

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film
Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 50 mg di tezacaftor e 75 mg di ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 100 mg di tezacaftor e 150 mg di ivacaftor.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore bianco, con "V50" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film

Compressa a forma di capsula di colore giallo, con "V100" impresso su un lato e liscia sull'altro (dimensioni 15,9 mm x 8,5 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Symkevi è indicato in un regime di associazione a ivacaftor compresse per il trattamento di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) di età pari o superiore a 6 anni, omozigoti per la mutazione *F508del* o eterozigoti per la mutazione *F508del* e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* e *3849+10kbC→T*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Symkevi deve essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel trattamento della FC. Se il genotipo del paziente non è noto, la presenza di una mutazione indicata deve essere confermata con un metodo di genotipizzazione accurato e validato, utilizzando un saggio di genotipizzazione.

Posologia

Gli adulti, gli adolescenti e i bambini di età pari o superiore a 6 anni devono ricevere la dose indicata nella Tabella 1.

Età/Peso	Mattina (1 compressa)	Sera (1 compressa)
Da 6 a < 12 anni con peso < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
Da 6 a < 12 anni con peso ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 anni	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

La dose del mattino e la dose della sera devono essere assunte a circa 12 ore di distanza con alimenti contenenti grassi (vedere Modo di somministrazione).

Dimenticanza di una dose

Se sono trascorse 6 ore o meno dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente deve assumere tale dose non appena possibile e continuare secondo l'orario originario.

Se sono trascorse più di 6 ore dalla dose della mattina o della sera dimenticata, il paziente non deve assumere la dose dimenticata. La dose successiva prevista può essere assunta alla solita ora.

Non deve essere assunta più di una dose dell'una o dell'altra compressa nello stesso momento.

Uso concomitante di inibitori del CYP3A

La dose di Symkevi e ivacaftor deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con moderati e forti inibitori del CYP3A.

In caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (ad es. fluconazolo, eritromicina, verapamil), o forti inibitori del CYP3A (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo, telitromicina e claritromicina), la dose deve essere ridotta secondo la Tabella 2 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Età/Peso	Moderati inibitori del CYP3A	Forti inibitori del CYP3A
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Alternare ogni mattina: - una compressa di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una volta al giorno il primo giorno - una compressa di ivacaftor 75 mg il giorno successivo. Proseguire alternando le compresse ogni giorno. Nessuna dose della sera.	Una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni. Nessuna dose della sera.

Tabella 2. Raccomandazioni posologiche per l'uso concomitante con moderati o forti inibitori del CYP3A		
Età/Peso	Moderati inibitori del CYP3A	Forti inibitori del CYP3A
Da 6 anni a < 12 anni, ≥ 30 kg	<p>Alternare ogni mattina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno, il primo giorno - una compressa di ivacaftor 150 mg il giorno successivo. <p>Proseguire alternando le compresse ogni giorno.</p> <p>Nessuna dose della sera.</p>	<p>Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.</p> <p>Nessuna dose della sera.</p>
12 anni e oltre	<p>Alternare ogni mattina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - una compressa di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno, il primo giorno - una compressa di ivacaftor 150 mg il giorno successivo. <p>Proseguire alternando le compresse ogni giorno.</p> <p>Nessuna dose della sera.</p>	<p>Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg due volte alla settimana, a distanza di circa 3-4 giorni.</p> <p>Nessuna dose della sera.</p>

Popolazioni speciali

Anziani

La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di Symkevi sono state studiate in un numero limitato di pazienti anziani. Non è richiesto un aggiustamento della dose specifico per questa popolazione di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è raccomandato un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve o moderata compromissione renale. Si raccomanda cautela in pazienti con grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Per gli aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere la Tabella 3). Non c'è esperienza sull'uso di Symkevi in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh Classe C); pertanto, l'uso non è raccomandato a meno che i benefici non superino i rischi. In tali casi, Symkevi deve essere utilizzato a una dose ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Non è necessario un aggiustamento della dose di Symkevi per i pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh Classe A).

Tabella 3. Raccomandazioni posologiche per l'uso nei pazienti con compromissione epatica		
Età/Peso	Moderata (Child-Pugh Classe B)	Severa (Child-Pugh Classe C)
Da 6 anni a < 12 anni, < 30 kg	Una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una volta al giorno. Nessuna dose della sera.	Una compressa della mattina di tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg una volta al giorno o con minore frequenza. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità. Nessuna dose della sera.
Da 6 anni a < 12 anni, ≥ 30 kg	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno. Nessuna dose della sera.	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno o con minore frequenza. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità. Nessuna dose della sera.
12 anni e oltre	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno. Nessuna dose della sera.	Una compressa della mattina di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg una volta al giorno o con minore frequenza. Gli intervalli di somministrazione devono essere modificati secondo la risposta clinica e la tollerabilità. Nessuna dose della sera.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Symkevi nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere avvisati di ingerire le compresse intere. Le compresse non devono essere masticate, frantumate o spezzate prima di essere ingerite poiché non sono attualmente disponibili dati clinici a sostegno di altri modi di somministrazione.

Le compresse sia di Symkevi sia di ivacaftor devono essere assunte con alimenti contenenti grassi, come quelli raccomandati nelle linee guida nutrizionali standard (vedere paragrafo 5.2).

Gli alimenti o le bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Symkevi non deve essere prescritto in pazienti affetti da FC eterozigoti per la mutazione *F508del* e che presentano una seconda mutazione del *CFTR* non elencata al paragrafo 4.1.

Aumento delle transaminasi e danno epatico

In pazienti affetti da FC con cirrosi e ipertensione portale preesistenti, durante il trattamento con altri regimi modulatori del *CFTR* è stato osservato scompenso della funzionalità epatica, inclusa insufficienza epatica con conseguente trapianto e morte. Nei pazienti con malattia epatica avanzata, TEZ/IVA in associazione a IVA deve essere usato con cautela e solo se si prevede che i benefici superino i rischi. In caso di utilizzo di TEZ/IVA, questi pazienti devono essere attentamente monitorati dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Un aumento delle transaminasi è comune nei pazienti affetti da FC ed è stato osservato in alcuni pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia. Pertanto, si raccomanda di eseguire test della funzionalità epatica per tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento, ogni tre mesi durante il primo anno di trattamento e successivamente ogni anno. Per i pazienti con anamnesi positiva per livelli di transaminasi elevati, si deve considerare un monitoraggio più frequente dei test della funzionalità epatica. In caso di aumento significativo delle transaminasi (ad es. pazienti con ALT o AST > 5 volte il limite superiore della norma (ULN), oppure ALT o AST > 3 volte l'ULN con bilirubina > 2 volte l'ULN), si deve interrompere la somministrazione e monitorare attentamente i test di laboratorio fino alla risoluzione delle anomalie. Dopo la risoluzione dell'aumento delle transaminasi, si devono considerare i benefici e i rischi della ripresa del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione epatica

L'uso di Symkevi non è raccomandato in pazienti con grave compromissione epatica, a meno che non si preveda che i benefici superino i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Depressione

Depressione (inclusi idea suicida e tentato suicidio) è stata segnalata in pazienti trattati con IVA/TEZ, con comparsa in genere entro tre mesi dall'inizio del trattamento e in pazienti con anamnesi positiva per disturbi psichiatrici. In alcuni casi, un miglioramento dei sintomi è stato riferito dopo la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. I pazienti (e le persone che li assistono) devono essere avvertiti della necessità di monitorare l'eventuale comparsa di umore depresso, pensieri suicidi o alterazioni insolite del comportamento e di rivolgersi immediatamente al medico in presenza di questi sintomi.

Compromissione renale

Si raccomanda cautela in pazienti con grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto d'organo

Symkevi in associazione a ivacaftor non è stato studiato in pazienti con FC sottoposti a trapianto d'organo. Pertanto, l'uso in pazienti sottoposti a trapianto non è raccomandato. Vedere il paragrafo 4.5 per le interazioni con ciclosporina o tacrolimus.

Interazioni con medicinali

Induttori del CYP3A

L'esposizione a tezacaftor e ivacaftor può essere ridotta dall'uso concomitante di induttori del CYP3A, con conseguente potenziale riduzione dell'efficacia di Symkevi e ivacaftor. Pertanto, non è raccomandata la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Inibitori del CYP3A

La dose di Symkevi e ivacaftor deve essere aggiustata in caso di uso concomitante con forti o moderati inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5 e Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

Cataratta

Casi di opacità del cristallino non congenita, senza impatto sulla vista, sono stati segnalati in pazienti pediatrici trattati con regimi contenenti ivacaftor. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (quali uso di corticosteroidi ed esposizione a radiazioni), non si può escludere un possibile rischio imputabile al trattamento. Nei pazienti pediatrici che iniziano il trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor si raccomandano esami oftalmologici al basale e di controllo (vedere paragrafo 5.3).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che influiscono sulla farmacocinetica di tezacaftor e ivacaftor

Induttori del CYP3A

Tezacaftor e ivacaftor sono substrati del CYP3A (ivacaftor è un substrato sensibile del CYP3A). L'uso concomitante di induttori del CYP3A può comportare una riduzione dell'esposizione e quindi una riduzione dell'efficacia di Symkevi e ivacaftor. La somministrazione concomitante di ivacaftor con rifampicina, un forte induttore del CYP3A, ha significativamente ridotto l'esposizione a ivacaftor [area sotto la curva (AUC)] dell'89%. Si prevede inoltre una riduzione significativa dell'esposizione a tezacaftor durante la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A; pertanto, la somministrazione concomitante con forti induttori del CYP3A non è raccomandata.

Esempi di forti induttori del CYP3A comprendono rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*).

Inibitori del CYP3A

La somministrazione concomitante con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A, ha aumentato l'esposizione a tezacaftor (misurata in termini di AUC) di 4 volte e ha aumentato l'AUC di ivacaftor di 15,6 volte. La dose di Symkevi deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con forti inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Esempi di forti inibitori del CYP3A comprendono ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo e voriconazolo, telitromicina e claritromicina.

I modelli farmacocinetici basati sulla fisiologia hanno suggerito che la somministrazione concomitante con fluconazolo, un moderato inibitore del CYP3A, può aumentare l'esposizione a tezacaftor (AUC) di circa 2 volte. La somministrazione concomitante di fluconazolo ha determinato un aumento dell'AUC di ivacaftor di 3 volte. La dose di Symkevi e ivacaftor deve essere aggiustata in caso di somministrazione concomitante con moderati inibitori del CYP3A (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Esempi di moderati inibitori del CYP3A comprendono fluconazolo, eritromicina e verapamil.

La somministrazione concomitante con succo di pompelmo, che contiene uno o più componenti che inibiscono moderatamente il CYP3A, può aumentare l'esposizione a ivacaftor e tezacaftor; pertanto, gli alimenti o bevande contenenti pompelmo devono essere evitati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Potenziale interazione di tezacaftor/ivacaftor con trasportatori

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tezacaftor è un substrato del trasportatore di captazione OATP1B1 e dei trasportatori di efflusso glicoproteina-P (P-gp) e proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Tezacaftor non è un substrato per OATP1B3. Non si prevede che l'esposizione a tezacaftor sia significativamente influenzata dalla somministrazione concomitante con inibitori di OATP1B1, P-gp o BCRP, a causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata. Tuttavia, l'esposizione a M2-TEZ (un metabolita di tezacaftor) può essere aumentata dagli inibitori della P-gp. Pertanto, si deve usare cautela in caso di utilizzo concomitante di inibitori della P-gp e Symkevi.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ivacaftor non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Ivacaftor e i suoi metaboliti sono substrati della BCRP *in vitro*. A causa della sua elevata permeabilità intrinseca e della bassa probabilità di essere escreto in forma immodificata, non si prevede che la somministrazione concomitante di inibitori della BCRP alteri l'esposizione a ivacaftor e M1-IVA, mentre non si prevede che variazioni potenziali delle esposizioni a M6-IVA siano clinicamente rilevanti.

Ciprofloxacina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina non ha influito sull'esposizione di ivacaftor o tezacaftor. Non è necessario un aggiustamento della dose nel caso in cui Symkevi sia somministrato in concomitanza con ciprofloxacina.

Medicinali influenzati da tezacaftor e ivacaftor

Substrati del CYP2C9

Ivacaftor può inibire il CYP2C9; pertanto si raccomanda il monitoraggio del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) durante la somministrazione concomitante di warfarin con Symkevi in associazione a ivacaftor. Altri medicinali per cui l'esposizione può risultare aumentata comprendono glicipiride e glipizide; questi medicinali devono essere usati con cautela.

CYP3A, digossina e altri substrati della P-gp

Substrati del CYP3A

La somministrazione concomitante con midazolam (orale), un substrato sensibile del CYP3A, non ha influito sull'esposizione a midazolam. Non è richiesto un aggiustamento dei substrati del CYP3A in caso di somministrazione concomitante di Symkevi in associazione a ivacaftor.

Digossina e altri substrati della P-gp

La somministrazione concomitante con digossina, un substrato sensibile della P-gp, ha aumentato l'esposizione a digossina di 1,3 volte, coerentemente con una debole inibizione della P-gp da parte di ivacaftor. La somministrazione di Symkevi in associazione a ivacaftor può aumentare l'esposizione sistemica dei medicinali che sono substrati sensibili della P-gp, e ciò può aumentarne o prolungarne l'effetto terapeutico e le reazioni avverse. In caso di impiego concomitante con digossina o altri substrati della P-gp con indice terapeutico ristretto, quali ciclosporina, everolimus, sirolimus e tacrolimus, si deve usare cautela e prevedere un adeguato monitoraggio.

Contraccettivi ormonali

Symkevi in associazione a ivacaftor è stato studiato con un contraccettivo orale a base di estrogeni/progesterone e non ha dimostrato alcun effetto significativo sull'esposizione al contraccettivo ormonale. Non si prevede che Symkevi e ivacaftor modifichino l'efficacia dei contraccettivi ormonali.

Substrati di OATP1B1

Symkevi in associazione a ivacaftor è stato studiato con pitavastatina, un substrato di OATP1B1, e non ha dimostrato alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a pitavastatina (aumento dell'esposizione di 1,24 volte sulla base dell'AUC). Non è necessario un aggiustamento della dose dei substrati di OATP1B1 in caso di somministrazione concomitante con Symkevi.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di tezacaftor o ivacaftor in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso della terapia durante la gravidanza.

Allattamento

Dati limitati mostrano che tezacaftor e ivacaftor sono escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Tezacaftor

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di tezacaftor sulla fertilità negli esseri umani. Tezacaftor non ha avuto alcun effetto sugli indici di fertilità e prestazioni riproduttive in maschi e femmine di ratto, a dosi fino a 100 mg/kg/die.

Ivacaftor

Non sono disponibili dati riguardo all'effetto di ivacaftor sulla fertilità negli esseri umani. Ivacaftor ha avuto un effetto sulla fertilità nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Symkevi in associazione a ivacaftor altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato capogiro in pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor, così come con ivacaftor in monoterapia (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che manifestano capogiro devono essere avvertiti di non guidare veicoli o usare macchinari fino alla risoluzione dei sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici di fase 3, le reazioni avverse più comuni comparse nei pazienti di età pari o superiore a 12 anni, trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor, sono state: cefalea (14% vs 11% con placebo) e nasofaringite (12% vs 10% con placebo).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La Tabella 4 riporta le reazioni avverse osservate con Symkevi in associazione a ivacaftor e con ivacaftor in monoterapia negli studi clinici. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4. Reazioni avverse		
Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite*	molto comune
	Rinite	comune
Disturbi psichiatrici	Depressione	non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea*, capogiro*	molto comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Dolore all'orecchio, fastidio auricolare, tinnito, iperemia della membrana timpanica, disturbo vestibolare	comune
	Congestione auricolare	non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo, congestione nasale	molto comune
	Congestione sinusale*, eritema della faringe	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, diarrea	molto comune
	Nausea*	comune
Patologie epatobiliari	Transaminasi aumentate	molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	molto comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Massa in sede mammaria	comune
	Infiammazione mammaria, ginecomastia, patologia del capezzolo, dolore del capezzolo	non comune
Esami diagnostici	Batteri nell'escreato	molto comune

* Reazioni avverse osservate durante gli studi clinici con IVA/TEZ in associazione a ivacaftor.

I dati di sicurezza derivati da 1.042 adulti e 130 bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor per un periodo supplementare fino a 96 settimane in due studi di rollover per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia a lungo termine (rispettivamente studio 661-110 e studio 661-116 parte A) sono risultati coerenti con i dati di sicurezza derivati dagli studi di fase 3 controllati verso placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Transaminasi aumentate

Durante gli studi clinici di fase 3 controllati verso placebo condotti negli adulti (fino a 24 settimane), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 o > 3 volte l'ULN è risultata simile nei pazienti trattati con Symkevi e nei pazienti trattati con placebo; 0,2%, 1,0% e 3,4% nei pazienti trattati con Symkevi e 0,4%, 1,0% e 3,4% nei pazienti trattati con placebo. Un paziente (0,2%) in terapia e due pazienti (0,4%) nel gruppo placebo hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa delle transaminasi aumentate. Nessun paziente trattato con Symkevi ha evidenziato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Symkevi in associazione a ivacaftor è stata valutata in 124 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni. La dose di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg non è stata valutata negli studi clinici in bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni con peso corporeo compreso tra 30 e < 40 kg.

Generalmente il profilo di sicurezza è coerente fra bambini e adolescenti ed è inoltre coerente con quello dei pazienti adulti.

Durante lo studio clinico di fase 3 in aperto, della durata di 24 settimane condotto in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (studio 661-113 parte B, n = 70), l'incidenza di valori massimi di transaminasi (ALT o AST) > 8, > 5 e > 3 volte l'ULN è stata rispettivamente dell'1,4%, 4,3% e 10,0%. Nessun paziente trattato con Symkevi ha manifestato un aumento delle transaminasi > 3 volte l'ULN associato a un aumento della bilirubina totale > 2 volte l'ULN, né ha interrotto il trattamento con Symkevi a causa di aumenti delle transaminasi. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di un aumento delle transaminasi e ha in seguito ripreso il trattamento con Symkevi con successo (vedere paragrafo 4.4 per la gestione dell'aumento delle transaminasi).

Altre popolazioni speciali

Il profilo di sicurezza di Symkevi in associazione a ivacaftor, inclusi gli eventi respiratori (ad es. fastidio al torace, dispnea e respirazione anomala), è risultato generalmente simile in tutti i sottogruppi di pazienti, inclusa l'analisi per età, sesso e percentuale del FEV₁ predetto (ppFEV₁) al basale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi sono rischi noti dovuti al sovradosaggio di Symkevi e non sono disponibili antidoti specifici in caso di sovradosaggio. Il trattamento del sovradosaggio consiste in misure di supporto generali, che includono il monitoraggio dei parametri vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri preparati per il sistema respiratorio, codice ATC: R07AX31

Meccanismo d'azione

Tezacaftor è un correttore di CFTR selettivo, che si lega al primo dominio transmembrana (MSD-1) di CFTR. Tezacaftor agevola l'elaborazione e il trafficking cellulare di CFTR normale o sue molteplici forme mutanti (incluso F508del-CFTR), per aumentare la quantità di proteina CFTR portata alla superficie della cellula, con conseguente aumento del trasporto di cloruro *in vitro*.

Ivacaftor è un potenziatore di CFTR che incrementa la probabilità di apertura del canale (o gating) di CFTR sulla superficie della cellula, aumentando il trasporto di cloruro. Perché ivacaftor funzioni, la proteina CFTR deve essere presente sulla superficie della cellula. Ivacaftor può potenziare la proteina CFTR portata alla superficie della cellula da tezacaftor, determinando un ulteriore potenziamento del trasporto di cloruro rispetto a ciascuno dei principi attivi da solo. L'associazione ha come bersaglio la proteina CFTR anomala aumentando la quantità e la funzione di CFTR sulla superficie della cellula e, di conseguenza, aumentando l'altezza del liquido di superficie delle vie aeree e la frequenza del battito ciliare *in vitro*, in cellule umane dell'epitelio bronchiale (HBE) da pazienti affetti da FC omozigoti per la mutazione F508del. I meccanismi precisi attraverso i quali tezacaftor migliora l'elaborazione e il trafficking cellulare di F508del-CFTR, e ivacaftor potenzia F508del-CFTR non sono noti.

Effetti farmacodinamici

Effetti sul cloruro nel sudore

Nello studio 661-106, (pazienti omozigoti per la mutazione F508del), la differenza di trattamento tra Symkevi in associazione a ivacaftor e placebo, nella variazione media assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 24 compresa, era pari a -10,1 mmol/L (IC al 95%: -11,4; -8,8; *p* nominale < 0,0001*).

Nello studio 661-108 (pazienti eterozigoti per la mutazione F508del e una seconda mutazione associata ad attività residua di CFTR), la differenza di trattamento nella variazione media assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 8 compresa era pari a -9,5 mmol/L (IC al 95%: -11,7; -7,3; *p* nominale < 0,0001*), tra Symkevi in associazione a ivacaftor e placebo, e a -4,5 mmol/L (IC al 95%: -6,7; -2,3; *p* nominale < 0,0001*) tra ivacaftor e placebo.

Nello studio 661-115 (pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni omozigoti o eterozigoti per la mutazione F508del e una seconda mutazione associata ad attività residua di CFTR), la variazione media assoluta del cloruro nel sudore dal basale alla settimana 8 per il gruppo in trattamento, è stata pari a -12,3 mmol/L (IC al 95%: -15,3; -9,3; *p* nominale < 0,0001). In analisi dei sottogruppi, la variazione media assoluta è stata pari a -12,9 mmol/L (IC al 95%: -16,0, -9,9) per i pazienti con F/F, mentre per i pazienti con F/RF la variazione assoluta media è stata pari a -10,9 mmol/L (IC al 95%: -20,8, -0,9).

* Valore nominale *p* in base alla procedura di test gerarchici.

Nello studio 661-116 parte A, i pazienti (di età pari o superiore a 6 anni) provenivano dagli studi 661-113 parte B e 661-115. Le variazioni osservate del cloruro nel sudore nello studio 661-113 parte B e nello studio 661-115 sono state mantenute nelle 96 settimane di trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor. Alla settimana 96, la variazione media assoluta secondo il metodo dei minimi quadrati, rispetto al basale dello studio originario, del cloruro nel sudore per i pazienti dello studio 661-113 parte B è stata pari a -16,2 mmol/L (IC al 95%: -21,9; -10,5) e per i pazienti dello studio 661-115 è stata pari a -13,8 mmol/L (IC al 95%: -17,7; -9,9).

Valutazione dell'ECG

Né tezacaftor né ivacaftor prolungano l'intervallo QTcF in soggetti sani, a 3 volte la dose terapeutica.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Symkevi in associazione a ivacaftor 150 mg compressa in pazienti adulti e adolescenti affetti da FC è stata dimostrata in due studi controllati di fase 3, in doppio cieco (studio 661-106 e studio 661-108) e in uno studio di estensione di fase 3 in aperto (studio 661-110).

Lo studio 661-106 era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 24 settimane. Sono stati randomizzati in totale 504 pazienti di età pari o superiore a 12 anni (età media 26,3 anni) omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene *CFTR* (randomizzazione 1:1: 248 Symkevi in associazione a ivacaftor, 256 placebo). Allo screening, i pazienti avevano una percentuale del volume espiratorio forzato in un secondo predetto (ppFEV₁) compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale era pari al 60,0% (intervallo: da 27,8% a 96,2%).

Lo studio 661-108 era uno studio crossover randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a 2 periodi, 3 trattamenti, della durata di 8 settimane. Sono stati randomizzati in totale 244 pazienti di età pari o superiore a 12 anni (età media 34,8 anni) eterozigoti per la mutazione *F508del* e con una seconda mutazione associata ad attività di *CFTR* residua, che hanno ricevuto sequenze di trattamento che comprendevano Symkevi in associazione a ivacaftor, ivacaftor e placebo. Allo screening, i pazienti avevano una ppFEV₁ compresa tra il 40 e il 90%. La ppFEV₁ media al basale era pari al 62,3% (intervallo: da 34,6% a 93,5%).

I pazienti negli studi 661-106 e 661-108 hanno continuato le loro terapie standard di cura per la FC durante gli studi (ad es. broncodilatatori, antibiotici per inalazione, dornase alfa e soluzione salina ipertonica) ed erano eleggibili a passare a uno studio di estensione in aperto della durata di 96 settimane (studio 661-110). I pazienti avevano un genotipo confermato di una mutazione *CFTR* specificata nel protocollo e diagnosi confermata di FC.

I pazienti con anamnesi positiva per colonizzazione con organismi associati a un più rapido decadimento dello stato polmonare, quali *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus*, o che presentavano due o più test della funzionalità epatica anomali allo screening (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 volte l'ULN o bilirubina totale ≥ 2 volte l'ULN), oppure AST o ALT ≥ 5 volte l'ULN, sono stati esclusi da entrambi gli studi.

Studio 661-106

Nello studio 661-106, il trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (vedere Tabella 5). La differenza di trattamento tra Symkevi (in associazione a ivacaftor) e placebo per l'endpoint primario della variazione media assoluta (IC al 95%) della ppFEV₁, dal basale alla settimana 24 compresa, era di 4,0 punti percentuali (IC al 95%: 3,1, 4,8; $p < 0,0001$). Il miglioramento medio della ppFEV₁ è stato osservato alla prima valutazione il giorno 15 ed è stato mantenuto durante tutte le 24 settimane del periodo di trattamento. Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, sesso, ppFEV₁ al basale, colonizzazione con *Pseudomonas*, uso concomitante di terapie standard di cura per la FC e regione geografica. Vedere la Tabella 5 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave.

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 661-106)

Analisi	Statistica	Placebo N = 256	Symkevi in associazione a ivacaftor N = 248
Primaria			
ppFEV ₁ Valore basale Variazione assoluta media dal basale fino alla settimana 24 compresa (punti percentuali)**	n/N Media (DS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 95%)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Differenza di trattamento Media LS (IC al 95%) Valore P	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*	
Secondaria chiave			
ppFEV ₁ Valore basale Variazione relativa dal basale fino alla settimana 24 compresa (%)**	n/N Media (DS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 95%)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Differenza di trattamento Media LS (IC al 95%) Valore P	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> < 0,0001*	
Esacerbazioni polmonari Numero di esacerbazioni polmonari dal basale fino alla settimana 24 compresa	Numero di soggetti con eventi (n)/N Numero di eventi (tasso stimato di eventi per anno [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Rapporto tra tassi (RR) (IC al 95%) Valore P	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> = 0,0054*	
IMC Valore basale Variazione assoluta dal basale alla settimana 24(kg/m ²)**	n/N Media (DS)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 95%)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Differenza di trattamento Media LS (IC al 95%) Valore P	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127 [#]	

Tabella 5. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 661-106)			
Analisi	Statistica	Placebo N = 256	Symkevi in associazione a ivacaftor N = 248
Punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R Valore basale	n/N Media (DS)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Variazione assoluta dal basale fino alla settimana 24 compresa (punti)**	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 95%)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Differenza di trattamento Media LS (IC al 95%) Valore P	5,1 (3,2; 7,0) <i>p</i> nominale < 0,0001 [‡]	
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo; DS: Deviazione Standard; media LS: media dei Minimi Quadrati; IC: Intervallo di Confidenza; IMC: Indice di Massa Corporea; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. **Modello a Effetto Misto per misure ripetute con trattamento, visita, interazione trattamento/visita, sesso, gruppo d'età (< 18, ≥ 18 anni) allo screening, valore basale, e interazione basale valore/visita come effetto fisso. *Indica la significatività statistica confermata nella procedura di test gerarchici. †Tasso stimato di eventi per anno, calcolato sulla base di 48 settimane per anno. #Valore p non statisticamente significativo. ± Valore nominale p in base alla procedura di test gerarchici.			

Symkevi in associazione a ivacaftor ha evidenziato un minore tasso di eventi per anno di gravi esacerbazioni polmonari che richiedono il ricovero ospedaliero o terapia antibiotica per via endovenosa (0,29) rispetto al placebo (0,54). Il rapporto tra tassi rispetto al placebo era 0,53 (IC al 95%: 0,34; 0,82; *p* nominale = 0,0042). Le esacerbazioni polmonari che hanno richiesto terapia antibiotica per via endovenosa sono state minori nel gruppo di trattamento rispetto al placebo (rapporto tra tassi [RR]: 0,53 [IC al 95%: 0,34; 0,82]; *p* nominale = 0,0042). Le esacerbazioni polmonari che hanno richiesto il ricovero ospedaliero sono risultate simili fra i gruppi di trattamento (RR: 0,78 [IC al 95%: 0,44; 1,36]; *p* = 0,3801).

L'IMC è aumentato in entrambi i gruppi di trattamento (Symkevi in associazione a ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). La differenza di trattamento di 0,06 kg/m² per la variazione media dell'IMC dal basale alla settimana 24 (IC al 95%: -0,08; 0,19) è risultata non statisticamente significativa (*p* = 0,4127).

Per il punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R (un criterio di misura dei sintomi respiratori attinenti ai pazienti affetti da FC, comprendenti tosse, produzione di escreato e difficoltà di respirazione), la percentuale di soggetti con un aumento di almeno 4 punti rispetto al basale (differenza minima clinicamente importante) è stata del 51,1% per Symkevi e del 35,7% per il placebo alla settimana 24.

Studio 661-108

Sui 244 pazienti arruolati nello studio 661-108, erano rappresentate le seguenti mutazioni indicate associate ad attività di CFTR residua: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, e 3849+10kbC→T.

Nello studio 661-108, il trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor ha prodotto un miglioramento statisticamente significativo della ppFEV₁ (vedere Tabella 6). La differenza di trattamento tra i pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor e quelli trattati con placebo, per l'endpoint primario della variazione media assoluta della ppFEV₁, dal basale dello studio alla media della settimana 4 e della settimana 8, era di 6,8 punti percentuali (IC al 95%: 5,7; 7,8; $p < 0,0001$). La differenza di trattamento fra i pazienti trattati con ivacaftor da solo e quelli trattati con placebo era di 4,7 punti percentuali (IC al 95%: 3,7; 5,8; $p < 0,0001$) e di 2,1 punti percentuali (IC al 95%: 1,2; 2,9) fra i pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor e i pazienti trattati con ivacaftor da solo. Il miglioramento medio della ppFEV₁ è stato osservato alla prima valutazione il giorno 15 ed è stato mantenuto durante tutte le 8 settimane del periodo di trattamento. Miglioramenti della ppFEV₁ sono stati osservati indipendentemente da età, gravità della malattia, sesso, classe di mutazione, colonizzazione con *Pseudomonas*, uso concomitante di terapie standard di cura per la FC e regione geografica. Vedere la Tabella 6 per una sintesi degli esiti primari e secondari chiave.

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 661-108)				
Analisi	Statistica	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi in associazione a ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Valore basale Variazione assoluta dal basale alla media della settimana 4 e della settimana 8 (punti percentuali)**	n/N Media (DS)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 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)
	Differenza di trattamento verso placebo; media LS (IC al 95%) Valore P	NP NP	4,7 (3,7; 5,8) $P < 0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $P < 0,0001^*$
	Differenza di trattamento rispetto a IVA; media LS (IC al 95%)	NP	NP	2,1 (1,2; 2,9)
Punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R Valore basale	n/N Media (DS)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)

Tabella 6. Analisi di efficacia primaria e secondaria chiave, set di dati per l'analisi completa (studio 661-108)				
Analisi	Statistica	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi in associazione a ivacaftor N=161
Variazione assoluta dal basale alla media della settimana 4 e della settimana 8 (punti)**	n/N Variazione all'interno del gruppo Media LS (IC al 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)
	Differenza di trattamento verso placebo; media LS (IC al 95%) Valore P	NP	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	Differenza di trattamento rispetto a IVA; media LS (IC al 95%)	NP	P<0,0001*	P<0,0001*
ppFEV ₁ : percentuale del valore predetto del Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo; DS: Deviazione Standard; media LS: media dei Minimi Quadrati; IC: Intervallo di Confidenza; NP: Non Pertinente; IVA: ivacaftor; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. ** Modello a Effetto Misto Lineare con trattamento, periodo e ppFEV ₁ basale dello studio come effetti fissi e il soggetto come effetto casuale. * Indica la significatività statistica confermata nella procedura di test gerarchici.				

Analisi dei sottogruppi di pazienti con grave disfunzione polmonare (ppFEV₁ < 40)

Lo studio 661-106 e lo studio 661-108 comprendevano in totale 39 pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor con ppFEV₁ < 40. Nello studio 661-106 vi erano 23 pazienti con ppFEV₁ < 40 al basale trattati con Symkevi e 24 pazienti trattati con placebo. La differenza di trattamento media, tra i pazienti trattati con Symkevi e quelli trattati con placebo, per la variazione assoluta della ppFEV₁ fino alla settimana 24 compresa, in questo sottogruppo, era di 3,5 punti percentuali (IC al 95%: 1,0; 6,1). Nello studio 661-108 vi erano 16 pazienti con ppFEV₁ < 40 al basale trattati con Symkevi, 13 trattati con ivacaftor e 15 trattati con placebo. La differenza di trattamento media, tra i pazienti trattati con Symkevi e quelli trattati con placebo, per la variazione assoluta della ppFEV₁ fino alla media della settimana 4 e della settimana 8, era di 4,4 punti percentuali (IC al 95%: 1,1; 7,8). La differenza di trattamento media fra i pazienti trattati con ivacaftor e quelli trattati con placebo era di 4,4 punti percentuali (IC al 95%: 0,9; 7,9).

Studio 661-110

Lo studio 661-110 era uno studio rollover di fase 3 multicentrico, in aperto, della durata di 96 settimane, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con Symkevi in associazione a ivacaftor nei pazienti degli studi 661-106 (n = 462) e 661-108 (n = 227). L'efficacia era un obiettivo secondario per lo studio 661-110 e gli endpoint di efficacia non sono stati aggiustati per la molteplicità.

I pazienti che avevano ricevuto il placebo sia nello studio 661-106 sia nello studio 661-108 hanno dimostrato miglioramenti della ppFEV₁, quando sono stati trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor nello studio 661-110 [studio 661-106: variazione all'interno del gruppo = 2,1 (IC al 95%: 0,8, 3,3) punti percentuali, studio 661-108: variazione all'interno del gruppo = 4,1 (IC al 95%: 2,2, 6,0) punti percentuali]. I pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor negli studi originari e che hanno continuato il trattamento hanno evidenziato una lieve attenuazione nella ppFEV₁ nello studio di estensione; tuttavia, l'effetto complessivo del trattamento si è mantenuto comunque positivo per 120 settimane e per 104 settimane, rispettivamente per lo studio 661-106 e per lo studio 661-108.

Tendenze analoghe si osservano per il punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R, nel tasso di esacerbazione polmonare e nell'IMC.

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni

Gli adolescenti sono stati inclusi insieme agli adulti negli studi clinici.

Pazienti adolescenti con FC omozigoti per la mutazione F508del nel gene CFTR (studio 661-106)

La variazione assoluta media (SE) dal basale nella ppFEV₁ è stata di 3,5 (0,6) punti percentuali nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor e di -0,4 (0,6) punti percentuali nel gruppo placebo nello studio 661-106. I pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor nello studio 661-106, e che hanno continuato il trattamento, hanno evidenziato miglioramenti della ppFEV₁ mantenuti per 96 settimane nello studio 661-110 [variazione all'interno del gruppo = 1,5 (1,6) punti percentuali]. I pazienti precedentemente trattati con placebo, e che hanno ricevuto Symkevi in associazione a ivacaftor nello studio 661-110, hanno evidenziato un aumento di 0,9 (1,7) punti percentuali.

La variazione assoluta media (SE) dal basale nel valore-z IMC è stata di -0,01(0,05) kg/m² nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor e di 0,00 (0,05) kg/m² nel gruppo placebo nello studio 661-106. Nello studio 661-110, la variazione del valore-z IMC nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor è stata mantenuta e i pazienti precedentemente trattati con placebo hanno evidenziato un aumento di 0,12 (0,07) kg/m².

Pazienti adolescenti con FC eterozigoti per la mutazione F508del e una seconda mutazione associata ad attività CFTR residua (studio 661-108)

La variazione assoluta media (SE) dal basale nella ppFEV₁ è stata di 11,7 (1,2) punti percentuali nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor, di 7,6 (1,2) punti percentuali nel gruppo ivacaftor e di -0,4 (1,2) punti percentuali nel gruppo placebo nello studio 661-108. I pazienti trattati con Symkevi in associazione a ivacaftor nello studio 661-108, e che hanno continuato il trattamento, hanno evidenziato miglioramenti nella ppFEV₁ mantenuti fino alla settimana 96 nello studio 661-110 [variazione all'interno del gruppo = 16,9 (4,0) punti percentuali]. I pazienti precedentemente trattati con ivacaftor o placebo, e che hanno ricevuto Symkevi in associazione a ivacaftor nello studio 661-110 hanno rispettivamente evidenziato un aumento di 4,1 (4,5) punti percentuali e di 6,0 (3,5) punti percentuali.

La variazione assoluta media (SE) dal basale nel valore-z IMC è stata di 0,24 (0,07) kg/m² nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor, di 0,20 (0,07) kg/m² nel gruppo ivacaftor e di 0,04 (0,07) kg/m² nel gruppo placebo nello studio 661-108. Nello studio 661-110, la variazione del valore-z IMC è stata mantenuta nel gruppo con Symkevi in associazione a ivacaftor 0,29 (0,22) kg/m², nel gruppo ivacaftor 0,23 (0,27) kg/m² e nel gruppo placebo 0,23 (0,19) kg/m².

Pazienti pediatrici da 6 a < 12 anni di età

Studio 661-115

Lo studio 661-115 era uno studio di fase 3, in doppio cieco, della durata di 8 settimane, condotto in 67 pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni (età media 8,6 anni), randomizzati in un rapporto 4:1 a Symkevi o a un trattamento in cieco. Il gruppo trattato con Symkevi comprendeva pazienti omozigoti per la mutazione *F508del* (F/F) (n = 42) o eterozigoti per la mutazione *F508del* e una seconda mutazione associata ad attività di *CFTR* residua (F/RF) (n = 12). I gruppi in cieco erano il placebo in caso di pazienti omozigoti F/F (n = 10) o ivacaftor in caso di pazienti eterozigoti F/RF (n = 3). Cinquantaquattro pazienti hanno ricevuto tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg e ivacaftor 75 mg (pazienti di peso < 40 kg al basale) o tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg (pazienti di peso ≥ 40 kg al basale), a 12 ore di distanza. I pazienti trattati con tezacaftor/ivacaftor avevano una ppFEV₁ allo screening ≥ 70% [ppFEV₁ media al basale dell'86,5% (intervallo: 57,9; 124,1%)], LCI_{2,5} al basale di 9,56 (intervallo: 6,95; 15,52) e peso corporeo ≥ 15 kg. I pazienti con funzionalità epatica o

renale anomala sono stati esclusi dallo studio. La funzionalità epatica anomala era definita come la presenza di due o più dei seguenti valori: ≥ 3 volte l'ULN per AST, ALT, GGT, ALP; ≥ 2 volte l'ULN per la bilirubina totale; o ≥ 5 volte l'ULN per ALT o AST. La funzionalità renale anomala era definita come $GFR \leq 45$ mL/min/1,73 m² calcolata con l'equazione di Counahan-Barratt.

Nello studio 661-115 il trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor ha prodotto una riduzione dell'LCI_{2,5}, all'interno del gruppo, statisticamente significativa dal basale alla settimana 8. La riduzione dell'LCI_{2,5} è stata osservata alla settimana 2 e mantenuta fino alla settimana 8. Vedere la Tabella 7 per una sintesi degli endpoint primari e secondari chiave. I parametri della crescita, che rappresentavano endpoint esplorativi, sono rimasti stabili nell'arco delle 8 settimane di trattamento con Symkevi.

Tabella 7. Effetto di Symkevi sui parametri di efficacia (studio 661-115)		
Parametro	Basale media (DS) n = 54	Variazione assoluta fino alla settimana 8* media (IC al 95%) n = 54
Endpoint primario		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P < 0,0001
Endpoint secondari e altri endpoint chiave		
Punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R (punti)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
DS: Deviazione Standard; IC: Intervallo di Confidenza; CFQ-R: Questionario della Fibrosi Cistica Rivisto; FEV ₁ : Volume Espiratorio Forzato in 1 secondo * variazione all'interno del gruppo		

In analisi dei sottogruppi di pazienti F/F e F/RF, la variazione assoluta media dell'LCI_{2,5} all'interno del gruppo è stata rispettivamente -0,39 (IC al 95%: -0,67; -0,10) e -0,92 (IC al 95%: -1,65; -0,20). La variazione media all'interno del gruppo del punteggio del dominio respiratorio del CFQ-R, in pazienti F/F e F/RF, è stata rispettivamente di 1,4 punti (IC al 95%: -1,9; 4,7) e di 5,6 punti (IC al 95%: -2,8; 13,9).

La dose di tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg e ivacaftor 150 mg non è stata valutata in studi clinici nei bambini di età compresa tra 6 e meno di 12 anni, con peso corporeo compreso tra 30 e < 40 kg.

Studio 661-116 parte A

Lo studio 661-116 parte A era uno studio rollover di fase 3 multicentrico, in aperto, della durata di 96 settimane, per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con Symkevi in associazione a ivacaftor, in pazienti di età pari o superiore a 6 anni. I pazienti nello studio 661-116 parte A provenivano dagli studi 661-113 parte B (n = 64) e 661-115 (n = 66). Lo studio 661-113 era uno studio in aperto per valutare la sicurezza e l'efficacia di Symkevi in associazione a ivacaftor, in pazienti di età compresa tra 6 e meno di 12 anni. Le stime delle medie dei minimi quadrati per i pazienti provenienti dallo studio 661-115 sono state calcolate sui pazienti che erano stati randomizzati al braccio tezacaftor/ivacaftor nello studio originario (n = 53). L'efficacia era un obiettivo secondario per lo studio parte A.

Le variazioni osservate durante gli studi originari sono state mantenute nelle 96 settimane di trattamento con Symkevi in associazione a ivacaftor.

Alla settimana 96, la variazione media assoluta secondo il metodo dei minimi quadrati, rispetto al basale dello studio originario, dell'LCI_{2,5} per i pazienti dello studio 661-115 è stata pari a -0,95 (IC al 95%: -1,38; -0,52).

La variazione media assoluta secondo il metodo dei minimi quadrati, rispetto al basale dello studio originario, del punteggio nel dominio respiratorio del CFQ-R per i pazienti dello studio 661-113

parte B è stata pari a 6,0 punti (IC al 95%: 1,1; 10,8) e per i pazienti dello studio 661-115 è stata pari a 6,4 punti (IC al 95%: 3,5; 9,3).

La variazione media assoluta secondo il metodo dei minimi quadrati, rispetto al basale dello studio originario, dello z-score per l'IMC per i pazienti dello studio 661-113 parte B è stata pari a -0,07 (DS: 0,61) e per i pazienti dello studio 661-115 è stata pari a 0,05 (DS: 0,52).

Bambini di età inferiore ai 6 anni

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Symkevi in associazione a ivacaftor in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per la fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di tezacaftor e ivacaftor è simile in volontari adulti sani e pazienti con FC. In seguito alla somministrazione una volta al giorno di tezacaftor e alla somministrazione due volte al giorno di ivacaftor in pazienti affetti da FC, le concentrazioni plasmatiche di tezacaftor e ivacaftor raggiungono lo *steady state* rispettivamente entro 8 giorni ed entro 3-5 giorni dall'inizio del trattamento. Allo *steady state*, il rapporto di accumulo è circa 2,3 per tezacaftor e 3,0 per ivacaftor. L'esposizione a tezacaftor (somministrato da solo o in associazione a ivacaftor) aumenta in modo approssimativamente proporzionale alla dose con incrementi delle dosi da 10 mg a 300 mg una volta al giorno. I parametri farmacocinetici chiave per tezacaftor e ivacaftor allo *steady state* sono riportati nella Tabella 8.

Tabella 8. Parametri farmacocinetici medi (DS) di tezacaftor e ivacaftor allo <i>steady state</i> nei pazienti con FC				
	Principio attivo	C_{max} (mcg/mL)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} o AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)*
Tezacaftor 100 mg una volta al giorno/ivacaftor 150 mg ogni 12 ore	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} per tezacaftor e AUC _{0-12h} per ivacaftor				

Assorbimento

Dopo una dose singola in soggetti sani a stomaco pieno, tezacaftor è stato assorbito con un tempo mediano (intervallo) alla concentrazione massima (t_{max}) di circa 4 ore (da 2 a 6 ore). Il t_{max} mediano (intervallo) di ivacaftor è stato di circa 6 ore (da 3 a 10 ore) a stomaco pieno. L'AUC di tezacaftor è rimasta invariata in caso di somministrazione con alimenti contenenti grassi, rispetto all'assunzione a digiuno. L'AUC di ivacaftor somministrato in associazione a tezacaftor è aumentata di circa 3 volte in caso di assunzione con alimenti contenenti grassi; pertanto, Symkevi e ivacaftor devono essere somministrati con alimenti contenenti grassi.

Distribuzione

Tezacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Ivacaftor si lega per circa il 99% alle proteine plasmatiche, principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida e all'albumina. Dopo la somministrazione orale di tezacaftor 100 mg una volta al giorno in associazione a ivacaftor 150 mg ogni 12 ore in pazienti affetti da FC a stomaco pieno, la media (± DS) per il volume di distribuzione apparente di tezacaftor e ivacaftor è stata rispettivamente 271 (157) L e 206 (82,9) L. Né tezacaftor né ivacaftor si ripartiscono in maniera preferenziale negli eritrociti umani.

Biotrasformazione

Tezacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* suggeriscono che tezacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e dal CYP3A5. In seguito alla somministrazione orale di

una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-tezacaftor a soggetti maschi sani, M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultati i tre principali metaboliti di tezacaftor circolanti nell'uomo, contribuendo rispettivamente al 15%, 31% e 33% della radioattività totale. In condizioni di *steady state*, per ciascuno dei metaboliti, l'esposizione a M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ è circa 1,5 volte più elevata rispetto a tezacaftor. M1-TEZ ha una potenza simile a quella di tezacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M2-TEZ è molto meno attivo farmacologicamente di tezacaftor o di M1-TEZ, mentre M5-TEZ non è considerato farmacologicamente attivo. Un altro metabolita minore circolante, M3-TEZ, si forma per glucuronidazione diretta di tezacaftor.

Anche ivacaftor è ampiamente metabolizzato nell'uomo. I dati *in vitro* e *in vivo* indicano che ivacaftor è metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e dal CYP3A5. M1-IVA e M6-IVA sono i due metaboliti principali di ivacaftor nell'uomo. M1-IVA ha circa un sesto della potenza di ivacaftor ed è considerato farmacologicamente attivo. M6-IVA non è considerato farmacologicamente attivo.

Nei pazienti con genotipo eterozigote per il CYP3A4*22 l'esposizione a tezacaftor e ivacaftor è simile a quella indotta dalla somministrazione concomitante di un inibitore debole del CYP3A4, il cui effetto è risultato essere non clinicamente rilevante. Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose di tezacaftor e ivacaftor. Non sono disponibili dati per i pazienti con genotipo omozigote per il CYP3A4*22.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di tezacaftor 100 mg una volta al giorno in associazione a ivacaftor 150 mg ogni 12 ore in pazienti affetti da FC a stomaco pieno, la media (\pm DS) per i valori di clearance apparente di tezacaftor e ivacaftor è stata rispettivamente 1,31 (0,41) e 15,7 (6,38) L/h. Dopo la somministrazione allo *steady state* di tezacaftor in associazione a ivacaftor in pazienti affetti da FC, le emivite terminali medie (DS) di tezacaftor e ivacaftor erano pari rispettivamente a circa 156 (52,7) e 9,3 (1,7) ore. Le emivite di eliminazione medie (DS) per M1-TEZ, M2-TEZ e M5-TEZ sono risultate simili a quella del composto precursore. Le emivite di eliminazione medie (DS) per M1-IVA e M6-IVA sono state rispettivamente di 11,3 (2,12) ore e 14,4 (6,14) ore.

In seguito a somministrazione orale di ¹⁴C-tezacaftor, la maggior parte della dose (72%) è stata escreta nelle feci (immodificata o come metabolita M2-TEZ) e circa il 14% è stato recuperato nelle urine (prevalentemente come metabolita M2-TEZ), con conseguente recupero complessivo medio dell'86% fino a 21 giorni dopo la dose. Meno dell'1% della dose somministrata è stato escreto nelle urine come tezacaftor immodificato, dimostrando che l'escrezione renale non è la principale via di eliminazione di tezacaftor nell'uomo.

Dopo la somministrazione orale di ivacaftor da solo, la maggior parte (87,8%) viene eliminata con le feci, dopo conversione metabolica. Vi è stata un'escrezione urinaria trascurabile di ivacaftor come medicinale immodificato.

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di dosi ripetute di tezacaftor e ivacaftor per 10 giorni, i soggetti con moderata compromissione della funzionalità epatica (Child-Pugh Classe B, punteggio da 7 a 9) presentavano un aumento di circa il 36% dell'AUC e un aumento del 10% della C_{max} per tezacaftor e un aumento del 50% dell'AUC di ivacaftor, rispetto ai soggetti sani abbinati per caratteristiche demografiche. Sulla base di questi risultati, si raccomanda un regime modificato di Symkevi per i pazienti con moderata compromissione epatica (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2).

L'impatto di una grave compromissione epatica (Child-Pugh classe C, punteggio da 10 a 15) sulla farmacocinetica di tezacaftor e ivacaftor non è stato studiato. L'entità dell'aumento dell'esposizione in questi pazienti non è nota, ma è prevedibilmente più elevata rispetto a quella osservata nei pazienti con moderata compromissione epatica. Pertanto, l'uso di Symkevi in pazienti con grave compromissione epatica non è raccomandato, a meno che i benefici non superino i rischi (vedere Tabella 3 al paragrafo 4.2).

Non si ritiene necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con lieve compromissione epatica.

Compromissione renale

Tezacaftor da solo o in associazione a ivacaftor non è stato studiato in pazienti con moderata o grave compromissione renale (clearance della creatinina ≤ 30 mL/min) o in pazienti con malattia renale allo stadio terminale. In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con tezacaftor in monoterapia, l'eliminazione di tezacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 13,7% della radioattività totale è stato recuperato nelle urine, con lo 0,79% come farmaco immodificato).

In uno studio di farmacocinetica nell'uomo condotto con ivacaftor in monoterapia, l'eliminazione di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle urine è stata minima (solo il 6,6% della radioattività totale è stata recuperata nelle urine).

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, i dati derivati da 665 pazienti trattati con tezacaftor o tezacaftor in associazione a ivacaftor in studi clinici di fase 2/3 hanno indicato che una lieve compromissione renale [n = 147; velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata con il metodo MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), da 60 a ≤ 89 mL/min/1,73 m²] e una moderata compromissione renale [n = 7; eGFR da 30 a <60 mL/min/1,73 m²] non hanno influito in misura significativa sulla clearance di tezacaftor. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in caso di lieve e moderata insufficienza renale. Si raccomanda cautela nella somministrazione di Symkevi in associazione a ivacaftor in pazienti con grave compromissione renale o malattia renale allo stadio terminale.

Sesso

I parametri farmacocinetici di tezacaftor e ivacaftor sono simili in maschi e femmine.

Etnia

Dati farmacocinetici molto limitati indicano un'esposizione a tezacaftor paragonabile nei pazienti bianchi (n = 652) e non bianchi (n = 8). L'etnia non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di ivacaftor nei pazienti bianchi (n = 379) e non bianchi (n = 29), sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione.

Anziani

Gli studi clinici condotti con Symkevi in associazione a ivacaftor non includevano pazienti di età superiore a 75 anni. I parametri farmacocinetici di tezacaftor in associazione a ivacaftor nei pazienti anziani (da 65 a 72 anni di età) sono paragonabili a quelli degli adulti più giovani.

Popolazione pediatrica

I parametri farmacocinetici di tezacaftor e ivacaftor sono riportati nella Tabella 9. La farmacocinetica di tezacaftor/ivacaftor non è stata studiata nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Fascia d'età	Dose	AUC _{0-24h} media (DS) di tezacaftor (mcg·h/mL)	AUC _{0-12h} media (DS) di ivacaftor (mcg·h/mL)	AUC _{0-24h} media (DS) di M1-TEZ (mcg·h/mL)
Da 6 a < 12 anni < 30 kg	TEZ 50 mg una volta al giorno/ IVA 75 mg ogni 12 ore	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
Da 6 a < 12 anni	TEZ 100 mg una volta al giorno/ IVA 150 mg ogni 12 ore	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)

Tabella 9. Esposizione media (DS) a tezacaftor e ivacaftor per fascia d'età				
Fascia d'età	Dose	AUC_{0-24h} media (DS) di tezacaftor (mcg·h/mL)	AUC_{0-12h} media (DS) di ivacaftor (mcg·h/mL)	AUC_{0-24h} media (DS) di M1-TEZ (mcg·h/mL)
≥ 30 kg*				
Adolescenti	TEZ 100 mg una volta al giorno/ IVA 150 mg ogni 12 ore	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Adulti	TEZ 100 mg una volta al giorno/ IVA 150 mg ogni 12 ore	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Le esposizioni nell'intervallo di peso da ≥ 30 kg a < 40 kg sono previsioni derivate dal modello di farmacocinetica di popolazione.				

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tezacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Il passaggio transplacentare di tezacaftor è stato osservato in femmine di ratto gravide.

Studi di tossicità condotti in ratti giovani esposti dal giorno 7 al giorno 35 post-natale (PND 7-35) hanno evidenziato mortalità e agonia, anche a basse dosi. I risultati osservati erano correlati alla dose e in genere più severi in caso di inizio precoce della somministrazione di tezacaftor nel periodo post-natale. L'esposizione nei ratti dal giorno 21 al giorno 49 post-natale non ha evidenziato tossicità alla dose più alta, pari a circa due volte l'esposizione umana prevista. Tezacaftor e il suo metabolita, M1-TEZ, sono substrati per la P-gp. Livelli cerebrali inferiori di attività della P-gp nei ratti più giovani hanno determinato livelli cerebrali più elevati di tezacaftor e M1-TEZ. Questi risultati non sono pertinenti per la popolazione pediatrica da 6 a 11 anni di età oggetto dell'indicazione, per la quale i livelli di attività della P-gp sono equivalenti a quelli osservati negli adulti.

Ivacaftor

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Ivacaftor è stato associato a leggere riduzioni del peso delle vescicole seminali, a una riduzione dell'indice di fertilità generale e del numero di gravidanze nelle femmine accoppiate con maschi trattati, e a riduzioni significative del numero di corpi lutei e siti di impianto, con conseguenti riduzioni delle dimensioni medie della figliata e del numero medio di embrioni vitali per figliata nelle femmine trattate. Il livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) per i risultati di fertilità fornisce un livello di esposizione pari circa a 5 volte l'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti, nelle persone adulte, con la somministrazione come tezacaftor/ivacaftor alla dose massima raccomandata nell'uomo.

Nello studio pre- e post-natale, ivacaftor ha ridotto gli indici di sopravvivenza e allattamento e ha causato una riduzione del peso corporeo della prole. Il NOAEL per la vitalità e la crescita nella prole fornisce un livello di esposizione pari circa a 4 volte l'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti nelle persone adulte, con la somministrazione come tezacaftor/ivacaftor alla dose massima raccomandata nell'uomo. È stato osservato un passaggio transplacentare di ivacaftor in femmine di ratto e di coniglio gravide.

Evidenze di cataratta sono state osservate in ratti giovani trattati, dal 7° al 35° giorno post-natale, a livelli di esposizione di ivacaftor 0,25 volte la dose umana massima raccomandata sulla base dell'esposizione sistemica di ivacaftor e dei suoi metaboliti, con la somministrazione come tezacaftor/ivacaftor. Questo risultato non è stato osservato nei feti di ratto di madri trattate con

ivacaftor dal 7° al 17° giorno di gestazione, in prole di ratto esposta a ivacaftor attraverso l'ingestione di latte fino al 20° giorno post-natale, in ratti di 7 settimane di età, o in cani da 3,5 a 5 mesi di età trattati con ivacaftor. Non è nota la potenziale rilevanza di questi risultati per l'uomo.

Tezacaftor/ivacaftor

Studi di tossicità a dosi ripetute in associazione condotti nei ratti e nei cani, che prevedevano la somministrazione concomitante di tezacaftor e ivacaftor per valutare il potenziale di tossicità additiva e/o sinergica, non hanno prodotto tossicità o interazioni inattese.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Ipromellosa acetato succinato
Sodio laurilsolfato (E487)
Ipromellosa 2910 (E464)
Cellulosa microcristallina (E460(i))
Croscarmellosa sodica (E468)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa (Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film)

Ipromellosa 2910 (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)

Film di rivestimento della compressa (Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film)

Ipromellosa 2910 (E464)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Titanio diossido (E171)
Talco (E553b)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film

4 anni

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister composto da PCTFE (policlorotrifluoroetilene)/PVC (polivinilcloruro) con foglio di copertura di alluminio con supporto in carta.

Confezione da 28 compresse (4 blister con cartoncino di supporto da 7 compresse ciascuno).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 ottobre 2018

Data del rinnovo più recente: 23 agosto 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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
Regno Unito

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film
tezacaftor/ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 100 mg di tezacaftor e 150 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Assumere le compresse con alimenti contenenti grassi.

Aprire
Inserire la linguetta sotto per chiudere

È possibile iniziare a prendere Symkevi in qualsiasi giorno della settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1306/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Symkevi 100/150

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONCINO DI SUPPORTO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film
tezacaftor/ivacaftor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 100 mg di tezacaftor e 150 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

lun. mar. mer. gio. ven. sab. dom.

È possibile iniziare a prendere Symkevi in qualsiasi giorno della settimana.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1306/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 100 mg/150 mg compresse
tezacaftor/ivacaftor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film
tezacaftor/ivacaftor

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di tezacaftor e 75 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Assumere le compresse con alimenti contenenti grassi.

Aprire
Inserire la linguetta sotto per chiudere.

È possibile iniziare a prendere Symkevi in qualsiasi giorno della settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1306/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Symkevi 50/75

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CARTONCINO DI SUPPORTO DEL BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film
tezacaftor/ivacaftor

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 50 mg di tezacaftor e 75 mg di ivacaftor.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

Assumere le compresse con cibi contenenti grassi.

lun. mar. mer. gio. ven. sab. dom.

È possibile iniziare a prendere Symkevi in qualsiasi giorno della settimana.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1306/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Symkevi 50 mg/75 mg compresse
tezacaftor/ivacaftor

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vertex

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film
Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film
tezacaftor/ivacaftor

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Symkevi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Symkevi
3. Come prendere Symkevi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Symkevi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Symkevi e a cosa serve

Symkevi contiene due principi attivi, tezacaftor e ivacaftor. Il medicinale aiuta le cellule dei polmoni a funzionare meglio in alcuni pazienti affetti da fibrosi cistica (FC). La FC è una malattia ereditaria in cui i polmoni e l'apparato digerente possono occludersi per la presenza di muco spesso e viscoso.

Symkevi agisce su una proteina chiamata CFTR (*regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica*), danneggiata in alcune persone affette da FC (che hanno una mutazione nel gene *CFTR*). Ivacaftor determina un migliore funzionamento della proteina, mentre tezacaftor aumenta la quantità di proteina sulla superficie della cellula. Symkevi è assunto di norma con ivacaftor, un altro medicinale.

Symkevi assunto con ivacaftor è destinato al trattamento a lungo termine di pazienti di età pari o superiore a 6 anni, affetti da FC con determinate mutazioni genetiche che producono una riduzione della quantità e/o della funzione della proteina CFTR.

Symkevi assunto con ivacaftor favorisce la respirazione, migliorando la funzione polmonare. Potrebbe notare inoltre che non si ammala così spesso e/o che è più facile prendere peso.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Symkevi

Non prenda Symkevi

- se è **allergico** a tezacaftor, ivacaftor o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Consulti il medico, senza prendere le compresse, se rientra in questo caso.

Avvertenze e precauzioni

- **Informi il medico se ha problemi al fegato** o se li ha avuti in passato. Potrebbe essere necessario che il medico modifichi la dose.

- Il medico prescriverà alcuni **esami del sangue per controllare la funzionalità del fegato** prima e durante il trattamento con Symkevi, soprattutto se gli esami del sangue hanno evidenziato un alto livello di enzimi del fegato in passato. Un aumento degli enzimi del fegato nel sangue è stato riscontrato in pazienti affetti da FC trattati con Symkevi.
- In pazienti affetti da una grave malattia del fegato sottoposti a trattamento con altri regimi modulatori del *CFTR*, sono stati osservati danno del fegato e peggioramento della funzionalità del fegato. Il peggioramento della funzione del fegato può essere grave e richiedere il trapianto.

Informi il medico immediatamente se ha qualsiasi sintomo di problemi al fegato. Questi sono elencati al paragrafo 4.

- Depressione (inclusi pensieri e comportamenti suicidi) è stata segnalata in pazienti che assumono Symkevi, con comparsa in genere entro tre mesi di trattamento. Si rivolga immediatamente al medico se lei (o una persona che prende questo medicinale) manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi: umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo o pensieri di farsi del male o uccidersi, che possono essere segni di depressione.
- **Il medico potrebbe eseguire alcuni esami degli occhi** prima e durante il trattamento con Symkevi. Opacità del cristallino (cataratta), senza alcun effetto sulla vista, si è manifestata in alcuni bambini e adolescenti sottoposti a questo trattamento.
- **Consulti il medico se ha problemi ai reni** o se li ha avuti in passato.
- **Consulti il medico** prima di iniziare il trattamento se ha ricevuto un **trapianto d'organo**.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Symkevi non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni. Non è noto se Symkevi sia sicuro ed efficace nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Altri medicinali e Symkevi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influire sulla modalità d'azione di Symkevi o aumentare la probabilità di comparsa di effetti indesiderati. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei medicinali elencati di seguito. Il medico potrebbe modificare la dose di uno dei medicinali che lei assume.

- **Medicinali antimicotici** (usati per il trattamento delle infezioni da funghi). Questi comprendono ketoconazolo, itraconazolo, posaconazolo, voriconazolo e fluconazolo.
- **Medicinali antibiotici** (usati per il trattamento delle infezioni da batteri). Questi comprendono telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina e rifabutina.
- **Medicinali anticonvulsivanti** (usati per il trattamento dell'epilessia e delle crisi epilettiche). Questi comprendono fenobarbital, carbamazepina e fenitoina.
- **Medicinali erboristici**. Questi comprendono l'erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosoppressori** (utilizzati dopo un trapianto d'organo). Questi comprendono ciclosporina, tacrolimus, sirolimus ed everolimus.
- **Glicosidi cardiaci** (usati per il trattamento di alcune malattie del cuore). Questi comprendono digossina.
- **Medicinali anticoagulanti** (usati per prevenire la formazione di coaguli nel sangue). Questi comprendono warfarin.
- **Medicinali per il diabete**. Questi comprendono glimepiride e glipizide.

Symkevi con cibi e bevande

Eviti alimenti o bevande contenenti pompelmo durante il trattamento, perché possono aumentare gli effetti indesiderati di Symkevi aumentando la quantità di Symkevi nell'organismo.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

- **Gravidanza:** può essere opportuno evitare l'uso di questo medicinale durante la gravidanza. Il medico la aiuterà a decidere quale sia l'opzione migliore per lei e per il bambino.
- **Allattamento:** tezacaftor e ivacaftor sono escreti nel latte materno. Il medico considererà il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio del trattamento per lei, per aiutarla a decidere se interrompere l'allattamento o interrompere il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Symkevi può causare capogiro. Se avverte capogiro, non guidi veicoli, non vada in bicicletta o non utilizzi macchinari, salvo il caso in cui non manifesti questi sintomi.

Symkevi contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Symkevi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Esistono diversi dosaggi di Symkevi per diverse fasce d'età. Controlli (di seguito) se le è stata data la dose giusta.

Symkevi viene assunto di solito con ivacaftor.

Età/Peso	Mattina (1 compressa)	Sera (1 compressa)
Da 6 a < 12 anni con peso < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
Da 6 a < 12 anni con peso ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 anni e oltre	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Prenda le compresse a circa 12 ore di distanza.

Prenda sia le compresse di Symkevi sia quelle di ivacaftor con cibi contenenti grassi. Pasti o spuntini contenenti grassi sono quelli preparati con burro o olio, o quelli contenenti uova. Altri cibi contenenti grassi sono:

- formaggi, latte intero, latticini a base di latte intero, yogurt, cioccolato
- carne, pesce azzurro
- avocado, hummus, prodotti a base di soia (tofu)
- frutta secca, barrette o bevande proteiche contenenti grassi

Le compresse sono per uso orale.

Ingerisca la compressa intera. Non deve masticare, frantumare o spezzare le compresse prima di ingerirle.

Deve continuare a usare tutti gli altri suoi medicinali, a meno che il medico non le dica di interromperli.

Se ha problemi al fegato, moderati o gravi, può essere necessario che il medico riduca la dose delle compresse, perché il suo fegato non eliminerà il medicinale con la consueta rapidità.

Se prende più Symkevi di quanto deve

Chieda consiglio al medico o al farmacista. Se possibile, porti con sé il medicinale e questo foglio illustrativo. Potrebbe avere effetti indesiderati, inclusi quelli indicati nel paragrafo 4 seguente.

Se dimentica di prendere Symkevi

- Se dimentica di prendere la compressa di Symkevi della mattina o la compressa di ivacaftor della sera e se ne ricorda **entro 6 ore** dall'ora in cui avrebbe dovuto assumere la compressa, prenda la compressa dimenticata immediatamente.
- Se sono trascorse **più di 6 ore**, non prenda la compressa dimenticata. Attenda di prendere la compressa successiva alla solita ora.
- **Non** prenda 2 compresse per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Symkevi

Il medico le indicherà per quanto tempo è necessario continuare il trattamento con Symkevi. È importante assumere questo medicinale regolarmente. Non apporti modifiche se non dietro indicazione del medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Possibili segni di problemi al fegato

In pazienti affetti da FC, un aumento degli enzimi epatici nel sangue è molto comune. I seguenti sintomi possono essere un segno di problemi al fegato:

- dolore o fastidio nell'area dello stomaco in alto a destra (addominale)
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi
- perdita dell'appetito
- nausea o vomito
- urine scure

Depressione

I segni comprendono umore triste o alterato, ansia, sensazioni di disagio emotivo.

Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi di questi sintomi.

Effetti indesiderati osservati con Symkevi:

Molto comune (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Mal di testa
- Raffreddore comune

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- Sensazione di star male (nausea)
- Naso chiuso (congestione sinusale)
- Capogiro

Effetti indesiderati osservati con ivacaftor:

Molto comune (possono manifestarsi in più di 1 persona su 10)

- Infezione delle vie respiratorie superiori (raffreddore comune), inclusi mal di gola e congestione nasale
- Mal di testa
- Capogiro
- Dolore allo stomaco (addominale)
- Diarrea
- Enzimi del fegato aumentati nel sangue
- Eruzione cutanea
- Alterazioni del tipo di batteri presenti nel muco

Comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 10)

- Naso che cola
- Mal di orecchie, fastidio alle orecchie
- Ronzio alle orecchie
- Arrossamento all'interno dell'orecchio
- Disturbo dell'orecchio interno (sensazione di capogiro o testa che gira)
- Congestione dei seni nasali
- Arrossamento nella gola
- Massa nella mammella

Non comune (possono manifestarsi fino a 1 persona su 100)

- Congestione dell'orecchio
- Infiammazione della mammella
- Ingrossamento della mammella nei maschi
- Alterazioni o dolore al capezzolo

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti

Gli effetti indesiderati nei bambini e negli adolescenti sono simili a quelli osservati negli adulti.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Symkevi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Symkevi

I principi attivi sono tezacaftor e ivacaftor.

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di tezacaftor e 75 mg di ivacaftor.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: ipromellosa acetato succinato, sodio laurilsolfato (E487), ipromellosa 2910 (E464), cellulosa microcristallina (E460(i)), croscarmellosa sodica (E468) e magnesio stearato (E470b) (vedere paragrafo 2 “Symkevi contiene sodio”).
- film di rivestimento della compressa: ipromellosa 2910 (E464), idrossipropilcellulosa (E463), titanio diossido (E171), talco (E553b).

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di tezacaftor e 150 mg di ivacaftor.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: ipromellosa acetato succinato, sodio laurilsolfato (E487), ipromellosa 2910 (E464), cellulosa microcristallina (E460(i)), croscarmellosa sodica (E468) e magnesio stearato (E470b) (vedere paragrafo 2 “Symkevi contiene sodio”).
- film di rivestimento della compressa: ipromellosa 2910 (E464), idrossipropilcellulosa (E463), titanio diossido (E171), talco (E553b) e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell’aspetto di Symkevi e contenuto della confezione

Symkevi 50 mg/75 mg compresse rivestite con film sono compresse bianche, di forma ovale (dimensioni 12,70 mm × 6,78 mm), con “V50” impresso su un lato e lisce sull’altro.

Symkevi 100 mg/150 mg compresse rivestite con film sono compresse gialle, di forma ovale (dimensioni 15,9 mm × 8,5 mm), con “V100” impresso su un lato e lisce sull’altro.

Symkevi è disponibile nelle seguenti confezioni:

Confezione da 28 compresse (4 blister con cartoncino di supporto, ciascuno con 7 compresse).

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio

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

Produttore

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
Regno Unito

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLA(E) AUTORIZZAZIONE(I) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per tezacaftor/ivacaftor, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sul rischio di comparsa di depressione ed eventi correlati derivanti da segnalazioni spontanee durante la sorveglianza post-marketing, inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale e *de-challenge* e *re-challenge* positivi, e nel contesto degli aggiornamenti introdotti nelle informazioni sul medicinale per ELX/TEZ/IVA, il PRAC ritiene che un rapporto causale tra IVA/TEZ e la depressione sia quanto meno una ragionevole possibilità.

Inoltre, il PRAC raccomanda un aggiornamento alle informazioni sul medicinale per riportare che tezacaftor/ivacaftor è escreto nel latte materno umano, sulla base dei dati di 2 pubblicazioni che hanno dimostrato l'escrezione dei due principi attivi nel latte materno di 5 pazienti. Pertanto, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto ad aggiornare il testo del paragrafo 4.6 relativo all'allattamento con latte materno.

Il PRAC richiede al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di fornire un riesame cumulativo di tutti i dati relativi all'escrezione nel latte materno, incluse le evidenze derivate dalla letteratura disponibile, con il prossimo PSUR per Symkevi. Inoltre, lo stesso riesame cumulativo comprendente tutti i dati (e la letteratura) disponibili deve essere fornito anche per il prossimo PSUR per Kaftrio (data di chiusura della raccolta dei dati [*Data Lock Point*, DLP]: 20 ottobre 2023).

Il PRAC raccomanda inoltre di modificare di conseguenza le informazioni sul medicinale per i medicinali contenenti IVA/TEZ/ELX alla prossima occasione regolatoria.

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali e i motivi per la raccomandazione del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tezacaftor/ivacaftor il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) tezacaftor/ivacaftor sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.