,0% (intervalo: 27,8% a 96,2%).

O estudo 661-108 consistiu num estudo cruzado, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em 2 períodos, com 3 tratamentos, de 8 semanas. Foram aleatorizados um total de 244 doentes com 12 ou mais anos de idade (idade média de 34,8 anos) que eram heterozigóticos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR, e receberam sequências de tratamento que incluíram Symkevi em associação com o ivacaftor, ivacaftor e placebo. Os doentes tinham um ppFEV₁ aquando do rastreio entre 40 a 90%. O ppFEV₁ médio no início do estudo era de 62,3% (intervalo: 34,6% a 93,5%).

Os doentes nos estudos 661-106 e 661-108 continuaram a fazer as suas terapêuticas padrão de suporte para a FQ durante os estudos (*p. ex.*, broncodilatadores, antibióticos inalados, dornase alfa e solução salina hipertónica), e foram elegíveis para passar para um estudo de extensão aberto, de 96 semanas (estudo 661-110). Os doentes tinham um genótipo confirmado de uma mutação *CFTR* especificada no protocolo e um diagnóstico confirmado de FQ.

Os doentes com antecedentes de colonização com organismos associados a um declínio mais rápido do estado dos pulmões, tais como a *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ou o *Mycobacterium abscessus*, ou que tinham duas ou mais análises da função hepática alteradas aquando do rastreio (ALT, AST, FA, GGT ≥ 3 x LSN ou uma bilirrubina total ≥ 2 x LSN) ou uma AST ou ALT ≥ 5 x LSN, foram excluídos de ambos os estudos.

Estudo 661-106

No estudo 661-106, o tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppFEV₁ (tabela 5). A diferença de tratamento entre Symkevi (em associação com o ivacaftor) e o placebo para o parâmetro de avaliação primário da alteração absoluta média (IC 95%) do ppFEV₁ desde o valor inicial até à semana 24 foi de 4,0 pontos percentuais (IC 95%: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). A melhoria média do ppFEV₁ foi observada na primeira avaliação no dia 15 e manteve-se durante o período de tratamento de 24 semanas. Foram observadas melhorias do ppFEV₁ independentemente da idade, sexo, valor inicial do ppFEV₁, colonização com *Pseudomonas*, utilização concomitante de medicamentos para a FQ conforme o padrão de cuidados, e região geográfica. Ver tabela 5 para obter um resumo dos principais resultados primários e secundários.

Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 661-106)			
Análise	Estatística	Placebo N=256	Symkevi em associação com o ivacaftor N=248
Primária			
ppFEV ₁ Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Diferença de tratamento Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de P	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*	
Secundária			
ppFEV ₁ Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Diferença de tratamento Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de P	6,8 (5,3; 8,3) P<0,0001*	
Exacerbações pulmonares	Número de indivíduos com acontecimentos (n/N)	88/256	62/248
	Número de exacerbações pulmonares desde o início do estudo até à semana 24	Número de acontecimentos (taxa de acontecimentos por ano [†]) Razão da taxa (RR) (IC 95%) Valor de P	78 (0,64) 0,65 (0,48; 0,88) P=0,0054*
IMC Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Diferença de tratamento Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de P	0,06 (-0,08; 0,19) P=0,4127 [#]	
Pontuação do CFQ-R no domínio respiratório Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)

Tabela 5: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 661-106)			
Análise	Estatística	Placebo N=256	Symkevi em associação com o ivacaftor N=248
Alteração absoluta desde o início do estudo até à semana 24 (pontos)**	Diferença de tratamento Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de <i>P</i>	5,1 (3,2; 7,0) <i>P</i> nominal < 0,0001 [‡]	
<p>ppFEV₁: volume expiratório forçado previsto em percentagem em 1 segundo; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; CFQ-R: questionário revisto da fibrose quística.</p> <p>**Modelo de efeito misto para medidas repetidas com tratamento, consulta, interação tratamento por consulta, sexo, grupo etário (<18, ≥18 anos) no rastreio, valor no início do estudo e interação do valor no início do estudo por consulta como efeito fixo.</p> <p>*Indica significância estatística confirmada no procedimento de teste hierárquico.</p> <p>†Taxa de acontecimentos estimada por ano calculada usando 48 semanas por ano.</p> <p>#Valor de <i>P</i> não estatisticamente significativo.</p> <p>± Valor de <i>P</i> nominal, com base no procedimento de teste hierárquico.</p>			

Symkevi em associação com o ivacaftor foi associado a uma taxa de acontecimentos mais baixa por ano de exacerbações pulmonares graves com necessidade de hospitalização ou de terapêutica com antibióticos IV (0,29) em comparação com o placebo (0,54). A razão da taxa (*rate ratio*, RR) *versus* placebo foi de 0,53 (IC 95%: 0,34; 0,82; *P* nominal= 0,0042). As exacerbações pulmonares com necessidade de terapêutica com antibióticos IV foram mais baixas no grupo de tratamento em comparação com o placebo (RR: 0,53 [IC 95%: 0,34; 0,82]; *P* nominal=0,0042). As exacerbações pulmonares com necessidade de hospitalização foram similares entre os grupos de tratamento (RR: 0,78 [IC 95%: 0,44; 1,36]; *P*=0,3801).

O IMC aumentou em ambos os grupos de tratamento (Symkevi em associação com o ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). A diferença de tratamento de 0,06 kg/m² para a alteração média do IMC desde o valor inicial até à semana 24 (IC 95%: -0,08; 0,19) não foi estatisticamente significativa (*P*=0,4127).

Para a pontuação de CFQ-R no domínio respiratório (uma medida dos sintomas respiratórios relevantes para os doentes com FQ, incluindo tosse, produção de expectoração e dificuldade em respirar), a percentagem de indivíduos com um aumento de, pelo menos, 4 pontos desde o início do estudo (diferença mínima clinicamente importante) foi de 51,1% para Symkevi e de 35,7% para o placebo na semana 24.

Estudo 661-108

Dos 244 doentes incluídos no estudo 661-108, foram representadas as seguintes mutações indicadas associadas com atividade residual da CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T*.

No estudo 661-108, o tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor resultou numa melhoria estatisticamente significativa do ppFEV₁ (tabela 6). A diferença de tratamento entre doentes tratados com Symkevi em associação com o ivacaftor e em doentes tratados com placebo em relação ao parâmetro de avaliação primário de alteração absoluta média do ppFEV₁ no início do estudo com a média da semana 4 e semana 8 foi de 6,8 pontos percentuais (IC 95%: 5,7; 7,8; *P*<0,0001). A diferença de tratamento entre os doentes tratados com ivacaftor isoladamente e aqueles tratados com placebo foi de 4,7 pontos percentuais (IC 95%: 3,7; 5,8; *P*<0,0001) e de 2,1 pontos percentuais (IC 95%: 1,2; 2,9) entre os doentes tratados com Symkevi em associação com o ivacaftor e aqueles tratados com ivacaftor isoladamente. A melhoria média do ppFEV₁ foi observada na primeira

avaliação no dia 15 e manteve-se durante o período de tratamento de 8 semanas. Observaram-se melhorias no ppFEV₁ independentemente da idade, gravidade da doença, sexo, classe de mutações, colonização com *Pseudomonas*, utilização concomitante de medicamentos para a FQ conforme os cuidados padrão, e região geográfica. Ver tabela 6 para obter um resumo dos principais resultados primários e secundários.

Tabela 6: Análises primárias e secundárias chave da eficácia, conjunto de análise completo (estudo 661-108)				
Análise	Estatística	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi em associação com o ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 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)
	Diferença de tratamento versus placebo Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) <i>P</i> <0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>P</i> <0,0001*
	Diferença de tratamento versus IVA Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
CFQ-R no domínio respiratório Valor no início do estudo	n/N Média (DP)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Alteração dentro do grupo Média dos mínimos quadrados (IC 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)
	Diferença de tratamento versus placebo Média dos mínimos quadrados (IC 95%) Valor de <i>P</i>	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> <0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> <0,0001*
	Diferença de tratamento versus IVA Média dos mínimos quadrados (IC 95%)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV ₁ : volume expiratório forçado em 1 segundo previsto em percentagem; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; NA: não aplicável; IVA: ivacaftor; CFQ-R: questionário da fibrose quística - revisto. **Modelo de efeito misto linear com tratamento, período, valor no início do estudo do ppFEV ₁ como efeitos fixos e indivíduo como efeito aleatório. *Indica significância estatística confirmada no procedimento de teste hierárquico.				

Análise do subgrupo de doentes com alteração grave da função pulmonar (ppFEV₁ <40)

O estudo 661-106 e o estudo 661-108 incluíram um total de 39 doentes tratados com Symkevi em associação com o ivacaftor com um ppFEV₁ <40. Houve 23 doentes com um ppFEV₁ <40 no início do estudo, a receber Symkevi e 24 doentes a receber placebo no estudo 661-106. A diferença de tratamento média entre os doentes tratados com Symkevi e aqueles tratados com placebo, em termos da alteração absoluta do ppFEV₁ até à semana 24 neste subgrupo, foi de 3,5 pontos percentuais (IC 95%: 1,0; 6,1). Houve 16 doentes com um ppFEV₁ <40 no início do estudo a receber Symkevi, 13 doentes a receber ivacaftor e 15 a receber placebo no estudo 661-108. A diferença de tratamento média entre os doentes tratados com Symkevi e aqueles tratados com placebo para a alteração absoluta do ppFEV₁ até à média da semana 4 e semana 8 foi de 4,4 pontos percentuais (IC 95%: 1,1; 7,8). A diferença de tratamento média entre os doentes tratados com ivacaftor e aqueles tratados com placebo foi de 4,4 pontos percentuais (IC 95%: 0,9; 7,9).

Estudo 661-110

O estudo 661-110 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, de extensão, de 96 semanas para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com Symkevi em associação com o ivacaftor em doentes dos estudos 661-106 (n=462) e 661-108 (n=227). A eficácia era um objetivo secundário para o estudo 661-110 e os parâmetros de avaliação da eficácia não foram ajustados em termos de multiplicidade.

Os doentes que receberam placebo no estudo 661-106 e no estudo 661-108 demonstraram melhorias no ppFEV₁ quando tratados com Symkevi em associação com o ivacaftor no estudo 661-110 [estudo 661-106: alteração dentro do grupo = 2,1 (IC 95%: 0,8; 3,3) pontos percentuais, estudo 661-108: alteração dentro do grupo = 4,1 (IC 95%: 2,2; 6,0) pontos percentuais]. Os doentes que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor nos estudos originais e que continuaram com o tratamento, mostraram uma ligeira atenuação no efeito no ppFEV₁ no estudo de extensão, contudo, o efeito global do tratamento continuou a ser positivo até às 120 semanas e até às 104 semanas para o estudo 661-106 e estudo 661-108, respetivamente.

Foram observadas tendências semelhantes para a pontuação CFQ-R no domínio respiratório, taxa de exacerbação pulmonar e IMC.

População pediátrica

Adolescentes com 12 anos de idade ou mais

Os adolescentes foram incluídos nos ensaios juntamente com os adultos.

Doentes adolescentes com FO que eram homozigóticos para a mutação F508del no gene CFTR (estudo 661-106)

A alteração absoluta média (EP) do ppFEV₁ em relação ao valor no início do estudo foi de 3,5 (0,6) pontos percentuais no grupo do Symkevi em associação com o ivacaftor e de -0,4 (0,6) pontos percentuais no grupo do placebo no estudo 661-106. Os doentes que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor no estudo 661-106 e que continuaram com o tratamento mostraram melhorias do ppFEV₁ que se mantiveram até às 96 semanas no estudo 661-110 [alteração dentro do grupo = 1,5 (1,6) pontos percentuais]. Os doentes que tinham sido anteriormente tratados com placebo e que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor no estudo 661-110 apresentaram um aumento de 0,9 (1,7) pontos percentuais.

A alteração absoluta média (EP) no valor de z do IMC foi de -0,01(0,05) kg/m² no grupo do Symkevi em associação com o ivacaftor e de 0,00 (0,05) kg/m² no grupo do placebo no estudo 661-106. No estudo 661-110, a alteração no valor de z do IMC no grupo do Symkevi em associação com o

ivacaftor manteve-se e os doentes anteriormente tratados com placebo apresentaram um aumento de 0,12 (0,07) kg/m².

Doentes adolescentes com FO que eram heterozigóticos para a mutação F508del e com uma segunda mutação associada à atividade residual de CFTR (estudo 661-108)

A alteração absoluta média (EP) do ppFEV₁ em relação ao valor no início do estudo foi de 11,7 (1,2) pontos percentuais no grupo do Symkevi em associação com o ivacaftor, de 7,6 (1,2) pontos percentuais no grupo do ivacaftor e de -0,4 (1,2) pontos percentuais no grupo do placebo no estudo 661-108. Os doentes que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor no estudo 661-108 e que continuaram com o tratamento mostraram melhorias no ppFEV₁ que se mantiveram até às 96 semanas no estudo 661-110 [alteração dentro do grupo = 16,9 (4,0) pontos percentuais]. Os doentes que tinham sido anteriormente tratados com ivacaftor ou placebo e que receberam Symkevi em associação com o ivacaftor no estudo 661-110 apresentaram um aumento de 4,1 (4,5) pontos percentuais e de 6,0 (3,5) pontos percentuais, respetivamente.

A alteração absoluta média (EP) no valor de z do IMC foi de 0,24 (0,07) kg/m² no grupo do Symkevi em associação com o ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m² no grupo do ivacaftor e de 0,04 (0,07) kg/m² no grupo do placebo no estudo 661-108. No estudo 661-110, a alteração no valor de z do IMC manteve-se no grupo do Symkevi em associação com o ivacaftor (0,29 [0,22] kg/m², no grupo do ivacaftor 0,23 [0,27] kg/m² e no grupo do placebo 0,23 [0,19] kg/m²).

Doentes pediátricos com idade entre 6 a <12 anos

Estudo 661-115

O estudo 661-115 foi um ensaio de fase 3 em dupla ocultação, de 8 semanas, em 67 doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos (idade média de 8,6 anos) que foram aleatorizados numa razão de 4:1 para Symkevi ou para um grupo em ocultação. O grupo do Symkevi incluiu doentes que eram homozigóticos para a mutação *F508del* (F/F) (n=42) ou heterozigóticos para a mutação *F508del* e com uma segunda mutação associada à atividade residual da CFTR (F/RF) (n=12). Os grupos em ocultação eram o placebo se fossem homozigóticos F/F (n=10) ou o ivacaftor se fossem heterozigóticos F/RF (n=3). Cinquenta e quatro doentes receberam tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e ivacaftor 75 mg (doentes com um peso < 40 kg no início do estudo) ou tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg (doentes com um peso ≥ 40 kg no início do estudo), com um intervalo de 12 horas. Os doentes que estavam a receber tezacaftor/ivacaftor tinham um ppFEV₁ ≥ 70% [ppFEV₁ médio de 86,5% no início do estudo (intervalo: 57,9; 124,1%)] no rastreio, um LCI_{2.5} no início do estudo de 9,56 (intervalo: 6,95; 15,52) e um peso ≥ 15 kg. Os doentes com função hepática ou renal anormal foram excluídos do estudo. O compromisso hepático anormal foi definido como quaisquer duas ou mais AST, ALT, GGT, ALP ≥ 3 x LSN; bilirrubina total ≥ 2 x LSN; ou ALT ou AST ≥ 5 x LSN. A função renal anormal foi definida como uma TFG ≤ 45 ml/min/1,73 m² calculada pela equação de Counahan-Barratt.

No estudo 661-115, o tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor resultou numa redução estatisticamente significativa do LCI_{2.5} dentro do grupo, desde o início do estudo até à semana 8. Observou-se uma redução do LCI_{2.5} na semana 2 que se manteve-se até à semana 8. Ver tabela 7 para obter um resumo dos parâmetros de avaliação primário e secundários chave. Os parâmetros de crescimento, que eram parâmetros de avaliação finais exploratórios, permaneceram estáveis durante 8 semanas de tratamento com Symkevi.

Tabela 7: Efeito de Symkevi nos parâmetros da eficácia (estudo 661-115)		
Parâmetro	Valor inicial Média (DP) N=54	Alteração absoluta até à semana 8* Média (IC 95%) N=54
Parâmetro de avaliação primário		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P <0,0001
Parâmetros de avaliação secundários e outros parâmetros de avaliação chave		
Pontuações do CFQ-R domínio respiratório (pontos)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; CFQ-R: questionário da fibrose quística revisto; FEV ₁ : volume expiratório forçado em 1 segundo * alteração dentro do grupo		

Em análises de subgrupos em doentes F/F e F/RF, a alteração absoluta média do LCI_{2,5} dentro do grupo foi de -0,39 (IC 95%: -0,67; -0,10) e de -0,92 (IC 95%: -1,65; -0,20), respetivamente. A alteração média dentro do grupo para as pontuações do CFQ-R no domínio respiratório em doentes F/F e F/RF foi de 1,4 pontos (IC 95%: -1,9; 4,7) e de 5,6 pontos (IC 95%: -2,8; 13,9), respetivamente.

A dose de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg não foi investigada em ensaios clínicos em crianças com idade entre 6 a menos de 12 anos com um peso de 30 a < 40 kg.

Estudo 661-116 parte A

O estudo 661-116 parte A foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, de continuação, de 96 semanas para avaliar a segurança e a eficácia do tratamento a longo prazo com Symkevi em associação com o ivacaftor em doentes com 6 ou mais anos de idade. Os doentes no estudo 661-116 parte A continuaram a partir dos estudos 661-113 parte B (n=64) e 661-115 (n=66). O estudo 661-113 foi um estudo aberto, de fase 3 para avaliar a segurança e a eficácia de Symkevi em associação com o ivacaftor em doentes com idade entre 6 a menos de 12 anos. As estimativas médias dos mínimos quadrados para os doentes que continuaram do estudo 661-115 foram calculadas nos doentes que foram aleatorizados para o braço do tezacaftor/ivacaftor no estudo original (n=53). A eficácia era um objetivo secundário para a parte A do estudo.

As alterações observadas durante os estudos originais mantiveram-se ao longo de 96 semanas de tratamento com Symkevi em associação com o ivacaftor:

Na semana 96, a alteração absoluta média dos mínimos quadrados do LCI_{2,5} em relação ao valor inicial original para os doentes do estudo 661-115 foi de -0,95 (IC 95%: -1,38; -0,52).

A alteração absoluta média dos mínimos quadrados do CFQ-R RD em relação ao valor inicial original para os doentes do estudo 661-113 parte B foi de 6,0 pontos (IC 95%: 1,1; 10,8) e foi de 6,4 pontos (IC 95%: 3,5; 9,3) para os doentes do estudo 661-115.

A alteração absoluta média dos mínimos quadrados da pontuação z do IMC em relação ao valor inicial original para os doentes do estudo 661-113 parte B foi de -0,07 (DP: 0,61) e de 0,05 (DP: 0,52) para os doentes do estudo 661-115.

Crianças com menos de 6 anos de idade

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Symkevi em associação com o ivacaftor em um ou mais subgrupos da população pediátrica na fibrose quística. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do tezacaftor e do ivacaftor é semelhante entre voluntários adultos saudáveis e doentes com FQ. Após uma dose diária única de tezacaftor e duas doses diárias de ivacaftor em doentes com FQ, as concentrações plasmáticas do tezacaftor e do ivacaftor atingem o estado de equilíbrio no período de 8 dias e no período de 3 a 5 dias, respetivamente, após o início do tratamento. No estado de equilíbrio, a taxa de acumulação é de, aproximadamente, 2,3 para o tezacaftor e de 3,0 para o ivacaftor. As exposições do tezacaftor (administrado isoladamente ou em associação com o ivacaftor) aumentam de uma forma aproximadamente proporcional à dose, com aumentos de doses de 10 mg para 300 mg uma vez por dia. Os parâmetros principais de farmacocinética para o tezacaftor e para o ivacaftor no estado de equilíbrio estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros de farmacocinética médios (DP) para o tezacaftor e para o ivacaftor no estado de equilíbrio em doentes com FQ				
	Fármaco	C_{max} (µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} ou AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tezacaftor 100 mg uma vez por dia/ivacaftor 150 mg de 12 em 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} para o tezacaftor e AUC_{0-12h} para o ivacaftor

Absorção

Após uma dose única em indivíduos saudáveis no estado pós-prandial, o tezacaftor foi absorvido com um tempo mediano (intervalo) até à concentração máxima (t_{max}) de, aproximadamente, 4 horas (2 a 6 horas). A t_{max} mediana (intervalo) do ivacaftor foi de, aproximadamente, 6 horas (3 a 10 horas) no estado pós-prandial. A AUC do tezacaftor não se alterou quando administrado com alimentos contendo gordura em relação às condições em jejum. A AUC do ivacaftor, quando administrado em associação com o tezacaftor, aumentou aproximadamente 3 vezes quando administrado com alimentos contendo gordura; por conseguinte, Symkevi e ivacaftor devem ser administrados com alimentos que contêm gordura.

Distribuição

O tezacaftor liga-se às proteínas do plasma em aproximadamente 99%, primariamente à albumina. O ivacaftor liga-se às proteínas do plasma em aproximadamente 99%, primariamente à alfa 1-ácido glicoproteína e à albumina. Após a administração oral de tezacaftor 100 mg uma vez por dia, em associação com ivacaftor 150 mg, de 12 em 12 horas, em doentes com FQ no estado pós-prandial, a média (±DP) para o volume de distribuição aparente do tezacaftor e do ivacaftor foi de 271 (157) l e de 206 (82,9) l, respetivamente. Nem o tezacaftor nem o ivacaftor se distribuem preferencialmente nos eritrócitos humanos.

Biotransformação

O tezacaftor é metabolizado extensivamente no ser humano. Os dados *in vitro* sugerem que o tezacaftor é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e CYP3A5. Após a administração oral de uma dose única de 100 mg de ¹⁴C-tezacaftor a indivíduos saudáveis do sexo masculino, o M1-TEZ, M2-TEZ, e M5-TEZ foram os três principais metabolitos do tezacaftor em circulação no ser humano, contribuindo com 15%, 31% e 33% da radioatividade total, respetivamente. No estado de equilíbrio, para cada um dos metabolitos, a exposição ao M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ é, aproximadamente, 1,5 vezes mais elevada do que para o tezacaftor. O M1-TEZ tem uma potência semelhante à do tezacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. O M2-TEZ é muito menos ativo farmacologicamente do que o tezacaftor ou o M1-TEZ, e o M5-TEZ não é considerado farmacologicamente ativo. Outro metabolito menor em circulação, o M3-TEZ, é formado por glucoronidação direta do tezacaftor.

O ivacaftor é também metabolizado extensivamente no ser humano. Os dados *in vitro* e *in vivo* indicam que o ivacaftor é metabolizado primariamente pela CYP3A4 e CYP3A5. O M1-IVA e M6-IVA são os dois metabolitos principais do ivacaftor no ser humano. O M1-IVA tem aproximadamente um sexto da potência do ivacaftor e é considerado farmacologicamente ativo. O M6-IVA não é considerado farmacologicamente ativo.

O efeito do genótipo heterozigótico da CYP3A4*22 sobre a exposição ao tezacaftor e ao ivacaftor é consistente com o efeito da coadministração de um inibidor fraco da CYP3A4, o qual não é clinicamente relevante. Não se considera necessário um ajuste posológico do tezacaftor e do ivacaftor. Não existem dados disponíveis em relação aos doentes com genótipo homozigótico da CYP3A4*22.

Eliminação

Após a administração oral de tezacaftor 100 mg uma vez por dia, em associação com ivacaftor 150 mg de 12 em 12 horas, em doentes com FQ no estado pós-prandial, a média (\pm DP) para os valores da depuração aparente do tezacaftor e do ivacaftor foram de 1,31 (0,41) e de 15,7 (6,38) l/h, respetivamente. Após a administração de tezacaftor em associação com o ivacaftor no estado de equilíbrio, em FQ doentes, as semividas terminais médias (DP) do tezacaftor e do ivacaftor foram de, aproximadamente, 156 (52,7) e de 9,3 (1,7) horas, respetivamente. As semividas de eliminação médias (DP) para o M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ foram semelhantes às do composto original. As semividas de eliminação médias (DP) para o M1-IVA e M6-IVA foram de 11,3 (2,12) h e de 14,4 (6,14) h, respetivamente.

Após a administração oral de ¹⁴C-tezacaftor, a maioria da dose (72%) foi excretada nas fezes (inalterada ou na forma do metabolito M2-TEZ) e cerca de 14% foi recuperada na urina (na sua maioria na forma do metabolito M2-TEZ), resultando numa recuperação global média de 86% até aos 21 dias após a dose. Menos de 1% da dose administrada foi excretada na urina na forma de tezacaftor inalterado, demonstrando que a excreção por via renal não é a principal via de eliminação do tezacaftor no ser humano.

Após a administração oral de ivacaftor isoladamente, a maioria do ivacaftor (87,8%) é eliminado nas fezes após conversão metabólica. A excreção urinária do ivacaftor na forma de fármaco inalterado foi desprezível.

Compromisso hepático

Após doses múltiplas de tezacaftor e de ivacaftor durante 10 dias, os indivíduos com compromisso moderado da função hepática (classe B de Child-Pugh, pontuação 7 a 9) tiveram um aumento de aproximadamente 36% na AUC e um aumento de 10% na C_{max} para o tezacaftor, e um aumento de 50% na AUC do ivacaftor em comparação com indivíduos saudáveis com correspondência em termos de demografia. Com base nestes resultados, recomenda-se um regime modificado de Symkevi para os doentes com compromisso hepático moderado (ver tabela 2 na secção 4.2).

O impacto do compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh, pontuação 10 a 15) na farmacocinética do tezacaftor e do ivacaftor não foi estudada. Desconhece-se a amplitude do aumento da exposição nestes doentes, mas prevê-se que seja mais elevada do que a que é observada em doentes com compromisso hepático moderado. Por conseguinte, a utilização de Symkevi em doentes com compromisso hepático grave não é recomendada a menos que os benefícios superem os riscos (ver tabela 2 na secção 4.2).

Não se considera necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro.

Compromisso renal

O tezacaftor em monoterapia ou em associação com o ivacaftor não foi estudado em doentes com compromisso renal moderado ou grave (depuração da creatinina \leq 30 ml/min) ou em doentes com

doença renal em fase terminal. Num estudo de farmacocinética humano com tezacaftor isoladamente, houve uma eliminação mínima do tezacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas se recuperaram 13,7% da radioatividade total na urina, com 0,79% na forma de medicamento inalterado).

Num estudo de farmacocinética humano com ivacaftor isoladamente, houve uma eliminação mínima do ivacaftor e dos seus metabolitos na urina (apenas se recuperaram 6,6% da radioatividade total na urina).

Na análise de farmacocinética da população, os dados de 665 doentes a fazerem tezacaftor ou tezacaftor em associação com ivacaftor, em estudos clínicos de fase 2/3, indicaram que o compromisso renal ligeiro (N=147; taxa de filtração glomerular estimada [TFGe], calculada através da modificação do regime alimentar no método da doença renal, 60 a ≤ 89 ml/min/1,73 m²) e o compromisso renal moderado (N=7; TFGe, 30 a < 60 ml/min/1,73 m²) não afetou a depuração do tezacaftor de forma significativa. Não se recomenda qualquer ajuste posológico para o compromisso renal ligeiro ou moderado. Recomenda-se precaução ao administrar-se Symkevi em associação com o ivacaftor em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal em fase terminal.

Género

Os parâmetros farmacocinéticos do tezacaftor e do ivacaftor são iguais nos homens e nas mulheres.

Raça

Dados de PK muito limitados indicam haver uma exposição comparável à do tezacaftor em doentes de raça branca (n=652) e não branca (n=8). A raça não teve um efeito clinicamente significativo na PK do ivacaftor em doentes de raça branca (n=379) e não branca (n=29) com base na análise de PK da população.

Idosos

Os ensaios clínicos de Symkevi em associação com o ivacaftor não incluíram doentes com mais de 75 anos de idade. Os parâmetros de farmacocinética do tezacaftor em associação com o ivacaftor em doentes idosos (65 a 72 anos) são comparáveis aos que se observam em adultos jovens.

População pediátrica

Os parâmetros de farmacocinética do tezacaftor e do ivacaftor estão apresentados na tabela 9. A farmacocinética do tezacaftor/ivacaftor em crianças com menos de 6 anos de idade não foi investigada.

Faixa etária	Dose	Média (DP) de tezacaftor AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	Média (DP) de ivacaftor AUC_{0-12h} (µg·h/ml)	Média (DP) de M1-TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
6 a < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg qd/ IVA 75 mg q12h	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 a < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Adolescentes	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Adultos	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*As exposições no intervalo de peso ≥ 30 kg a < 40 kg são previsões derivadas do modelo de PK da população.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tezacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Observou-se transferência placentária do tezacaftor em ratos fêmea prenhas.

Ivacaftor

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

O ivacaftor foi associado a ligeiras diminuições dos pesos das vesículas seminais, a uma diminuição do índice global de fertilidade e do número de gravidezes em fêmeas copuladas com machos tratados e a reduções significativas no número de corpos lúteos e de locais de implantação, com reduções subsequentes no tamanho médio das ninhadas e no número médio de embriões viáveis por ninhada em fêmeas tratadas. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) em relação aos dados de fertilidade proporciona um nível de exposição, aproximadamente, 5 vezes a exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos quando administrado na forma de tezacaftor/ivacaftor em humanos adultos, com a dose máxima humana recomendada (MRHD).

No estudo pré- e pós-natal, o ivacaftor diminuiu os índices de sobrevivência e de aleitamento e causou uma redução nos pesos corporais das crias. O NOAEL em relação à viabilidade e ao crescimento da descendência proporciona um nível de exposição, aproximadamente, 4 vezes a exposição sistémica de ivacaftor e dos seus metabolitos quando administrado na forma de tezacaftor/ivacaftor em humanos adultos, com a MRHD. Observou-se transferência placentária do ivacaftor em ratos e coelhos fêmeas grávidas.

Observaram-se cataratas em ratos jovens aos quais foi administrada uma dose de ivacaftor desde o dia 7º ao 35º dia pós-parto, com níveis de exposição de ivacaftor 0,25 vezes a dose máxima recomendada no ser humano, com base na exposição sistémica do ivacaftor e dos seus metabolitos, quando administrados na forma de tezacaftor/ivacaftor). Esta observação não foi confirmada em fetos provenientes de ratos fêmea tratados com ivacaftor do 7º ao 17º dia de gestação, em crias de ratos expostas ao ivacaftor através da ingestão de leite até ao 20º dia pós-parto, em ratos com 7 semanas de idade, nem em cães com 3,5 a 5 meses de idade tratados com ivacaftor. A potencial relevância destas observações para a espécie humana é desconhecida

Tezacaftor/ivacaftor

Os estudos de toxicidade de dose repetida da associação em ratos e cães, com a coadministração de tezacaftor e de ivacaftor para avaliar o potencial para toxicidade aditiva e/ou sinérgica não demonstraram quaisquer toxicidades ou interações inesperadas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Acetato succinato de hipromelose
Laurilsulfato de sódio (E487)
Hipromelose 2910 (E464)
Celulose microcristalina (E460(i))
Croscarmellose sódica (E468)

Estearato de magnésio (E470b)

Revestimento do comprimido (Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película)

Hipromelose 2910 (E464)
Hidroxiopropil celulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)

Revestimento do comprimido (Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película)

Hipromelose 2910 (E464)
Hidroxiopropil celulose (E463)
Dióxido de titânio (E171)
Talco (E553b)
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película

4 anos

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister que consiste em PCTFE (policlorotrifluoroetileno)/PVC (cloreto de polivinilo) com uma tampa de folha de alumínio revestida a papel.

Embalagem de 28 comprimidos (4 carteiras blister, cada uma com 7 comprimidos).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 31 de outubro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película
tezacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Abrir
Inserir a aba abaixo para fechar

Pode começar a tomar Symkevi em qualquer dia da semana

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1306/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Symkevi 100/150

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA COM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película
tezacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

Pode começar a tomar Symkevi em qualquer dia da semana.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1306/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos
tezacaftor/ivacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
tezacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de tezacaftor e 75 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Abrir
Inserir a aba abaixo para fechar

Pode começar a tomar Symkevi em qualquer dia da semana.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1306/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Symkevi 50/75

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**CARTEIRA COM BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película
tezacaftor/ivacaftor

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de tezacaftor e 75 mg de ivacaftor.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

Tomar os comprimidos com alimentos que contêm gordura.

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

Pode começar a tomar Symkevi em qualquer dia da semana.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1306/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos
tezacaftor/ivacaftor

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vertex

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película tezacaftor/ivacaftor

- ▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Symkevi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Symkevi
3. Como tomar Symkevi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Symkevi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Symkevi e para que é utilizado

Symkevi contém duas substâncias ativas, tezacaftor e ivacaftor. O medicamento ajuda as células dos pulmões a funcionarem melhor em alguns doentes com fibrose quística (FQ). A FQ é uma afeção hereditária na qual os pulmões e o aparelho digestivo podem ficar bloqueados com um muco espesso e viscoso.

Symkevi atua sobre uma proteína chamada regulador da condutância transmembranar da fibrose quística (CFTR), a qual se encontra danificada em algumas pessoas com FQ (que têm uma mutação no gene CFTR). O ivacaftor faz com que a proteína funcione melhor, enquanto que o tezacaftor aumenta a quantidade de proteína na superfície celular. Symkevi é normalmente tomado com ivacaftor, outro medicamento.

Symkevi tomado com ivacaftor destina-se ao tratamento a longo prazo de doentes com 6 ou mais anos de idade que têm FQ, com certas mutações genéticas, que resultam numa redução da quantidade e/ou função da proteína CFTR.

Symkevi tomado com ivacaftor ajuda a sua respiração ao melhorar a sua função pulmonar. Também poderá notar que não adoecer com tanta frequência e/ou que é mais fácil ganhar peso.

2. O que precisa de saber antes de tomar Symkevi

Não tome Symkevi

- **se tem alergia** ao tezacaftor, ivacaftor, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Fale com o seu médico, sem tomar os comprimidos, se isto se aplicar a si.

Advertências e precauções

- **Fale com o seu médico se tiver problemas de fígado**, ou se já os tiver tido anteriormente. O seu médico poderá ter de ajustar a sua dose.
- O seu médico fará algumas **análises ao seu sangue para verificar o estado do seu fígado** antes e durante o tratamento com Symkevi, especialmente se as suas análises ao sangue mostraram uma elevação das enzimas do fígado no passado. Foram observados aumentos das enzimas do fígado no sangue em doentes com FQ que estavam a receber Symkevi.
- Foram observadas lesões no fígado e agravamento da função do fígado em doentes com doença grave do fígado que estavam a receber outros regimes moduladores do *CFTR*. O agravamento da função do fígado pode ser grave e poderá requerer um transplante de fígado.

Informe o seu médico imediatamente se tiver quaisquer sintomas de problemas de fígado. Estes estão listados na secção 4.

- **O seu médico poderá efetuar exames aos seus olhos** antes e durante o tratamento com Symkevi. Uma névoa no cristalino do olho (cataratas), sem qualquer efeito sobre a visão, ocorreu em algumas crianças e adolescentes a receberem este tratamento.
- **Fale com o seu médico se tiver problemas de rins**, ou se já os teve no passado.
- **Fale com o seu médico** antes de iniciar o tratamento se recebeu **um transplante de órgãos**.

Crianças com menos de 6 anos de idade

Symkevi não pode ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade. Desconhece-se se Symkevi é seguro e eficaz em crianças com menos de 6 anos de idade.

Outros medicamentos e Symkevi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos podem afetar o modo como Symkevi atua ou poderão aumentar a probabilidade de ter efeitos indesejáveis. Em particular, informe o seu médico se tomar qualquer um dos medicamentos listados abaixo. O seu médico poderá alterar a dose de um dos seus medicamentos se tomar qualquer um dos seguintes.

- **Medicamentos antifúngicos** (utilizados para o tratamento de infeções fúngicas). Estes incluem o cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol e fluconazol.
- **Medicamentos antibióticos** (utilizados para o tratamento de infeções bacterianas). Estes incluem a telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina e rifabutina.
- **Medicamentos anticonvulsivantes** (utilizados para o tratamento da epilepsia e de crises epiléticas ou ataques epiléticos). Estes incluem o fenobarbital, carbamazepina e fenitoína.
- **Medicamentos à base de plantas**. Estes incluem o hipericão (*Hypericum perforatum*).
- **Imunossupressores** (utilizados após o transplante de órgãos). Estes incluem a ciclosporina, tacrolímus, sirolímus e everolímus.
- **Glicosídeos cardíacos** (utilizados para o tratamento de algumas doenças cardíacas). Estes incluem a digoxina.
- **Medicamentos anticoagulantes** (utilizados para prevenir a formação de coágulos de sangue). Estes incluem a varfarina.
- **Medicamentos para a diabetes**. Estes incluem a glimepirida e glipizida.

Symkevi com alimentos e bebidas

Evite alimentos ou bebidas que contenham toranja durante o tratamento, pois estes poderão aumentar os efeitos indesejáveis de Symkevi, ao aumentar a quantidade de Symkevi no seu sangue.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- **Gravidez:** É preferível evitar utilizar este medicamento durante a gravidez. O seu médico irá a ajudá-la a decidir o que é melhor para si e para a sua criança.
- **Amamentação:** Desconhece-se se tezacaftor ou ivacaftor passam para o leite materno. O seu médico irá ter em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para si, de modo a ajudá-la a decidir se quer deixar de amamentar ou se quer parar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Symkevi pode fazer com que tenha tonturas. No caso de sentir tonturas, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize máquinas, a menos que não esteja afetado.

Symkevi contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Symkevi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Existem dosagens diferentes de Symkevi para grupos etários diferentes. Verifique se lhe foi dada a dose correta (abaixo).

Symkevi é geralmente tomado com ivacaftor.

Idade	De manhã (1 comprimido)	À noite (1 comprimido)
6 a < 12 anos com um peso < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 a < 12 anos com um peso ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
Idade igual ou superior a 12 anos	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Tome os comprimidos com um intervalo de cerca de 12 horas.

Tome os comprimidos de Symkevi e ivacaftor com alimentos que contêm gordura. As refeições ou lanches que contêm gordura incluem aqueles que são preparados com manteiga ou com óleos ou aqueles que contêm ovos. Outros alimentos que contêm gordura são:

- Queijo, leite gordo, produtos lácteos à base de leite gordo, iogurtes, chocolate
- Carnes, peixes gordos
- Pera abacate, húmus, produtos à base de soja (tofu)
- Frutos secos, barras ou bebidas nutritivas que contêm gordura

Os comprimidos são para utilização por via oral.

Engula o comprimido inteiro. Não mastigue, esmague ou parta os comprimidos antes de engolir.

Tem de continuar a utilizar todos os seus outros medicamentos, a menos que o seu médico lhe diga para parar.

Se tem problemas de fígado, tanto moderados como graves, o seu médico poderá ter de reduzir a dose dos seus comprimidos, uma vez que o seu fígado não conseguirá processar o medicamento com a rapidez habitual.

Se tomar mais Symkevi do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico para se aconselhar. Se possível, leve consigo o seu medicamento e este folheto. Poderá ter efeitos indesejáveis, incluindo aqueles mencionados na secção 4 abaixo.

Caso se tenha esquecido de tomar Symkevi

- No caso de se esquecer de tomar Symkevi de manhã ou o comprimido de ivacaftor à noite, e lembrar-se **no período de 6 horas** após a hora planeada em que deveria ter tomado o comprimido, tome o comprimido esquecido imediatamente.
- Se tiverem decorrido **mais de 6 horas**, não tome o comprimido esquecido. Espere e tome o seu comprimido seguinte à hora habitual.
- **Não** tome 2 comprimidos para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Symkevi

O seu médico informá-lo-á durante quanto tempo terá de continuar a tomar Symkevi. É importante tomar este medicamento regularmente. Não faça alterações a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Possíveis sinais de problemas de fígado

O aumento das enzimas do fígado no sangue são muito frequentes em doentes com FQ. Estes poderão ser um sinal de problemas de fígado:

- Dor ou desconforto na parte superior direita do estômago (zona abdominal)
- Amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos
- Perda de apetite
- Náuseas ou vómitos
- Urina escura

Informe o seu médico imediatamente se tiver qualquer um destes sintomas.

Efeitos indesejáveis observados com Symkevi:

Muito frequentes

(podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Dores de cabeça
- Constipação

Frequentes

(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Sentir-se enjoado (náuseas)
- Nariz tapado (congestão sinusal)
- Tonturas

Efeitos indesejáveis observados com o ivacaftor:

Muito frequentes

- Infecção do trato respiratório superior (constipação), incluindo dor de garganta e congestão nasal
- Dores de cabeça
- Tonturas
- Dor de estômago (abdominal)
- Diarreia
- Aumento das enzimas do fígado no sangue
- Erupção na pele
- Alterações no tipo de bactérias encontradas na expetoração

Frequentes

- Corrimento nasal
- Dor de ouvidos, desconforto nos ouvidos
- Zumbido nos ouvidos
- Vermelhidão dentro do ouvido
- Distúrbio do ouvido interno (sentir tonturas ou tudo a andar à roda)
- Congestão dos seios nasais
- Vermelhidão na garganta
- Massa na mama

Pouco frequentes

(podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Congestão nos ouvidos
- Inflamação da mama
- Aumento do volume da mama nos homens
- Dor ou alterações nos mamilos

Efeitos indesejáveis adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes são semelhantes aos que se observam nos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Symkevi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Symkevi

As substâncias ativas são o tezacaftor e o ivacaftor.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de tezacaftor e 75 mg de ivacaftor.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: acetato succinato de hipromelose, laurilsulfato de sódio (E487), hipromelose 2910 (E464), celulose microcristalina (E460(i)), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E470b).
- Revestimento do comprimido: hipromelose 2910 (E464), hidroxipropil celulose (E463), dióxido de titânio (E171), talco (E553b).

Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de tezacaftor e 150 mg de ivacaftor.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: acetato succinato de hipromelose, laurilsulfato de sódio (E487), hipromelose (E464), celulose microcristalina (E460(i)), croscarmelose sódica (E468) e estearato de magnésio (E470b).
- Revestimento do comprimido: hipromelose 2910 (E464), hidroxipropil celulose (E463), dióxido de titânio (E171), talco (E553b) e óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Symkevi e conteúdo da embalagem

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos com forma oval, com “V50” impresso num dos lados e liso do outro.

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos amarelos com forma oval, com “V100” impresso num dos lados e liso do outro.

Symkevi está disponível nas seguintes apresentações:

Embalagens de 28 comprimidos (4 carteiras com blister, cada uma com 7 comprimidos).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Reino Unido

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o tezacaftor / ivacaftor, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tem havido notificações muito graves de falência hepática, transplantação e morte em doentes com FQ e doença hepática avançada, enquanto estavam a receber os moduladores do CFTR ELX/TEZ/IVA (em associação com IVA) e LUM/IVA. Dada a natureza muito grave dos acontecimentos em questão, e apesar da ausência de dados específicos em relação ao TEZ/IVA, considera-se que esta informação deve ser refletida na informação do medicamento de Symkevi, de modo a alertar para o potencial para agravamento da função hepática, para que os doentes possam ser monitorizados e para que sejam adotadas medidas atempadamente para minimizar o risco de desfechos graves.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao tezacaftor / ivacaftor, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tezacaftor / ivacaftor se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.