

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor (tezacaftorum) 100 mg și ivacaftor (ivacaftorum) 150 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat de culoare galbenă, de formă capsulară, marcate cu „V100” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față (dimensiuni 15,9 mm x 8,5 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Symkevi este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC) cu vârsta de 12 ani și peste, care prezintă mutație *F508del* în stare homozigotă sau care prezintă mutație *F508del* în stare heterozigotă și au una dintre următoarele mutații ale genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* și *3849+10kbc→T*.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Symkevi trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul FC. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența unei mutații indicate folosind o analiză de genotipare.

#### Doze

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste*

*În cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate*

Doza recomandată este de un comprimat Symkevi (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg), administrat dimineața, și un comprimat ivacaftor 150 mg, administrat seara, la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic (vezi Mod de administrare).

#### *Doză omisă*

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză programată poate fi luată la ora obișnuită.

Nu trebuie să se administreze în același timp mai mult de o doză din fiecare comprimat.

#### *Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A*

Doza de Symkevi și ivacaftor trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A.

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină), doza trebuie ajustată conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

<b>Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A</b>				
	<b>Ziua 1</b>	<b>Ziua 2</b>	<b>Ziua 3</b>	<b>Ziua 4*</b>
<b>Doză de dimineață</b>				
Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg comprimat	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg comprimat	-	✓	-	✓
<b>Doză de seară</b>				
Ivacaftor 150 mg comprimat	-	-	-	-
*Se continuă administrarea dozelor cu tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg comprimate sau ivacaftor 150 mg comprimate în zile alternative.				

La administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie ajustată la un comprimat Symkevi de două ori pe săptămână, administrat la interval de aproximativ 3-4 zile. Doza de seară de ivacaftor nu trebuie administrată (vezi pct. 4.4 și 4.5).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Persoane vârstnice*

Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica Symkevi în asociere cu ivacaftor au fost evaluate la un număr limitat de pacienți vârstnici. Nu este necesară o ajustare specifică a dozei la această grupă de pacienți (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență când se administrează la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Insuficiență hepatică*

Pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, vezi Tabelul 2. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), nu există experiențe privind utilizarea Symkevi; prin urmare, administrarea acestuia nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. În astfel de cazuri, trebuie să se administreze o doză redusă de Symkevi (vezi pct. 4.4 și 5.2).

<b>Tabelul 2: Recomandări privind dozele pentru pacienții cu insuficiență hepatică</b>			
	<b>Ușoară (Child-Pugh clasa A)</b>	<b>Moderată (Child-Pugh clasa B)</b>	<b>Severă (Child-Pugh clasa C)</b>
<b>Dimineața</b>	Nicio ajustare a dozei	Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi	Doză inițială: Un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi. Intervalele de dozare trebuie să fie modificate în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate.
<b>Seara</b>	Nicio ajustare a dozei	Nicio doză de ivacaftor 150 mg	Nicio doză de ivacaftor 150 mg

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Symkevi la copii cu vârsta mai mică de 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 5.1).

### Mod de administrare

Administrare orală. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite.

Atât comprimatele Symkevi, cât și comprimatele de ivacaftor trebuie luate cu alimente cu conținut lipidic, cum sunt alimentele recomandate în ghidurile nutriționale standard (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut sau portocale de Sevilla (vezi pct. 4.5).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Symkevi în asociere cu ivacaftor nu trebuie să se prescrie la pacienții cu FC care sunt heterozigoți pentru mutația F508del și au o a doua mutație la nivelul genei CFTR care nu este listată la pct. 4.1.

### Efectul asupra testelor funcționale hepatice

Creșterea transaminazelor este frecventă la pacienții cu FC și a fost observată la unii pacienți tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, precum și cu ivacaftor în monoterapie. Prin urmare, evaluările transaminazelor (ALT sau AST) sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la intervale de 3 luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. În cazul pacienților cu antecedente de creșteri ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă. În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienți cu ALT sau AST >5 x limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST >3 x LSN cu bilirubină >2 x LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să se ia în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.8).

### Insuficiență hepatică

Administrarea Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Insuficiență renală

Se recomandă prudență când se administrează Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

### Pacienți după un transplant de organ

Nu s-a studiat administrarea Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată. Vezi pct. 4.5 pentru interacțiunile cu ciclosporină sau tacrolimus.

### Interacțiuni cu medicamente

#### *Inductori ai CYP3A*

Expunerea la tezacaftor și ivacaftor poate fi redusă prin administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A, ducând la o potențială scădere a eficacității Symkevi și ivacaftorului. Prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Doza de Symkevi și ivacaftor trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5 și Tabelul 1 de la pct. 4.2).

### Cataractă

Cazuri de opacifiere non-congenitală a cristalinului fără afectare a vederii au fost raportate la pacienți copii și adolescenți tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, precum și cu ivacaftor în monoterapie. Cu toate că în unele cazuri au fost prezenți și alți factori de risc (cum sunt utilizarea de corticosteroizi și expunerea la radiații), un posibil risc care poate fi atribuit tratamentului nu poate fi exclus. Se recomandă examene oftalmologice inițiale și de urmărire la pacienții copii și adolescenți care încep tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor (vezi pct. 5.3).

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Medicamente care afectează farmacocinetica tezacaftorului și ivacaftorului

#### *Inductori ai CYP3A*

Tezacaftorul și ivacaftorul sunt substraturi ale CYP3A (ivacaftorul este un substrat sensibil al CYP3A). Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A poate avea ca rezultat expuneri reduse, reducând astfel eficacitatea Symkevi și ivacaftorului. Administrarea concomitentă a ivacaftorului cu rifampicina, un inductor puternic al CYP3A, a scăzut expunerea la ivacaftor [aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC)] cu 89%. Se preconizează că și expunerile la tezacaftor scad semnificativ în timpul administrării concomitente cu inductori puternici ai CYP3A; prin urmare, administrarea concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A nu este recomandată.

Exemplele de inductori puternici ai CYP3A includ:

- rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*)

#### *Inhibitori ai CYP3A*

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut expunerea la tezacaftor (măsurată prin ASC) de 4 ori și a crescut ASC pentru ivacaftor de 15,6 ori. Doza de Symkevi trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ:

- ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol
- telitromicină și claritromicină

Modelele farmacocinetice fiziologice au sugerat că administrarea concomitentă cu fluconazol, un inhibitor moderat al CYP3A, poate crește expunerea la tezacaftor (ASC) de aproximativ 2 ori. Administrarea concomitentă cu fluconazol a crescut ASC pentru ivacaftor de 3 ori. Doza de Symkevi și ivacaftor trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (vezi Tabelul 1 de la pct. 4.2).

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ:

- fluconazol
- eritromicină

Administrarea concomitentă cu suc de grepfrut, care conține una sau mai multe componente cu acțiune inhibitoare moderată asupra CYP3A, poate crește expunerea la ivacaftor și tezacaftor; prin urmare, în timpul tratamentului trebuie evitat consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut sau portocale de Sevilla (vezi pct. 4.2).

#### *Potențialul tezacaftorului/ivacaftorului de a interacționa cu transportorii*

Studiile *in vitro* au arătat că tezacaftorul este un substrat pentru transportorul de absorbție, OATP1B1, și transportorii de eflux, glicoproteina P și proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP).

Tezacaftorul nu este un substrat al OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la tezacaftor să fie afectată semnificativ de inhibitorii administrați concomitent ai OATP1B1, gp P sau BCRP dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact. Cu toate acestea, expunerea la M2-TEZ (metabolitul tezacaftorului) poate fi crescută de inhibitorii gp P. Prin urmare, se recomandă prudență când inhibitorii gp P sunt administrați împreună cu Symkevi.

Studiile *in vitro* au arătat că ivacaftorul nu este un substrat al OATP1B1, OATP1B3 sau gp P. Ivacaftorul și metaboliții acestuia sunt substraturi ale BCRP *in vitro*. Datorită permeabilității intrinseci mari și probabilității mici de excreție în formă nemodificată, nu este de așteptat ca administrarea concomitentă a inhibitorilor BCRP să modifice expunerea la ivacaftor și M1-IVA, iar orice potențiale schimbări ale expunerilor la M6-IVA nu este de așteptat să fie relevante din punct de vedere clinic.

Symkevi poate inhiba OATP1B1 și crește expunerile la medicamentele care sunt substraturi ale OATP1B1. Trebuie exercitată prudență la utilizarea concomitentă cu substraturi ale OATP1B1.

#### *Ciprofloxacina*

Administrarea concomitentă de ciprofloxacina nu a afectat expunerea la ivacaftor sau tezacaftor. Nu este necesară ajustarea dozei la administrarea concomitentă a Symkevi cu ciprofloxacina.

#### Medicamente care sunt afectate de tezacaftor și ivacaftor

##### *Substraturi ale CYP2C9*

Ivacaftorul poate inhiba CYP2C9; prin urmare, se recomandă monitorizarea raportului internațional normalizat (INR) în timpul administrării concomitente de warfarină și Symkevi luat în asociere cu ivacaftor. Alte medicamente a căror expunere poate fi crescută includ glimepiridă și glipizidă; aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență.

##### *CYP3A, digoxină și alte substraturi ale gp P*

###### *Substraturi ale CYP3A*

Administrarea concomitentă cu midazolam (pe cale orală), un substrat sensibil al CYP3A, nu a afectat expunerea la midazolam. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de substraturi ale CYP3A la administrarea concomitentă cu Symkevi în asociere cu ivacaftor.

##### *Digoxină și alte substraturi ale gp P*

Administrarea concomitentă cu digoxină, un substrat sensibil al gp P, a crescut expunerea la digoxină de 1,3 ori, ceea ce confirmă efectul inhibitor slab al ivacaftorului asupra gp P. Administrarea de Symkevi în asociere cu ivacaftor poate crește expunerea sistemică la medicamentele care sunt substraturi sensibile ale gp P, ceea ce poate determina creșterea sau prelungirea efectelor terapeutice și reacțiilor adverse ale acestora. La utilizarea concomitentă cu digoxină sau alte substraturi ale gp P care au un indice terapeutic îngust, cum sunt ciclosporină, everolimus, sirolimus și tacrolimus, trebuie să se acționeze cu prudență și să se asigure monitorizarea adecvată.

##### *Contraceptive hormonale*

Symkevi în asociere cu ivacaftor a fost studiat împreună cu un contraceptiv oral pe bază de estrogen/progesteron și s-a constatat că nu prezintă un efect semnificativ asupra expunerii la contraceptivul hormonal. Nu se anticipează ca Symkevi și ivacaftorul să modifice eficacitatea contraceptivelor hormonale.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea tezacaftorului sau ivacaftorului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinilor). Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tratamentului în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tezacaftorul, ivacaftorul sau metabolizii acestora se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția tezacaftorului și ivacaftorului în lapte la femele lactante de șobolan (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

### Fertilitatea

#### *Tezacaftor*

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul tezacaftorului asupra fertilității la om. Tezacaftorul nu are efecte asupra fertilității și indicilor de performanță reproductivă la femelele și masculii de șobolan la doze de până la 100 mg/kg și zi.

#### *Ivacaftor*

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul ivacaftorului asupra fertilității la om. Ivacaftorul a avut un efect asupra fertilității la șobolan (vezi pct. 5.3).

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Symkevi în asociere cu ivacaftor are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Amețeala a fost raportată la pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, precum și cu ivacaftor în monoterapie (vezi pct. 4.8). Pacienții care manifestă amețeală trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția simptomelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse manifestate de pacienții cu vârsta de 12 ani și peste cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în cadrul studiilor de fază 3, controlate cu placebo, grupate au fost cefaleea (14% față de 11% cu placebo) și rinofaringita (12% față de 10% cu placebo).

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse observate în cazul administrării de Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, pe baza datelor grupate provenite din trei studii clinice de fază 3, în regim dublu-orb și controlate cu placebo. Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate în studiile clinice la pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor</b>		
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Rinofaringită	foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	foarte frecvente
	Amețeală	frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Congestie sinusală	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	frecvente

<b>Tabelul 4: Reacții adverse la pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie</b>		
<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior, rinoфарingită	foarte frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețală	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală	foarte frecvente
	Congestie a sinusurilor, eritem faringian	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree	foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Formațiuni mamară	frecvente
	Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente

Datele de siguranță provenite de la o analiză intermediară privind siguranța, efectuată la 867 pacienți în cadrul unui studiu de tranziție care evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung (Studiul 3), inclusiv 326 pacienți cu  $\geq 48$  săptămâni de tratament cumulativ cu Symkevi administrat în asociere cu ivacaftor, au fost consecvente cu datele de siguranță obținute în cadrul studiilor de fază 3 controlate cu placebo.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### Anomalii de laborator

##### *Creșteri ale valorilor transaminazelor*

Pe parcursul studiilor de fază 3, controlate cu placebo (cu durata de până la 24 săptămâni), incidența valorilor maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste 3 ori mai mari decât LSN a fost similară la pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și la cei tratați cu placebo; de 0,2%, 1,0% și 3,4% la pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și, respectiv, de 0,4%, 1,0% și 3,4% la pacienții tratați cu placebo. Un pacient (0,2%) care lua tratamentul și doi pacienți (0,4%) care luau placebo au întrerupt definitiv administrarea din cauza creșterii transaminazelor. Niciunul dintre pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor nu a prezentat valori crescute ale transaminazelor de peste 3 ori mai mari decât LSN asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste 2 ori mai mari decât LSN.

#### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță este în general consecvent între pacienții adolescenți și pacienții adulți.

#### Alte grupe speciale de pacienți

Profilul de siguranță al Symkevi în asociere cu ivacaftor, inclusiv evenimentele respiratorii (de exemplu, disconfort toracic, dispnee și respirație anormală) a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, inclusiv analizând în funcție de vârstă, sex și valoarea inițială procentuală a FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>).



### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există riscuri cunoscute de supradozaj cu Symkevi și nu este disponibil un antidot specific în eventualitatea unui supradozaj. Tratamentul supradozajului constă în măsuri generale de susținere, incluzând monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul respirator; codul ATC: R07AX31

#### Mecanism de acțiune

Tezacaftorul este un corector selectiv al CFTR care se leagă de primul domeniu care acoperă membranele (MSD-1) al genei CFTR. Tezacaftorul facilitează procesarea celulară și transportul formelor normale sau cu mutații multiple ale CFTR (inclusiv mutația F508del a genei CFTR) pentru a crește cantitatea de proteină CFTR care ajunge pe suprafața celulelor, rezultând astfel într-un transport sporit al clorurii *in vitro*.

Ivacaftorul este un potențiator al CFTR care facilitează transportul sporit al clorurii prin creșterea probabilității de canal deschis (sau sincronizare) a proteinei CFTR la suprafața celulei. Pentru ca ivacaftorul să funcționeze, este necesar ca proteina CFTR să fie prezentă la suprafața celulei. Ivacaftorul poate potența proteina CFTR adusă pe suprafața celulei de tezacaftor, ducând la o sporire a transportului clorurii suplimentară față de cea asigurată de fiecare substanță activă în parte. Administrarea în asociere vizează proteina CFTR anormală prin creșterea cantității și funcționalității CFTR la suprafața celulelor și, ulterior, creșterea nivelului de lichid pe suprafața căilor respiratorii și frecvența bătailor ciliare *in vitro* la celulele epiteliale bronhice umane (HBE) provenite de la pacienți cu FC care sunt homozigoți pentru F508del. Mecanismele exacte prin care tezacaftorul îmbunătățește prelucrarea și traficul CFTR- F508del la nivel celular și prin care ivacaftorul potențează CFTR- F508del nu sunt cunoscute.

#### Efecte farmacodinamice

##### *Efecte asupra clorurii în transpirație*

În Studiul 1 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament între Symkevi în asociere cu ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în Săptămâna 24, a fost de -10,1 mmol/l (ÎI 95%: -11,4; -8,8; *p* nominal<0,0001\*).

În Studiul 2 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), diferența de tratament în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în Săptămâna 8 a clorurii în transpirație, a fost de -9,5 mmol/l (ÎI 95%: -11,7; -7,3; *p* nominal<0,0001\*) între Symkevi în asociere cu ivacaftor și placebo, și de -4,5 mmol/l (ÎI 95%: -6,7; -2,3; *p* nominal<0,0001\*) între ivacaftor și placebo.

\*Valoare *p* nominală, bazată pe procedura de testare ierarhică.

#### *Evaluarea ECG*

Nici tezacaftorul și nici ivacaftorul nu prelungesc intervalul QTcF la subiecții sănătoși la de 3 ori doza terapeutică.

### Eficacitate clinică

Eficacitatea Symkevi în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimat la pacienții cu FC a fost demonstrată în două studii de fază 3 controlate, în regim dublu-orb (Studiul 1 și Studiul 2) și într-un studiu de extensie fază 3, în regim deschis (Studiul 3).

Studiul 1 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni. În total, au fost randomizați 504 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 26,3 ani) care erau homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* (randomizare 1:1: 248 la Symkevi în asociere cu ivacaftor, 256 la placebo). Pacienții aveau o valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă (ppFEV<sub>1</sub>), la selecție, cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 60,0% (interval: între 27,8% și 96,2%).

Studiul 2 a fost un studiu de tranziție, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, cu 2 perioade și 3 tratamente și cu durata de 8 săptămâni. În total, au fost randomizați 244 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 34,8 ani) care erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea *CFTR* reziduală, administrându-li-se secvențe de tratament care au inclus Symkevi în asociere cu ivacaftor, ivacaftor și placebo. Pacienții aveau o valoare ppFEV<sub>1</sub>, la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV<sub>1</sub> medie la momentul inițial a fost de 62,3% (interval: între 34,6% și 93,5%).

Pacienții din Studiile 1 și 2 au continuat să ia terapiile lor considerate standardul de îngrijire pentru FC în timpul studiilor (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice inhalabile, dornază alfa și soluție salină hipertonică) și au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu de extensie în regim deschis cu durata de 96 săptămâni (Studiul 3). Pacienții aveau o mutație *CFTR* specificată în protocol confirmată prin genotipare și un diagnostic confirmat de FC.

Pacienții cu antecedente de colonizare cu organisme asociate cu o diminuare mai rapidă a statusului pulmonar, cum sunt *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus*, ori care au avut rezultate anormale la două sau mai multe analize ale funcției hepatice (ALT, AST, AP, GGT  $\geq 3$  x LSN sau bilirubină totală  $\geq 2$  x LSN) sau AST ori ALT  $\geq 5$  x LSN au fost excluși.

### ***Studiu la pacienții cu FC care erau homozigoți pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR (Studiul 1)***

În Studiul 1, tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> (Tabelul 5). Diferența de tratament între Symkevi (în asociere cu ivacaftor) și placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al modificării absolute medii (ÎI 95%) a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până în Săptămâna 24 a fost de 4,0 puncte procentuale (ÎI 95%: 3,1; 4,8;  $p < 0,0001$ ). Îmbunătățirea medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost observată la prima evaluare din Ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Îmbunătățirile ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV<sub>1</sub> la momentul inițial, colonizarea cu *Pseudomonas*, utilizarea concomitentă a medicațiilor standard de îngrijire pentru FC și regiune geografică. Vezi Tabelul 5 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (Studiul 1)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Symkevi în asociere cu ivacaftor N=248</b>
<b>Primară</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Valoarea inițială  Modificarea absolută medie de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (puncte procentuale)**	n/N Medie (AS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 95%)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	247/248 3,4 (2,7, 4,0)
	Diferența între tratamente Medie CMMP (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	4,0 (3,1; 4,8)  <i>P</i> <0,0001*	
<b>Secundare cheie</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Valoarea inițială  Modificarea relativă de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (%)**	n/N Medie (AS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 95%)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Diferența între tratamente Medie CMMP (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	6,8 (5,3; 8,3)  <i>P</i> <0,0001*	
Exacerbări pulmonare  Numărul de exacerbări pulmonare de la momentul inițial până în Săptămâna 24	Număr de subiecți cu evenimente (n)/N Număr de evenimente (rată estimată de evenimente pe an <sup>†</sup> )	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Rată de risc (RR) (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
IMC Valoarea inițială  Modificarea absolută a IMC în Săptămâna 24 (kg/m <sup>2</sup> )**	n/N Medie (AS)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 95%)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Diferența între tratamente Medie CMMP (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	0,06 (-0,08; 0,19)  <i>P</i> =0,4127 <sup>#</sup>	

<b>Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (Studiul 1)</b>			
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Symkevi în asociere cu ivacaftor N=248</b>
Scorul domeniului respirator CFQ-R Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎI 95%)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Modificarea absolută de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (puncte)**	Diferența între tratamente Medie CMMP (ÎI 95%) Valoarea <i>p</i>	5,1 (3,2; 7,0) <i>P</i> nominal<0,0001 <sup>±</sup>	

ppFEV<sub>1</sub>: valoare procentuală preconizată a volumul expirator forțat într-o secundă; AS: abaterea standard; Medie CMMP: media prin metoda celor mai mici pătrate; ÎI: interval de încredere; IMC: indice de masă corporală; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit.

\*Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică.

\*\*Model cu efecte mixte pentru măsurători repetate, cu tratamentul, vizita, interacțiunea tratament-vizită, sexul, grupa de vârstă (<18, >=18 ani) la selecție, valoarea inițială și interacțiunea valoare inițială-vizită ca efecte fixe.

†Rata de evenimente estimată pe an, calculată utilizând 48 săptămâni pe an.

#Valoare *p* nesemnificativă statistic.

±Valoare *p* nominală, bazată pe procedura de testare ierarhică.

Symkevi în asociere cu ivacaftor a fost corelat cu o rată de evenimente pe an mai scăzută în ceea ce privește exacerbările pulmonare care necesitau spitalizare sau tratament i.v. cu antibiotice (0,29), comparativ cu placebo (0,54). Rata de risc față de placebo a fost de 0,53 (ÎI 95%: 0,34; 0,82; valoare *P* nominală = 0,0042). Numărul de exacerbări pulmonare care au necesitat tratament i.v. cu antibiotice a fost mai mic în grupul de tratament comparativ cu placebo (RR; 0,53 [ÎI 95%: 0,34; 0,82]; valoarea *p* nominală=0,0042). Numărul de exacerbări pulmonare care au necesitat spitalizare a fost similar între grupurile de tratament (RR; 0,78 [ÎI 95%: 0,44; 1,36]; valoarea *p*=0,3801).

Valoarea IMC a crescut în ambele grupuri de tratament (Symkevi în asociere cu ivacaftor: 0,18 kg/m<sup>2</sup>, placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Diferența de tratament de 0,06 kg/m<sup>2</sup> pentru modificarea medie a IMC de la momentul inițial până în Săptămâna 24 (ÎI 95%: -0,08; 0,19) nu a fost semnificativă statistic (*P*=0,4127).

Pentru scorul domeniului respirator al CFQ-R (o măsurătoare a simptomelor respiratorii relevantă pentru pacienții cu FC, inclusiv tuse, producție de spută și dificultăți de respirație), procentajul de subiecți cu o creștere de cel puțin 4 puncte față de momentul inițial (diferența minimă importantă clinic) a fost de 51,1% pentru Symkevi și de 35,7% pentru placebo în Săptămâna 24.

#### **Studiu la pacienții cu FC care erau heterozigoți pentru mutația F508del și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (Studiul 2)**

Din 244 pacienți înrolați în Studiul 2, au fost prezente următoarele mutații indicate asociate cu activitatea CFTR reziduală: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G și 3849+10kbC→T*.

În Studiul 2, tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV<sub>1</sub> (Tabelul 6). Diferența de tratament între pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și pacienții tratați cu placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al modificării absolute medii a ppFEV<sub>1</sub> de la momentul inițial până la media dintre Săptămâna 4 și Săptămâna 8 a fost de 6,8 puncte procentuale (ÎI 95%: 5,7; 7,8; *p*<0,0001). Diferența de tratament între pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie și pacienții tratați cu placebo a fost de 4,7 puncte procentuale (ÎI 95%: 3,7; 5,8; *p*<0,0001) și de 2,1 puncte procentuale (ÎI 95%: 1,2; 2,9) între pacienții

tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie. Îmbunătățirea medie a ppFEV<sub>1</sub> a fost observată la prima evaluare din Ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 8 săptămâni. Îmbunătățirile ppFEV<sub>1</sub> au fost observate indiferent de vârstă, severitatea bolii, sex, clasa mutațiilor, colonizarea cu *Pseudomonas*, utilizarea concomitentă a medicațiilor standard de îngrijire pentru FC și regiune geografică. Vezi Tabelul 6 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

<b>Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (Studiul 2)</b>					
<b>Analiză</b>	<b>Statistică</b>	<b>Placebo N=161</b>	<b>Ivacaftor N=156</b>	<b>Symkevi în asociere cu ivacaftor N=161</b>	
ppFEV <sub>1</sub> Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 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)	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	Nu este cazul	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*	
Modificarea absolută medie de la momentul inițial până la media dintre Săptămâna 4 și Săptămâna 8 (puncte procentuale)**	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	Nu este cazul	Nu este cazul	2,1 (1,2; 2,9)	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	Nu este cazul	2,1 (1,2; 2,9)	
	Scorul domeniului respirator al CFQ-R Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 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)	
Modificarea absolută medie de la momentul inițial până la media dintre Săptămâna 4 și Săptămâna 8 (puncte)**	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	Nu este cazul	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea <i>p</i>	Nu este cazul	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	Nu este cazul	1,4 (-1,0; 3,9)	
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	Nu este cazul	1,4 (-1,0; 3,9)	
ppFEV <sub>1</sub> : valoare procentuală preconizată a volumul expirator forțat într-o secundă; AS: abaterea standard; Medie CMMP: media prin metoda celor mai mici pătrate; ÎÎ: interval de încredere; IVA: ivacaftor; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit;					
*Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică.					
**Model liniar cu efecte mixte, cu tratamentul, perioada și valoarea inițială a ppFEV <sub>1</sub> în cadrul studiului ca efecte fixe și subiectul ca efect aleatoriu.					

#### **Analiza subgrupeii de pacienți cu disfuncție pulmonară severă (ppFEV<sub>1</sub> <40)**

În Studiul 1 și Studiul 2 au fost incluși, în total, 39 pacienți tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor care aveau ppFEV<sub>1</sub> <40. În Studiul 1, 23 pacienți cu ppFEV<sub>1</sub> <40 la momentul inițial primeau Symkevi și 24 pacienți primeau placebo. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu Symkevi și cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV<sub>1</sub> până în Săptămâna 24 a fost de 3,5 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 1,0; 6,1). În Studiul 2, 16 pacienți cu

ppFEV<sub>1</sub> <40 la momentul inițial primeau Symkevi, 13 pacienți primeau ivacaftor și 15 pacienți primeau placebo. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu Symkevi și cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV<sub>1</sub> până la media dintre Săptămâna 4 și Săptămâna 8 a fost de 4,4 puncte procentuale (ÎI 95%: 1,1; 7,8). Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu ivacaftor și pacienții tratați cu placebo a fost de 4,4 puncte procentuale (ÎI 95%: 0,9; 7,9).

### ***Studiul de tranziție privind siguranța și eficacitatea pe termen lung (Studiul 3)***

Un studiu de tranziție de fază 3, multicentric, deschis, cu durata de 96 săptămâni și aflat în desfășurare pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu Symkevi în asociere cu ivacaftor se derulează la pacienții din Studiile 1 (n=459) și 2 (n=226). S-a derulat o **analiză intermediară** până în Săptămâna 24 pentru pacienții din Studiul 1 și până în Săptămâna 16 pentru pacienții din Studiul 2. Deoarece eficacitatea a fost un obiectiv secundar al Studiului 3, nu a existat ajustare pentru multiplicitate.

Pacienții cărora li s-a administrat placebo în ambele studii, Studiul 1 și Studiul 2, au arătat îmbunătățiri ale ppFEV<sub>1</sub> când au fost tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 3 [Studiul 1: modificare în cadrul grupului = 4,2 (0,5) puncte procentuale, Studiul 2: modificare în cadrul grupului = 4,9 (0,6) puncte procentuale]. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 1 și Studiul 2 și care au continuat tratamentul au arătat o menținere a îmbunătățirilor ppFEV<sub>1</sub> până la 48 săptămâni (Săptămâna 24 în Studiul 3) și, respectiv, până la 24 săptămâni (Săptămâna 16 în Studiul 3).

Au fost observate tendințe similare pentru scorul domeniului respirator al CFQ-R, rata de exacerbare pulmonară și IMC.

### ***Copii și adolescenți***

#### Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Adolescenții au fost incluși în studii alături de adulți.

#### ***Pacienți adolescenți cu FC care erau homozigoți pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR***

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 3,5 (0,6) puncte procentuale în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și de -0,4 (0,6) puncte procentuale în grupul tratat cu placebo în Studiul 1. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 1 și care au continuat tratamentul au prezentat o menținere a îmbunătățirilor ppFEV<sub>1</sub> până la 48 săptămâni [modificare în cadrul grupului = -0,8 (0,8) puncte procentuale de la momentul inițial al Studiului 3]. Pacienții tratați anterior cu placebo cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 3 au prezentat o creștere de 5,3 (0,7) puncte procentuale.

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a valorii z pentru IMC a fost de -0,01(0,05) kg/m<sup>2</sup> în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și de 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> în grupul tratat cu placebo în Studiul 1. În Studiul 3, modificarea valorii z pentru IMC în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor s-a menținut, iar pacienții tratați anterior cu placebo au prezentat o creștere de 0,10 (0,05) kg/m<sup>2</sup>.

#### ***Pacienți adolescenți cu FC care erau heterozigoți pentru mutația F508del și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală***

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a ppFEV<sub>1</sub> a fost de 11,7 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, de 7,6 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu ivacaftor și de -0,4 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu placebo în Studiul 2. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 2 și care au continuat tratamentul au prezentat o menținere a îmbunătățirilor ppFEV<sub>1</sub> până la 24 săptămâni [modificare în cadrul grupului = 0,7 (1,5) puncte procentuale de la momentul inițial al Studiului 3]. Pacienții tratați anterior cu ivacaftor și placebo cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în Studiul 3 au prezentat o creștere de 1,6 (1,6) puncte procentuale și respectiv 7,2 (1,2) puncte procentuale.

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a valorii z pentru IMC a fost de 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> în grupul tratat cu ivacaftor și de 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> în grupul tratat cu placebo în Studiul 2. În Studiul 3, modificarea valorii z pentru IMC în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor s-a menținut.

#### Copii cu vârsta mai mică de 12 ani

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Symkevi în asociere cu ivacaftor la copiii cu vârsta mai mică de 12 ani în fibroza chistică, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tezacaftorului și ivacaftorului a fost similară la voluntarii adulți sănătoși și pacienții cu FC. După administrarea o dată pe zi a tezacaftorului și de două ori pe zi a ivacaftorului la pacienții cu FC, concentrațiile plasmatice ale tezacaftorului și ivacaftorului au atins starea de echilibru în decurs de 8 zile și, respectiv, în decurs de 3-5 zile după începerea tratamentului. La starea de echilibru, rata de acumulare este de aproximativ 2,3 pentru tezacaftor și de 3,0 pentru ivacaftor. Expunerea la tezacaftor (administrat în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor) a crescut într-o manieră aproximativ proporțională cu doza, la creșteri ale dozelor de la 10 mg la 300 mg o dată pe zi. Parametrii farmacocinetici cheie pentru tezacaftor și ivacaftor la starea de echilibru sunt prezentați în Tabelul 7.

<b>Tabelul 7: Parametrii farmacocinetici medii (AS) pentru tezacaftor și ivacaftor la starea de echilibru la pacienții cu FC</b>				
	<b>Medicament</b>	<b>C<sub>max</sub> (μg/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (ore)</b>	<b>ASC<sub>0-24ore</sub> sau ASC<sub>0-12ore</sub> (μg·ore/ml)*</b>
<b>Tezacaftor 100 mg o dată pe zi/ivacaftor 150 mg la 12 ore</b>	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)
*ASC <sub>0-24ore</sub> pentru tezacaftor și ASC <sub>0-12ore</sub> pentru ivacaftor				

#### Absorbție

După o doză unică administrată subiecților sănătoși în condiții de consum prealabil de alimente, tezacaftorul a fost absorbit la concentrația maximă (t<sub>max</sub>) într-un timp median (interval) de aproximativ 4 ore (2 până la 6 ore). Valoarea mediană (intervalul) t<sub>max</sub> pentru ivacaftor a fost de aproximativ 6 ore (3 până la 10 ore) în condiții de consum prealabil de alimente. Valoarea ASC pentru tezacaftor nu s-a modificat când a fost administrat cu alimente cu conținut lipidic, comparativ cu administrarea pe nemâncate. Valoarea ASC pentru ivacaftor atunci când a fost administrat în asociere cu tezacaftor a crescut de aproximativ 3 ori la administrarea cu alimente cu conținut lipidic; prin urmare, Symkevi trebuie administrat cu alimente cu conținut lipidic.

#### Distribuție

Tezacaftorul este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de albumină. Ivacaftorul este legat în proporție de aproximativ 99% de proteinele plasmatice, în principal de alfa 1-acid glicoproteină și albumină. După administrarea unei doze orale de tezacaftor 100 mg o dată pe zi în asociere cu ivacaftor 150 mg la intervale de 12 ore, la pacienții cu FC, în condiții de consum prealabil de alimente, valoarea medie (±AS) a volumului aparent de distribuție al tezacaftorului și ivacaftorului a fost de 271 (157) l și, respectiv, 206 (82,9) l. Nici tezacaftorul, nici ivacaftorul nu se partiționează în mod preferențial în globulele sanguine la om.

#### Metabolizare

Tezacaftorul este metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* sugerează că tezacaftorul este metabolizat în principal de CYP3A4 și CYP3A5. După administrarea orală a unei doze unice de <sup>14</sup>C-tezacaftor 100 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost principalii trei metaboliți circulanți ai tezacaftorului la om, contribuind la radioactivitatea totală în proporție de 15%, 31% și, respectiv, 33%. În starea de echilibru, pentru fiecare dintre metaboliți,

expunerea la M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât pentru tezacafitor. M1-TEZ are o potență similară celei a tezacafitorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât tezacafitorului sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, este format prin glucuronoconjugarea directă a tezacafitorului.

Ivacaftorul este, de asemenea, metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* și *in vivo* indică faptul că ivacaftorul este metabolizat în principal de către CYP3A4 și CYP3A5. M1-IVA și M6-IVA sunt cei doi metaboliți principali ai ivacaftorului la om. M1-IVA posedă aproximativ o șesime din potența ivacaftorului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M6-IVA nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic.

Nu este cunoscut efectul activității potențial reduse a CYP3A4 la pacienții purtători de subtip CYP3A4\*22 asupra expunerii la tezacafitor și ivacaftor.

### Eliminare

După administrarea unei doze orale de tezacafitor 100 mg o dată pe zi în asociere cu ivacaftor 150 mg la intervale de 12 ore, la pacienții cu FC, în condiții de consum prealabil de alimente, valoarea medie ( $\pm$ AS) a clearance-ului aparent al tezacafitorului și ivacaftorului a fost de 1,31 (0,41) l și, respectiv, 15,7 (6,38) l. După dozarea la starea de echilibru a tezacafitorului în asociere cu ivacaftor la pacienții cu FC, timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare medii (AS) ai tezacafitorului și ivacaftorului au fost de aproximativ 156 (52,7) și, respectiv, 9,3 (1,7) ore. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare medii (AS) pentru M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost similari celor ai compusului principal. Timpii de înjumătățire plasmatică prin eliminare medii (AS) pentru M1-IVA și M6-IVA au fost de 11,3 (2,12) ore și, respectiv, 14,4 (6,14) ore.

După administrarea orală de <sup>14</sup>C-tezacafitor, cea mai mare parte a dozei (72%) a fost excretată în materii fecale (nemodificată sau sub forma metabolitului M2-TEZ) și aproximativ 14% a fost recuperată în urină (în mare parte sub forma metabolitului M2-TEZ), ducând la o recuperare globală medie de 86% până la 21 zile după doză. Mai puțin de 1% din doza administrată a fost excretată în urină sub formă de tezacafitor nemodificat, ceea ce arată că excreția renală nu este calea principală de eliminare a tezacafitorului la om.

După administrarea orală de ivacaftor în monoterapie, cea mai mare parte a ivacaftorului (87,8%) este eliminată prin materii fecale, în urma transformării metabolice. Excreția urinară a ivacaftorului sub formă de medicament nemodificat a fost neglijabilă.

### Insuficiență hepatică

După mai multe doze de tezacafitor și ivacaftor administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) au prezentat o creștere a ASC de aproximativ 36% și a C<sub>max</sub> de 10% pentru tezacafitor și o creștere a ASC de 50% pentru ivacaftor, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Pe baza acestor rezultate, se recomandă o schemă de administrare modificată pentru Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh clasa C, scor cuprins între 10 și 15) asupra farmacocineticii tezacafitorului și ivacaftorului nu a fost studiat. Amploarea creșterii expunerii la acești pacienți nu se cunoaște, dar se preconizează să fie mai mare decât cea observată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, administrarea Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Nu se consideră necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

### Insuficiență renală

Symkevi în asociere cu ivacaftor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei  $\leq$ 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiul terminal. Într-un



studiu farmacocinetic la om numai cu tezacaftor, s-a observat o eliminare minimă a tezacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 13,7% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină, 0,79% fiind medicament nemodificat).

Într-un studiu farmacocinetic la om numai cu ivacaftor, s-a observat o eliminare minimă a ivacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 6,6% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină).

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, datele de la 147 pacienți cărora li se administra tezacaftr sau tezacaftor în asociere cu ivacaftor în studiile clinice de fază 2/3 au indicat că insuficiența renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată de 60 până la  $\leq 89$  ml/min și  $1,73 \text{ m}^2$ , fiind estimată prin metoda modificării dietei în boala renală) nu a afectat în mod semnificativ clearance-ul tezacaftorului. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Se recomandă prudență când se administrează Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

### Sex

Parametrii farmacocinetici ai tezacaftorului și ivacaftorului au fost similari între bărbați și femei.

### Rasă

Datele FC foarte limitate au indicat o expunere comparabilă a tezacaftorului la pacienții albi (n=652) și non-albi (n=8). Rasa nu are un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii ivacaftorului la pacienții albi (n=379) și non-albi (n=29), pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

### Vârștici

Studiile clinice cu Symkevi în asociere cu ivacaftor nu au inclus pacienți cu vârsta peste 75 ani. Parametrii farmacocinetici ai tezacaftorului în asociere cu ivacaftor la pacienții vârstnici (între 65 și 72 ani) sunt comparabili cu cei de la adulții tineri.

### Copii și adolescenți

Așa cum se arată în Tabelul 8, parametrii farmacocinetici ai tezacaftorului și ivacaftorului la adolescenți (12-17 ani) sunt comparabili cu cei de la adulți, când se administrează în asociere. Farmacocinetica tezacaftorului/ivacaftorului la copiii cu vârsta sub 12 ani nu a fost investigată.

<b>Grupă de vârstă</b>	<b>Doză</b>	<b>Medie (AS) tezacaftor ASC<math>\tau</math>,ss (<math>\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}</math>)</b>	<b>Medie (AS) ivacaftor ASC<math>\tau</math>,ss (<math>\mu\text{g}\cdot\text{oră}/\text{ml}</math>)</b>
Adolescenți	TEZ 100 mg o dată pe zi/IVA 150 mg la 12 ore	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Adulți	TEZ 100 mg o dată pe zi/IVA 150 mg la 12 ore	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Tezacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al tezacaftorului.

### Ivacaftor

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea.

Ivacaftorul a fost asociat cu reduceri ușoare ale greutății veziculelor seminale, cu o reducere a indicelui global de fertilitate și a numărului de sarcini la femelele împerecheate cu masculi tratați și cu

reduceri semnificative ale numărului de corpi galbeni și de locuri de implantare, corelate cu reduceri ulterioare ale numărului mediu de pui și ale numărului mediu de embrioni viabili per ciclu gestațional la femelele tratate. Nivelul fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru datele de fertilitate oferă un nivel de expunere de 5 ori mai mare decât expunerea sistemică la ivacaftor și metaboliții acestuia în condițiile administrării ca tezacaftor/ivacaftor la oameni adulți, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu pre- și post-natal, ivacaftorul a redus indicii de supraviețuire și lactație și a cauzat reducerea greutatei corporale a puilor. NOAEL pentru viabilitatea și creșterea puilor oferă un nivel de expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât expunerea sistemică la ivacaftor și metaboliții acestuia în condițiile administrării ca tezacaftor/ivacaftor la oameni adulți, la DMRO. La femelele de șobolan gestante s-a observat transferul placentar al ivacaftorului.

S-au observat manifestări de cataractă la șobolanii tineri la care medicamentul a fost administrat din Ziua 7 până în Ziua 35 după naștere, la valori ale expunerii la ivacaftor de 0,25 ori mai mari față de DMRO, pe baza expunerii sistemice a ivacaftorului și metaboliților acestuia în cazul administrării drept tezacaftor/ivacaftor. Aceste manifestări nu s-au observat la feteșii ale căror mame au fost tratate cu ivacaftor în perioada de gestație din Ziua 7 până în Ziua 17, la puii de șobolan expuși prin ingestia de lapte până în Ziua 20 după naștere, la șobolanii cu vârsta de 7 săptămâni și nici la câinii cu vârsta cuprinsă între 3,5 și 5 luni tratați cu ivacaftor. Nu se cunoaște relevanța potențială a acestor aspecte la om.

#### Tezacaftor/ivacaftor

Studiile privind toxicitatea după doze repetate a asocierii, derulate la șobolani și câini și presupunând administrarea concomitentă de tezacaftor și ivacaftor pentru a evalua potențialul de toxicitate aditivă și/sau sinergică, nu au generat toxicități sau interacțiuni neașteptate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului

Hipromeloză acetat succinat  
Laurilsulfat de sodiu (E487)  
Hipromeloză (E464)  
Celuloză microcristalină (E460(i))  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)  
Hidroxipropilceluloză (E463)  
Dioxid de titan (E171)  
Talc (E553b)  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

30 luni

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister compus din PCTFE (policlorotrifluoroetilenă)/PVC (clorură de polivinil), acoperit cu o folie de hârtie pe strat de aluminiu.

Mărime de ambalaj de 28 comprimate (4 blistere cu 7 comprimate fiecare).

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1306/001

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 octombrie 2018

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Almac Pharma Services Ltd  
20 Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Marea Britanie

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate cu privire la siguranță**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Deschideți  
Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1306/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Symkevi 100 mg, 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR****BLISTER****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

7 comprimate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/18/1306/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**BLISTERE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Vertex

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate tezacaftor (tezacaftorum)/ivacaftor (ivacaftorum)

- ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Symkevi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Symkevi
3. Cum să luați Symkevi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Symkevi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Symkevi și pentru ce se utilizează**

Symkevi conține două substanțe active, tezacaftor și ivacaftor. Medicamentul ajută celulele plămânilor să funcționeze mai bine la unii pacienți cu fibroză chistică (FC). FC este o afecțiune moștenită în care plămânii și sistemul digestiv se pot înfunda cu un mucus gros și lipicios.

Symkevi acționează asupra unei proteine numite CFTR (sau *regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice*) care este deteriorată la unele persoane cu FC (care au o mutație a genei CFTR). Ivacaftorul face ca proteinele să funcționeze mai bine, în timp ce tezacaftorul crește cantitatea de proteină de pe suprafața celulelor. În mod normal, Symkevi este luat împreună cu ivacaftor, un alt medicament.

Symkevi luat împreună cu ivacaftor este un tratament de lungă durată pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste care au FC cu anumite mutații genetice care au ca rezultat reducerea cantității și/sau funcționalității proteinei CFTR.

Symkevi luat împreună cu ivacaftor vă ajută să respirați îmbunătățindu-vă funcționarea plămânilor. Veți observa, de asemenea, că nu vă îmbolnăviți la fel de des și/sau este mai ușor să luați în greutate.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Symkevi**

##### **Nu luați Symkevi:**

- **Dacă sunteți alergic** la tezacaftor, ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

**Adresați-vă medicului dumneavoastră, fără a lua comprimatele, dacă această situație vi se aplică.**

### Atenționări și precauții

- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul** sau ați avut în trecut. Medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei.
- Medicul dumneavoastră va efectua unele **teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră** înainte de a lua și în timp ce luați Symkevi, în special dacă în trecut analizele dumneavoastră de sânge au indicat concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Au fost observate valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge la pacienții cu FC cărora li s-a administrat Symkevi.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul. Acestea sunt enumerate la pct. 4.

- **Este posibil ca medicul dumneavoastră să efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Symkevi și pe durata acestuia. La unii copii și adolescenți la s-a administrat acest tratament a apărut o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii** sau ați avut în trecut.
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă v-a fost efectuat **un transplant de organ**.

### Copii cu vârsta sub 12 ani

Symkevi nu trebuie să se utilizeze la copii cu vârsta sub 12 ani. Nu se cunoaște dacă Symkevi este sigur și eficient la copii cu vârsta sub 12 ani.

### Symkevi împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Unele medicamente pot afecta acțiunea Symkevi sau pot crește șansele de apariție a reacțiilor adverse. Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre medicamentele enumerate mai jos. Medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din aceste medicamente, dacă le luați.

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și fluconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ telitromicină, claritromicină, eritromicină, rifampicină și rifabutină.
- **Medicamente anticonvulsivante** (utilizate pentru tratamentul epilepsiei și crizelor epileptice sau crizelor convulsive). Acestea includ fenobarbital, carbamazepină și fenitoină.
- **Medicamente din plante**. Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, tacrolimus, sirolimus și everolimus.
- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni ale inimii). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet zaharat**. Acestea includ glimepiridă și glipizidă.

### Symkevi împreună cu alimente și băuturi

Evitați consumul de alimente sau băuturi care conțin grepfrut sau portocale de Sevilla (portocale amare) în timpul tratamentului, întrucât acestea pot crește reacțiile adverse la Symkevi prin creșterea cantității de Symkevi din organism.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- **Sarcina:** Se recomandă să evitați utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți ce este mai bine pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.
- **Alăptarea:** Nu se cunoaște dacă tezaftorul sau ivacaftorul trec în laptele matern. Medicul dumneavoastră va lua în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru dumneavoastră, pentru a vă ajuta să decideți dacă trebuie să încetați alăptarea sau să opriți tratamentul.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Symkevi în asociere cu ivacaftor vă poate provoca amețea. Dacă simțiți amețea, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta și nu folosiți utilaje decât dacă nu sunteți afectat.

### **Informații importante despre conținutul Symkevi**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Symkevi**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

### **Doza recomandată:**

Symkevi se utilizează de obicei împreună cu ivacaftor.

- **Dimineata, luați un comprimat Symkevi de culoare galbenă.** Acesta este marcat cu „V100”.
- **Seara, luați un comprimat de ivacaftor 150 mg.**

Luați comprimatele la interval de aproximativ 12 ore.

**Luați comprimatele Symkevi și de ivacaftor împreună cu alimente cu conținut lipidic.** Exemple de mâncăruri sau gustări care conțin grăsimi sunt cele preparate cu unt sau ulei sau cele care conțin ouă. Alte mâncăruri cu conținut lipidic sunt:

- Brânză, lapte integral, produse lactate din lapte integral, iaurt, ciocolată
- Carne, pește gras
- Avocado, humus, produse pe bază de soia (tofu)
- Nuci, batoane nutritive sau băuturi care conțin grăsimi

Comprimatele sunt pentru administrare orală.

**Înghițiți comprimatul întreg.** Nu mestecați, zdrobiți sau divizați comprimatele înainte de a le înghiți.

Trebuie să luați în continuare toate medicamentele pe care le utilizați, mai puțin dacă medicul dumneavoastră vă spune să le opriți.

**Dacă aveți probleme cu ficatul,** moderate sau severe, poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă reducă doza de comprimate, întrucât ficatul dumneavoastră nu va procesa medicamentul la fel de repede ca de obicei.

### **Dacă luați mai mult Symkevi decât trebuie**

**Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului** pentru recomandări. Dacă puteți, luați-vă medicamentul și acest prospect cu dumneavoastră. Puteți manifesta reacții adverse, inclusiv cele menționate la pct. 4 de mai jos.



### **Dacă uitați să luați Symkevi**

- Dacă uitați să luați fie doza de Symkevi de dimineață, fie comprimatul de seară de ivacaftor, și vă amintiți **în decurs de 6 ore** de la ora programată la care trebuia să luați comprimatul, luați comprimatul uitat imediat.
- Dacă au trecut **mai mult de 6 ore**, nu luați comprimatul uitat. Pur și simplu așteptați și luați comprimatul următor la ora obișnuită.
- **Nu luați 2 comprimate** pentru a compensa doza uitată.

### **Dacă încetați să luați Symkevi**

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să continuați administrarea de Symkevi. Este important să luați acest medicament cu regularitate. Nu faceți modificări decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **Posibilele semne ale problemelor cu ficatul**

Valorile crescute ale enzimelor ficatului în sânge sunt foarte frecvente la pacienții cu FC. Acestea pot fi semne ale problemelor cu ficatul:

- Durere sau disconfort la nivelul părții superioare drepte a stomacului (abdomenului)
- Îngălbenirea pielii sau a albului ochilor
- Pierderea poftei de mâncare
- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți oricare dintre aceste simptome de probleme cu ficatul.

### **Reacții adverse observate la administrarea de Symkevi în asociere cu ivacaftor:**

#### **Reacții adverse foarte frecvente**

(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Răceală comună

#### **Reacții adverse frecvente**

(pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Greață
- Nas înfundat (congestie sinusală)
- Amețeală

### **Reacții adverse observate la administrarea de ivacaftor:**

#### **Reacții adverse foarte frecvente**

- Infecție a tractului respirator superior (răceală comună), inclusiv durere în gât și congestie nazală
- Durere de cap
- Amețeală
- Durere de burtă (abdominală)
- Diaree
- Valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge
- Erupecii trecătoare pe piele
- Modificări ale tipului de bacterii din mucus

### **Reacții adverse frecvente**

- Scurgeri nazale
- Durere de ureche, disconfort la nivelul urechii
- Țuit în urechi
- Înroșire în interiorul urechii
- Tulburări ale urechii interne (senzație de amețeală sau de învârtire)
- Congestie sinusală
- Înroșire în gât
- Formațiune mamară

### **Reacții adverse mai puțin frecvente**

(pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Congestie a urechii
- Inflamație a sânului
- Mărirea sânului la bărbați
- Modificări ale mamelonului sau durere

### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare celor observate la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Symkevi**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Symkevi**

- Substanțele active sunt tezacaftor și ivacaftor. Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: Hipromeloză acetat succinat, laurilsulfat de sodiu (E487), hipromeloză (E464), celuloză microcristalină (E460(i)), croscarmeloză sodică (E468) și stearat de magneziu (E470b).
  - Filmul comprimatului: Hipromeloză (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), talc (E553b) și oxid galben de fer (E172).

Vezi sfârșitul pct. 2 pentru informații importante cu privire la conținutul Symkevi.

**Cum arată Symkevi și conținutul ambalajului**

Symkevi tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare galbenă, de formă ovală, marcate cu „V100” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Symkevi este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

Dimensiune a ambalajului de 28 comprimate (4 blistere, fiecare cu câte 7 comprimate).

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irlanda

Tel.: +353 (0)1 761 7299

Fabricantul:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irlanda

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Marea Britanie

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.