

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

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

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

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

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għal pazjenti li għandhom 6 snin u aktar		
Età/Piż	Filghodu (pillola waħda)	Filghaxija (pillola waħda)
6 sa < 12-il sena li jiżnu < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 sa < 12-il sena li jiżnu ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12-il sena	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

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

Meta wiehed jinsa jieħu doża

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

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

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

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

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

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

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ għall-użu fl-istess hin ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP3A		
Età/Piż	Inibituri moderati ta' CYP3A4	Inibituri qawwija ta' CYP3A4
6 snin sa < 12-il sena, < 30 kg	Alterna kull filghodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darba kuljum fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 75 mg fil-jum ta' wara. Ibqa' alterna l-pilloli kuljum. L-ebda doża ta' filghaxija.	Pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg darbtejn fil-gimgha, b'madwar 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' filghaxija.
6 snin sa < 12-il sena, ≥ 30 kg	Alterna kull filghodu: - pillola waħda ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darba kuljum fl-ewwel jum - pillola waħda ta' ivacaftor 150 mg fil-jum ta' wara. Ibqa' alterna l-pilloli kuljum. L-ebda doża ta' filghaxija.	Pillola waħda filghodu ta' tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg darbtejn fil-gimgha, b'madwar 3 sa 4 ijiem bejniethom. L-ebda doża ta' filghaxija.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Persuni anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għal użu orali.

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

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor m'għandux jiġi preskritt lil pazjenti b'CF li huma eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u li jkollhom mutazzjoni oħra fil-gene *CFTR* li mhux imnizzla f'sezzjoni 4.1.

Transaminases għoljin u korriment tal-fwied

Ġew irrappurtati każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslet għal trapjant fl-ewwel 6 xhur mit-trattament f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat preeżistenti u mingħajru waqt li kienu qed jirċievu trattament b'korsijiet oħra ta' modulaturi tas-*CFTR*. Tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor

għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'mard tal-fwied avanzat u jintużaw biss jekk il-benefiċċji huma mistennija li jegħlbu r-riskji. Jekk tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor jintuża f'dawn il-pazjenti, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib wara li jinbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.2, 4.8, u 5.2).

Transaminases għoljin huma komuni f'pazjenti b'CF u ġew osservati f'xi pazjenti kkurati b'tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor, kif ukoll b'monoterapija ta' ivacaftor. Għalhekk, testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma rakkomandati għall-pazjenti kollha qabel jibda t-trattament, kull tliet xhur matul l-ewwel sena tat-trattament, u kull sena wara. Għal pazjenti bi storja medika ta' transaminases għoljin, monitoraġġ aktar frekwenti ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat. Waqqaf it-trattament u kejjel it-transaminases tas-seru u l-bilirubina totali minnufih jekk pazjent jiżviluppa sinjali jew sintomi ta' ħsara fil-fwied. Waqqaf id-dożaġġ fil-każ ta' ALT jew AST ta' $>5 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), jew ALT jew AST ta' $>3 \times$ ULN b'bilirubina totali ta' $>2 \times$ ULN). Immonitorja mill-qrib it-testijiet tal-laboratorju sakemm l-anormalitajiet jgħaddu. Wara li ż-żidiet fit-transaminases ikunu għaddew, ikkunsidra l-benefiċċji u r-riskji tal-bidu mill-ġdid tat-trattament (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jibdw mill-ġdid it-trattament wara interruzzjoni għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib.

Indeboliment tal-fwied

L-użu ta tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied ħlief jekk il-benefiċċji jiżbqu r-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Depressjoni

Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluż li wieħed ikollu ħsibijiet ta' suwiċidju u attentati ta' suwiċidju) f'pazjenti ttrattati b'tezacaftor/ivacaftor flimkien ma' ivacaftor, li ġeneralment isseħħ fi żmien tliet xhur mill-bidu tat-trattament u f'pazjenti li jkollhom storja ta' disturbi psikjatriċi. F'xi każijiet, titjib fis-sintomi ġie rrapportat wara tnaqqis fid-doża jew wara li jitwaqqaf it-trattament. Il-pazjenti (u min jieħu ħsiebhom) għandhom jiġu avżati dwar il-bżonn ta' monitoraġġ għal burdata ta' depressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju, bidliet mhux tas-soltu fl-imġiba, ansjetà, jew insomnja u biex ifittxu parir mediku minnufih jekk jitfaċċaw dawn is-sintomi.

Indeboliment tal-kliewi

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

Pazjenti wara trapjant tal-organi

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

Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Indutturi ta' CYP3A

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

Inibituri ta' CYP3A

Id-doża ta' tezacaftor/ivacaftor u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tintuża fl-istess ħin ma' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5 u Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Katarretti

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

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

Indutturi ta' CYP3A

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

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

Inibituri ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A, żied l-esponiment għal tezacaftor (imkejjel bħala AUC) b'4 darbiet u żied l-AUC ta' ivacaftor bi 15.6 darbiet. Id-doża ta' Symkevi għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

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

Immodellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija ssuġġerixxa li l-għoti flimkien ma' fluconazole, inibitur moderat ta' CYP3A, jista' jżid l-esponiment għal tezacaftor (AUC) b'madwar id-doppju. L-għoti flimkien ma' fluconazole żied l-AUC ta' ivacaftor bi 3 darbiet. Id-doża ta' Symkevi u ivacaftor għandha tiġi aġġustata meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

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

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

Potenzjal għal tezacaftor/ivacaftor li jinteraġixxi ma' trasportaturi

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

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

Ciprofloxacin

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

Prodotti mediċinali affettwati minn tezacaftor u ivacaftor

Substrati ta' CYP2C9

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

CYP3A, digoxin u substrati oħra ta' P-gp

Substrati ta' CYP3A

L-għoti flimkien ma' midazolam (orali), substrat sensittiv ta' CYP3A, ma affettwax l-esponiment għal midazolam. L-ebda aġġustament fid-doża ta' substrati ta' CYP3A mhu mehtieg meta jingħataw flimkien ma' Symkevi flimkien ma' ivacaftor.

Digoxin u substrati oħra ta' P-gp

L-għoti flimkien ma' digoxin, substrat sensittiv ta' P-gp, žied l-esponiment għal digoxin b'1.3 darbiet, u dan hu konsistenti ma' inibizzjoni dgħajfa ta' P-gp minn ivacaftor. L-għoti ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali li huma substrati sensittivi ta' P-gp, u dan jista' jżid jew itawwal l-effett terapewtiku u r-reazzjonijiet avversi tagħhom. Meta jintuża fl-istess hin ma' digoxin jew substrati oħra ta' P-gp b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal ciclosporin, everolimus, sirolimus, u tacrolimus, għandha tingħata attenzjoni u għandu jkun hemm monitoraġġ xieraq.

Kontraċettivi ormonali

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

Substrati ta' OATP1B1

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

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

Data limitata turi li tezacaftor u ivacaftor jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Tezacaftor

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

Ivacaftor

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u ma' monoterapija ta' ivacaftor fi studji kliniċi. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA u l-frekwenza: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$) u rari ħafna ($< 1/10000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

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

Id-dejta dwar is-sigurtà minn 1042 adult u 130 tifel u tifla li kellhom bejn 6 sa inqas minn 12-il sena, li ġew kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor għal perjodu addizzjonali sa 96 ġimgħa f'żewġ studji rollover dwar is-sigurtà u effikaċja fit-tul (l-istudju 661_110 u l-istudju 661_116 parti A, rispettivament) kienet konsistenti mad-dejta dwar is-sigurtà mill-istudji ta' fażi 3 ikkontrollati bi placebo.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Żidiet fil-livell tat-transaminases

Waqf l-istudji ta' fażi 3 ikkontrollati minn placebo tal-adulti (sa 24 ġimgħa), l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8 , >5 , jew $>3 \times \text{ULN}$ kienet simili bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u pazjenti kkurati bi placebo; 0.2%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti kkurati b'Symkevi; u 0.4%, 1.0%, u 3.4% f'pazjenti kkurati bi placebo. Pazjent wieħed (0.2%) fuq terapija u żewġ pazjenti (0.4%) fuq placebo, waqqfu l-kura b'mod permanenti minħabba livelli għoljin ta' transaminases. L-ebda

pazjenti kkurati b'Symkevi ma kellhom zieda fil-livell tat-transaminases ta' $>3 \times \text{ULN}$ assoċjat ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$.

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

Matul l-istudju open-label ta' fażi 3 li dam 24 ġimgħa, li sar fuq pazjenti li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena (studju 661-113 parti B, n=70), l-inċidenza ta' transaminases massimi (ALT jew AST) >8 , >5 , u $>3 \times \text{ULN}$ kienet ta' 1.4%, 4.3%, u 10.0%, rispettivament. L-ebda pazjent ittrattat b'Symkevi ma kellu zieda fil-livell tat-transaminases ta' $>3 \times \text{ULN}$ assoċjata ma' livell għoli ta' bilirubina totali ta' $>2 \times \text{ULN}$ jew waqqaf it-trattament b'Symkevi minhabba żidiet fil-livell tat-transaminases. Pazjent wieħed waqqaf it-trattament b'mod temporanju minhabba zieda fil-livell tat-transaminases, u wara kompli t-trattament b'Symkevi b'suċċess (ara sezzjoni 4.4 għall-immaniġġjar ta' żidiet fil-livell tat-transaminases).

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Il-profil tas-sigurtà ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, inklużi avvenimenti respiratorji (eż., skonfort fis-sider, qtugħ ta' nifs, u respirazzjoni anormali), kien ġeneralment simili fis-sottogruppi kollha tal-pazjenti, inkluż analiżi bl-età, sess tal-persuna, u l-linja bażi f'perċentwali tal- FEV_1 imbassar (ppFEV_1).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Ivacaftor huwa potenzjatur ta' CFTR li jsaħħaħ il-probabbiltà ta' channel miftuħ (jew gating) ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula biex iżid it-trasport ta' chloride. Biex ivacaftor jiffunzjona, il-proteina ta' CFTR trid tkun preżenti fil-wiċċ taċ-ċellula. Ivacaftor jista' jsaħħaħ il-proteina ta' CFTR li tezacaftor iwassal fil-

wiċċ taċ-ċellula, li jwassal għal aktar tishih tat-trasport ta' chloride minn kwalunkwe waħda mis-sustanzi attivi waħidha. Il-kombinazzjoni timmira l-proteina CFTR anormali billi żżid il-kwantità u l-funzjoni ta' CFTR fil-wiċċ taċ-ċellula u sussegwentement iżżid l-għoli tal-likwidu fil-wiċċ tal-passaġġ tan-nifs, u l-frekwenza tat-taħbit ċiljari *in vitro* f'ċelluli epiteljali tal-bronki tal-bniedem (HBE, human bronchial epithelial) minn pazjenti omożigotiċi F508del CF. Il-mekkaniżmi preċiżi li bihom tezacaftor itejjeb l-ipproċessar u l-ittraffikar ċellulari ta' F508del-CFTR u li bihom ivacaftor iżid il-qawwa ta' F508del-CFTR mhumiex magħrufa.

Effetti farmakodinamiċi

Effetti fuq il-chloride tal-għaraq

Fi studju 661-106 (pazjenti omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del), id-differenza fil-kura bejn Symkevi flimkien ma' ivacaftor u placebo fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq sa ġimgha 24 kienet -10.1 mmol/L (95% CI: -11.4, -8.8; nominali $P < 0.0001^*$).

Fi studju 661-108 (pazjenti eterożigotiċi għall-mutazzjoni F508del u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa), id-differenza fil-kura fil-bidla assoluta medja mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq sa ġimgha 8 kienet -9.5 mmol/L (95% CI: -11.7, -7.3; nominali $P < 0.0001^*$) bejn Symkevi flimkien ma' ivacaftor u placebo, u -4.5 mmol/L (95% CI: -6.7, -2.3; nominali $P < 0.0001^*$) bejn ivacaftor u placebo.

Fi studju 661-115 (pazjenti li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena li kienu omożigotiċi jew eterożigotiċi għall-mutazzjoni F508del u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa), il-bidla assoluta medja fit-trattament mil-linja bażi fil-chloride tal-għaraq f'ġimgha 8 kienet -12.3 mmol/L (95% CI: -15.3, -9.3; nominali $P < 0.0001$). F'analizzjiet tas-sottogrupp, il-bidla assoluta medja kienet -12.9 mmol/L (95% CI: -16.0, -9.9) għal pazjenti b'F/F u għal pazjenti b'F/RF il-bidla assoluta medja kienet -10.9 mmol/L (95% CI: -20.8, -0.9).

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

Fi studju 661-116 parti A, il-pazjenti (li kellhom 6 snin u aktar) tmexxew (rolled over) minn studji 661-113 parti B u 661-115. Il-bidliet osservati fil-chloride tal-għaraq fl-istudju 661-113 parti B u 661-115 kienu miżmuma fuq 96 ġimgha ta' trattament b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor. F'ġimgha 96, il-bidla assoluta medja LS (*least squares* – l-inqas kwadri) mil-linja bażi oriġinali fl-għaraq tal-chloride għal pazjenti minn studju 661-113 parti B kienet ta' -16.2 mmol/L (95% CI: -21.9, -10.5), u għal pazjenti minn studju 661-115 kienet ta' -13.8 mmol/L (95% CI: -17.7, -9.9).

Evalwazzjoni tal-ECG

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

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Symkevi flimkien ma' pillola ivacaftor ta' 150 mg f'pazjenti adulti u adolexxenti b'CF intweriet f'żewġ studji ta' fażi 3, double-blind u kkontrollati (studju 661-106 u studju 661-108), u studju open-label ta' estensjoni ta' fażi 3 (studju 661-110).

Studju 661-106 kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 24 ġimgha. Total ta' 504 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 26.3 snin) li kienu omożigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR, intgħażlu b'mod każwali (1:1 għażla b'mod każwali: 248 Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 256 placebo). Il-pazjenti kellhom perċentwali ta' volum espiratorju sfurzat f'sekonda waħda mbassar (ppFEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second) bejn 40 u 90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 60.0% (medda: 27.8% sa 96.2%).

Studju 661-108 kien studju crossover b'2 perjodi u 3 trattamenti, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo, li dam 8 ġimġat. Total ta' 244 pazjent li kellhom 12-il sena jew aktar (età medja ta' 34.8 snin) li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del* u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività CFTR residwa, intgħażlu b'mod każwali u rċivew sekwenzi ta' kura li inkludew Symkevi flimkien ma' ivacaftor, ivacaftor, u placebo. Il-pazjenti kellhom ppFEV₁ bejn 40 u 90% waqt l-iscreening. Il-ppFEV₁ medju fil-linja bażi kien 62.3% (medda: 34.6% sa 93.5%).

Il-pazjenti fi studji 661-106 u 661-108 komplew it-terapiji ta' CF tagħhom skont l-istandard tal-kura waqt l-istudji (eż., bronkodilataturi, antibijotiċi li jingibdu man-nifs, dornase alfa, u soluzzjoni mielha ipertonika), u kienu eliġibbli li jaqilbu għal studju ta' estensjoni open-label ta' 96 ġimġa (studju 661-110). Il-pazjenti kellhom ġenotip ikkonfermat ta' mutazzjoni CFTR speċifikata minn protokoll, u dijanjosi kkonfermata ta' CF.

Pazjenti bi storja medika ta' kolonizzazzjoni b'organizmi assoċjati ma' tnaqqis mgħaġġel fl-istat tal-pulmun bħal *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, jew *Mycobacterium abscessus*, jew li kellhom tnejn jew aktar testijiet tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali fl-iscreening (ALT, AST, AP, GGT $\geq 3 \times$ ULN jew bilirubina totali $\geq 2 \times$ ULN) jew AST jew ALT $\geq 5 \times$ ULN, ġew esklużi miż-żewġ studji.

Studju 661-106

Fi studju 661-106, il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ (ara Tabella 5). Id-differenza fil-kura bejn Symkevi (flimkien ma' ivacaftor) u placebo għall-punt aħħari primarju tal-bidla assoluta medja (95% CI) f'ppFEV₁ mil-linja bażi sa ġimġa 24 kienet ta' 4.0 punti percentwali (95% CI: 3.1, 4.8; $P < 0.0001$). It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 24 ġimġa. Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrISPettivament mill-età, is-sess tal-persuna, il-linja bażi ta' ppFEV₁, il-kolonizzazzjoni b'*Pseudomonas*, l-użu fl-istess hin ta' terapiji għal CF skont l-istandard tal-kura, u r-reġjun ġeografiku. Ara Tabella 5 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 661_106)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=256	Symkevi flimkien ma' ivacaftor N=248
Primarju			
ppFEV ₁ Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 60.4 (15.7)	247/248 59.6 (14.7)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.6 (-1.3, 0.0)	245/248 3.4 (2.7, 4.0)
Bidla assoluta medja mil-linja bażi sa ġimġha 24 (punti perċentwali)**	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI)	4.0 (3.1, 4.8)	
	Valur P	P<0.0001*	
Sekondarju ewleni			
ppFEV ₁	n/N Medja (SD)	256/256 60.4 (15.7)	247/248 59.6 (14.7)
	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.5 (-1.7, 0.6)	245/248 6.3 (5.1, 7.4)

Tabella 5: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 661_106)			
Analizi	Statistika	Plaċebo N=256	Symkevi flimkien ma' ivacaftor N=248
Valur fil-linja bażi	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur <i>P</i>	6.8 (5.3, 8.3) <i>P</i> <0.0001*	
Bidla relattiva mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (%)**			
Aggravamenti pulmonari	Numru ta' individwi b'avvenimenti (n)/N Numru ta' avvenimenti (rata ta' avvenimenti kull sena†)	88/256 122 (0.99)	62/248 78 (0.64)
Numru ta' aggravamenti pulmonari mil-linja bażi sa ġimgħa 24	Proporzjon ta' rata (RR, <i>Rate ratio</i>) (95% CI) Valur <i>P</i>	0.65 (0.48, 0.88) <i>P</i> =0.0054*	
BMI Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 21.12 (2.88)	248/248 20.96 (2.95)
Bidla assoluta mil-linja bażi f' ġimgħa 24 (kg/m ²)**	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	245/256 0.12 (0.03, 0.22)	237/248 0.18 (0.08, 0.28)
	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur <i>P</i>	0.06 (-0.08, 0.19) <i>P</i> =0.4127 [#]	
Punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R Valur fil-linja bażi	n/N Medja (SD)	256/256 69.9 (16.6)	248/248 70.1 (16.8)
Bidla assoluta mil-linja bażi sa ġimgħa 24 (punti)**	n/N Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	256/256 -0.1 (-1.6, 1.4)	246/248 5.0 (3.5, 6.5)
	Differenza fil-kura Medja LS (95% CI) Valur <i>P</i>	5.1 (3.2, 7.0) <i>P</i> nominali<0.0001 [±]	
ppFEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat imbassar bil-perċentwali f' sekonda wahda; SD: Devjazzjoni Standard; medja LS: medja tal-Inqas Kwadri Ġeometriċi; CI: Intervall ta' Kunfidenza; BMI: Indiċi tal-Massa tal-Ġisem; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrozi Ċistika-Rivedut ** Mudell tal-Effett Imhallat għal miżuri ripetuti bil-kura, viżta, interazzjoni ta' kura skont il-viżta, sess, grupp ta' età (<18, ≥18-il sena) fl-iscreening, fil-valur fil-linja bażi, u fl-interazzjoni ta' valur skont il-viżta fil-linja bażi bħala effett fiss. *Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku. †Rata stmata ta' avvenimenti kull sena kkalkulata billi jittiehdu 48 ġimgħa kull sena. [#] valur- <i>P</i> ma kienx statistikament sinifikanti. [±] Valur- <i>p</i> nominali, ibbażat fuq il-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.			

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

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

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

Studju 661-108

Mill-244 pazjent irreġistrati fi studju 661-108, il-mutazzjonijiet indikati li ġejjin assoċjati ma' attività CFTR residwa kienu rrapprezentati: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, u 3849+10kbC→T*.

Fi studju 661-108, il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat f'titjib statistikament sinifikanti fil-ppFEV₁ (ara Tabella 6). Id-differenza fil-kura bejn pazjenti kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u pazjenti kkurati bi placebo għall-punt aħħari primarju tal-bidla assoluta medja f'ppFEV₁ mil-linja bażi tal-istudju sal-medja ta' ġimgha 4 u ġimgha 8 kienet ta' 6.8 punti perċentwali (95% CI: 5.7, 7.8; $P<0.0001$). Id-differenza fil-kura bejn pazjenti kkurati b'ivacaftor waħdu u daww ikkurati bi placebo kienet ta' 4.7 punti perċentwali (95% CI: 3.7, 5.8; $P<0.0001$) u 2.1 punti perċentwali (95% CI: 1.2, 2.9) bejn pazjenti kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor u daww ikkurati b'ivacaftor waħdu. It-titjib medju f'ppFEV₁ kien osservat fl-ewwel evalwazzjoni f'jum 15 u kien sostnut matul il-perjodu kollu ta' kura ta' 8 ġimghat. Titjib f'ppFEV₁ ġie osservat irrispettivament mill-età, is-severità tal-marda, is-sess tal-persuna, il-klassi ta' mutazzjoni, il-kolonizzazzjoni b'*Pseudomonas*, l-użu fl-istess hin ta' terapiji għal CF skont l-istandard tal-kura, u r-reġjun ġeografiku. Ara Tabella 6 għal sommarju tar-riżultati primarji u r-riżultati sekondarji ewlenin.

Tabella 6: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analizi (studju 661-108)				
Analizi	Statistika	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi flimkien ma' ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Valur fil-linja bażi	n/N	161/161	156/156	161/161
	Medja (SD)	62.2 (14.3)	62.1 (14.6)	62.1 (14.7)
Bidla assoluta mil-linja bażi tal-istudju sal-medja ta' ġimgha 4 u ġimgha 8 (punti perċentwali)**	n/N	160/161	156/156	159/161
	Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	-0.3 (-1.2, 0.6)	4.4 (3.5, 5.3)	6.5 (5.6, 7.3)
	Differenza fil-kura kontra medja LS tal-placebo (95% CI) valur <i>P</i>	MA MA	4.7 (3.7, 5.8) $P<0.0001^*$	6.8 (5.7, 7.8) $P<0.0001^*$
	Differenza fil-kura kontra medja LS ta' IVA (95% CI)	MA	MA	2.1 (1.2, 2.9)
Punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R Valur fil-linja bażi	n/N	161/161	156/156	161/161
	Medja (SD)	68.7 (18.3)	67.9 (16.9)	68.2 (17.5)
	n/N	160/161	156/156	161/161
	Bidla fil-grupp innifsu Medja LS (95% CI)	-1.0 (-2.9, 1.0)	8.7 (6.8, 10.7)	10.1 (8.2, 12.1)

Tabella 6: Analizijiet ta' effikaċja primarji u sekondarji ewlenin, sett shih ta' analiżi (studju 661-108)				
Analizi	Statistika	Plaċebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi flimkien ma' ivacaftor N=161
Bidla assoluta mil-linja bażi tal-istudju sal-medja ta' ġimġha 4 u ġimġha 8 (punti)**	Differenza fil-kura kontra medja LS tal-plaċebo (95% CI) valur <i>P</i>	MA	9.7 (7.2, 12.2)	11.1 (8.7, 13.6)
		MA	<i>P</i> <0.0001*	<i>P</i> <0.0001*
	Differenza fil-kura kontra medja LS ta' IVA (95% CI)	MA	MA	1.4 (-1.0, 3.9)
ppFEV₁: Volum Espiratorju Sforzat imbassar bil-perċentwali f'sekonda wahda; SD: Devjazzjoni Standard; medja LS: medja tal-Inqas Kwadri Geometriċi; CI: Intervall ta' Kunfidenza; MA: Mhux Applikabbli; IVA: ivacaftor; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrożi Ċistika-Rivedut. **Mudell Lineari ta' Effetti Mhallta bil-kura, perjodu, u ppFEV₁ fil-linja bażi tal-istudju bhala effetti fissi u suġġett bhala effett każwali. *Jindika sinifikanza statistika kkonfermata fil-proċedura ta' ttestjar ġerarkiku.				

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

Studju 661-106 u studju 661-108 inkludew total ta' 39 pazjent ikkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor b'ppFEV₁ <40. Kien hemm 23 pazjent b'ppFEV₁ <40 fil-linja bażi li kienu qed jirċievu Symkevi u 24 pazjent li kienu qed jirċievu plaċebo fi studju 661-106. Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u dawk ikkurati bi plaċebo għal bidla assoluta f'ppFEV₁ sa ġimġha 24 f'dan is-sottogrupp kienet ta' 3.5 punti perċentwali (95% CI: 1.0, 6.1). Kien hemm 16-il pazjent b'ppFEV₁ <40 fil-linja bażi li kienu qed jirċievu Symkevi, 13 kienu qed jirċievu ivacaftor u 15 kienu qed jirċievu plaċebo fi studju 661-108. Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'Symkevi u dawk ikkurati bi plaċebo għal bidla assoluta f'ppFEV₁ sal-medja ta' ġimġha 4 u ġimġha 8 kienet ta' 4.4 punti perċentwali (95% CI: 1.1, 7.8). Id-differenza fil-kura medja bejn pazjenti kkurati b'ivacaftor u dawk ikkurati bi plaċebo kienet ta' 4.4 punti perċentwali (95% CI: 0.9, 7.9).

Studju 661-110

Studju 661-110 kien studju open-label, rollover, multiċentriku ta' fażi 3, biex jevalwa s-sigurtà u l-effikaċja tal-kura fit-tul b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti li kellhom 12-il sena u aktar b'fibrożi ċistika, omozigotiċi jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni *F508del*-CFTR. Studju 661-110 kien jikkonsisti minn 3 partijiet, parti A b'perjodu ta' trattament ta' madwar 96 ġimġha, parti B b'perjodu ta' trattament ta' madwar 96 ġimġha, u parti C b'perjodu ta' trattament ta' madwar 192 ġimġha. Il-pazjenti rreġistraw minn 8 studji oriġinali differenti b'terapiji ta' sfond differenti u b'perjodi ta' trattament differenti qabel daħlu fl-istudju. L-effikaċja kienet għan sekondarju għall-istudju 661-110 u l-punti ahħarin tal-effikaċja ma ġewx aġġustati għall-multipliċità.

F'parti A, pazjenti li rċievew plaċebo kemm fi studju 661-106 kif ukoll fi studju 661-108 urew titjib f'ppFEV₁ meta kkurati b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 661-110 [studju 661-106: bidla fil-grupp innifsu=2.1 (95% CI: 0.8, 3.3) punti perċentwali, studju 661-108: bidla fil-grupp innifsu=4.1 (95% CI: 2.2, 6.0) punti perċentwali]. Pazjenti li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fl-istudji oriġinali u komplew bil-kura, urew attenwazzjoni żgħira f'ppFEV₁ fl-istudju ta' estensjoni, iżda l-effett globali tal-kura kien għadu pożittiv, jiġifieri, titjib mil-linja bażi, sa 120 ġimġha u sa 104 ġimġha għal studju 661-106 u studju 661-108, rispettivament. Kienu osservati tendenzi simili għall-punteġġ ta' dominju respiratorju CFQ-R, għar-rata ta' aggravament pulmonari u għall-BMI.

Riżultati simili b'mod ġenerali huma osservati f'parti B. Parti C ġabret biss valutazzjonijiet tas-sigurtà.

Popolazzjoni pedjatrika

Adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar

L-adolexxenti kienu inklużi flimkien mal-adulti fl-istudji.

Pazjenti adolexxenti b'CF li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del fil-gene CFTR (studju 661-106)

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-ppFEV₁ kienet 3.5 (0.6) punti perċentwali fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, u -0.4 (0.6) punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo fi studju 661-106. Pazjenti li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 661-106 u komplew fuq it-trattament, urew titjib sostnut f'ppFEV₁ sa 96 ġimgħa fi studju 661-110 [bidla fil-grupp innifsu=1.5 (1.6) punti perċentwali]. Pazjenti li fil-passat kienu kkurati bi plaċebo u li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 661-110, urew żieda ta' 0.9 (1.7) punti perċentwali.

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-valur z tal-BMI kienet -0.01 (0.05) kg/m² fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, u 0.00 (0.05) kg/m² fil-grupp tal-plaċebo fi studju 661-106. Fi studju 661-110, il-bidla fil-valur z tal-BMI fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor inżammet, u pazjenti li fil-passat ġew ikkurati bi plaċebo wrew żieda ta' 0.12 (0.07) kg/m².

Pazjenti adolexxenti b'CF li kienu eterozigotiċi għall-mutazzjoni F508del u t-tieni mutazzjoni assoċjata ma' attività CFTR residwa (studju 661-108)

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi f'ppFEV₁ kienet 11.7 (1.2) punti perċentwali fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 7.6 (1.2) punti perċentwali fil-grupp ta' ivacaftor, u -0.4 (1.2) punti perċentwali fil-grupp tal-plaċebo fi studju 661-108. Pazjenti li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 661-108 u komplew fuq it-trattament, urew titjib sostnut f'ppFEV₁ sa 96 ġimgħa fi studju 661-110 [bidla fil-grupp innifsu=16.9 (4.0) punti perċentwali]. Pazjenti li fil-passat kienu kkurati b'ivacaftor jew plaċebo u li rċievew Symkevi flimkien ma' ivacaftor fi studju 661-110, urew żieda ta' 4.1 (4.5) punti perċentwali u 6.0 (3.5) punti perċentwali, rispettivament.

Il-bidla assoluta medja (SE) mil-linja bażi fil-valur z tal-BMI kienet 0.24 (0.07) kg/m² fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor, 0.20 (0.07) kg/m² fil-grupp ta' ivacaftor, u 0.04 (0.07) kg/m² fil-grupp tal-plaċebo fi studju 661-108. Fi studju 661-110, il-bidla fil-valur z tal-BMI nżammet fil-grupp ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor 0.29 (0.22) kg/m², fil-grupp ta' ivacaftor 0.23 (0.27) kg/m², u fil-grupp tal-plaċebo 0.23 (0.19) kg/m².

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

Studju 661-115

Studju 661-115 kien prova ta' fażi 3, double-blind, li damet 8 ġimgħat f'67 pazjent li kellhom bejn 6 u inqas minn 12-il sena (età medja ta' 8.6 snin) li ntgħażlu 4:1 b'mod każwali jew għall-grupp li rċieva Symkevi jew għal grupp ta' blinding. Il-grupp ta' Symkevi inkluda pazjenti li kienu omozigotiċi għall-mutazzjoni F508del (F/F) (n=42) jew eterozigotiċi għall-mutazzjoni F508del u mutazzjoni oħra assoċjata ma' attività ta' CFTR residwa (F/RF [residual function - funzjoni residwa]) (n=12). Il-gruppi ta' blinding kienu plaċebo jekk omozigotiċi F/F (n=10), jew ivacaftor jekk eterozigotiċi F/RF (n=3). Erbgħa u hamsin pazjent irċievew jew tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg u ivacaftor 75 mg (pazjenti li kienu jiżnu < 40 kg fil-linja bażi) jew tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg u ivacaftor 150 mg (pazjenti li kienu jiżnu ≥ 40 kg fil-linja bażi), bi 12-il siegħa bejniethom. Il-pazjenti li rċievew tezacaftor/ivacaftor kellhom ppFEV₁ ≥ 70% waqt l-iscreening [ppFEV₁ medju fil-linja bażi ta' 86.5% (medda: 57.9, 124.1%)], LCI_{2.5} fil-linja bażi ta' 9.56 (medda: 6.95, 15.52), u piż ta' ≥15 kg. Pazjenti b'funzjoni anormali tal-fwied jew tal-kliewi ġew esklużi mill-istudju. Indeboliment anormali tal-fwied kien definit bħala kwalunkwe tnejn jew aktar minn ≥3 × ULN AST, ALT, GGT, ALP; ≥2 × ULN bilirubina totali; jew ≥5 × ULN ALT jew AST. Funzjoni anormali tal-kliewi kienet definita bħala GFR ≤ 45 mL/min/1.73 m² ikkalkulata skont l-ekwazzjoni Counahan-Barratt.

Fi studju 661-115, il-kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor irriżultat fi tnaqqis statistikament sinifikanti mil-linja bażi fil-grupp f'LCl_{2.5} sa ġimgha 8. Tnaqqis f'LCl_{2.5} kien osservat f'ġimgha 2 u nżamm sa ġimgha 8. Ara Tabella 7 għal sommarju tal-punti aħharin primarji u sekondarji. Il-parametri tat-tkabbir, li kienu punti aħharin esploratorji, baqgħu stabbli wara 8 ġimghat ta' trattament b'Symkevi.

Tabella 7: L-effett ta' Symkevi fuq il-parametri tal-effikaċja (studju 661-115)		
Parametru	Medja fil-linja bażi (SD) N=54	Bidla assoluta sa ġimgha 8* medja (95% CI) N=54
Punt aħhari primarju		
LCl _{2.5}	9.56 (2.06)	-0.51 (-0.74, -0.29) P<0.0001
Punti aħharin sekondarji u oħrajn ewlenin		
Punteġġi ta' dominju respiratorju CFQ-R (punti)	84.6 (11.4)	2.3 (-0.1, 4.6)
ppFEV ₁	86.5 (12.9)	2.8 (1.0, 4.6)
SD: Devjazzjoni Standard; CI: Intervall ta' Kunfidenza; CFQ-R: Kwestjonarju dwar il-Fibrożi Ċistika-Rivedut; FEV ₁ : Volum Espiratorju Sfurzat f'sekonda waħda * bidla fil-grupp innifsu		

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

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

Studju 661-116 parti A

Studju 661-116 parti A kien studju ta' fażi 3, open-label, multiċentriku, rollover, li dam 96 ġimgha biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' kura fit-tul b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti li kellhom 6 snin u aktar. Il-pazjenti fi studju 661-116 parti A tmexxew (rolled over) minn studji 661-113 parti B (n=64) u 661-115 (n=6). Studju 661-113 kien studju open-label ta' fażi 3 biex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti li kellhom bejn 6 snin sa inqas minn 12-il sena. L-istimi tal-medja LS għal pazjenti li tmexxew mill-istudju 661-115 kienu kkalkulati fuq pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-fergħa ta' tezacaftor/ivacaftor fl-istudju oriġinali (n=53). L-effikaċja kienet objettiv sekondarju għall-parti A tal-istudju.

Il-bidliet osservati matul l-istudji oriġinali kienu miżmuma fuq 96 ġimgha ta' kura b'Symkevi flimkien ma' ivacaftor:

F'ġimgha 96, il-bidla assoluta tal-medja LS mil-linja bażi oriġinali f'LCl_{2.5} għal pazjenti mill-istudju 661-115 kienet ta' -0.95 (95% CI: -1.38, -0.52).

Il-bidla assoluta tal-medja LS mil-linja bażi oriġinali fid-dominju respiratorju CFQ-R għal pazjenti mill-istudju 661-113 parti B kienet ta' 6.0 punti (95% CI: 1.1, 10.8), u għal pazjenti mill-istudju 661-115 kienet ta' 6.4 punti (95% CI: 3.5, 9.3).

Il-bidla assoluta tal-medja LS mil-linja bażi oriġinali fil-punteġġ-z tal-BMI għal pazjenti mill-istudju 661-113 parti B kienet ta' -0.07 (SD: 0.61), u għal pazjenti mill-istudju 661-115 kienet ta' 0.5 (SD: 0.52).

Tfal li kellhom inqas minn 6 snin

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

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Tabella 8: Parametri farmakokinetiċi medji (SD) ta' tezacaftor u ivacaftor fl-istat fiss f'pazjenti b'CF				
	Sustanza attiva	C_{max} (mcg/mL)	t_½ (sigħat)	AUC_{0-24h} jew AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)*
Tezacaftor 100 mg darba kuljum/ivacaftor 150 mg kull 12-il siegħa	Tezacaftor	6.52 (1.83)	156 (52.7)	82.7 (23.3)
	Ivacaftor	1.28 (0.440)	9.3 (1.7)	10.9 (3.89)
*AUC _{0-24h} għal tezacaftor u AUC _{0-12h} għal ivacaftor				

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Tezacaftor jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* tissuggerixxi li tezacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u CYP3A5. Wara l-ghoti orali ta' doża waħda ta' 100 mg ¹⁴C-tezacaftor lil individwi rġiel f'saħħithom, M1-TEZ, M2-TEZ, u M5-TEZ kienu t-tliet metaboliti li jiċċirkolaw maġġuri ta' tezacaftor fil-bnedmin, u kkontribwew għal 15%, 31%, u 33% tar-radjuattività totali, rispettivament. Fl-istat fiss, għall-kull wieħed mill-metaboliti, l-esponiment għal M1-TEZ, M2-TEZ u M5-TEZ huwa madwar 1.5 darbiet oghla milli għal tezacaftor. M1-TEZ għandu potenzja simili għal dik ta' tezacaftor u huwa kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M2-TEZ huwa ħafna inqas farmakoloġikament attiv minn tezacaftor jew M1-TEZ, u M5-TEZ mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv. Metabolit li jiċċirkola minuri ieħor, M3-TEZ, huwa ffurmat bil-glukuronidazzjoni diretta ta' tezacaftor.

Ivacaftor ukoll jiġi metabolizzat b'mod estensiv fil-bnedmin. Dejta *in vitro* u *in vivo* tindika li ivacaftor jiġi metabolizzat primarjament minn CYP3A4 u CYP3A5. M1-IVA u M6-IVA huma ż-żewġ metaboliti

maġġuri ta' ivacaftor fil-bnedmin. M1-IVA għandu madwar wiehed minn sitta tal-potenza ta' ivacaftor u hu kkunsidrat li hu farmakoloġikament attiv. M6-IVA mhuwiex ikkunsidrat farmakoloġikament attiv.

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

Eliminazzjoni

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

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

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

Indeboliment tal-fwied

Wara l-ġenotip ta' doži multipli ta' tezacaftor u ivacaftor għal 10 ijiem, individwi b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh Klassi B, punteġġ 7 sa 9) kellhom żieda ta' madwar 36% fl-AUC u 10% żieda fil- C_{max} għal tezacaftor, u 50% żieda fl-AUC ta' ivacaftor meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom meta mqabbla mad-demografija. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, kors modifikat ta' Symkevi huwa rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2).

L-effett ta' indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh Klassi C, punteġġ 10 sa 15) fuq il-farmakokinetika ta' tezacaftor u ivacaftor ma ġiex studjat. Id-daqs taż-żieda fl-esponiment f'dawn il-pazjenti mhuwiex magħruf iżda hu mistenni li jkun oġġla minn dak osservat f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied. Għalhekk, l-użu ta' Symkevi f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied mhuwiex irrakkomandat hlief jekk il-benefiċċji jizbqu r-riskji (ara Tabella 3 f'sezzjoni 4.2).

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

Indeboliment tal-kliwi

Tezacaftor waħdu jew flimkien ma' ivacaftor ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever (tnehhija tal-kreatinina ta' ≤ 30 mL/min) jew f'pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju. Fi studju farmakokinetiku fil-bnedmin b'tezacaftor waħdu, kien hemm eliminazzjoni minima ta' tezacaftor u l-metaboliti tiegħu fl-awrina (13.7% biss tar-radjuattività totali ġiet irkuprata fl-awrina, b'0.79% bħala l-prodott medikinali mhux mibdul).

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

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, dejta minn 665 pazjent fuq tezacaftor jew fuq tezacaftor flimkien ma' ivacaftor fi studji klinici ta' fazi 2/3 indikat li indeboliment hafif tal-kliewi [N=147; rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR - *estimated glomerular filtration rate*), stmata bil-metodu tal-modifika tad-dieta f'mard tal-kliewi, 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m²] u indeboliment moderat tal-kliewi (N=7; eGFR 30 sa < 60 mL/min/1.73 m²) ma affettwax it-tnehhija ta' tezacaftor b'mod sinifikanti. L-ebda aggstament fid-doza mhu rakkomandat ghal indeboliment hafif u moderat tal-kliewi. Il-kawtela hi rakkomandata waqt l-ghoti ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor lil pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'mard tal-kliewi fl-ahhar stadju.

Sess tal-persuna

Il-parametri farmakokinetici ta' tezacaftor u ivacaftor huma simili fl-irgiel u n-nisa.

Razza

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

Anzjani

Studji klinici ta' Symkevi flimkien ma' ivacaftor ma inkludewx pazjenti ta' aktar minn 75 sena. Il-parametri farmakokinetici ta' tezacaftor flimkien ma' ivacaftor f'pazjenti anzjani (bl-età ta' 65 sa 72 sena) huma komparabbli ma' daww f'adulti izghar.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Tabella 9: Medja (SD) tal-esponiment ghal tezacaftor u ivacaftor skont il-grupp tal-età				
Grupp ta' età	Doza	Tezacaftor medja (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)	Ivacaftor medja (SD) AUC_{0-12h} (mcg·h/mL)	M1-TEZ medja (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/mL)
6 snin sa < 12-il sena < 30 kg	TEZ 50 mg qd/ IVA 75 mg q12h	58.9 (17.5)	7.1 (1.95)	126 (30.0)
6 snin sa < 12-il sena ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	107 (30.1)	11.8 (3.89)	193 (45.8)
Adolexxenti	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	97.1 (35.8)	11.4 (5.5)	146 (35.7)
Adulti	TEZ 100 mg qd/ IVA 150 mg q12h	85.9 (28.0)	11.4 (4.14)	126 (34.9)
*L-esponimenti fil-medda tal-piz ta' ≥ 30 kg sa < 40 kg huma tbassir idderivat mill-mudell PK tal-popolazzjoni.				

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

Tezacaftor

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

Studji dwar it-tossiċità ġuvenili f'firien esposti matul il-jiem 7 sa 35 ta' wara t-twelid (PND 7-35) urew mortalità u moribundità, anke f'dożi baxxi. Is-sejbiet kienu relatati mad-doża u kienu b'mod ġenerali aktar severi meta d-dożaġġ ta' tezacaftor inbeda aktar kmieni fil-perjodu ta' wara t-twelid. L-esponiment fil-firien minn PND 21-49 ma weriex tossiċità fl-ogħla doża, li kienet madwar darbtejn l-esponiment maħsub għall-bniedem. Tezacaftor u l-metaboliti tiegħu, M1-TEZ, huma substrati għal P-gp. Livelli aktar baxxi ta' attività ta' P-gp fil-moħħ ta' firien iżgħar irriżultaw f'livelli oghla ta' tezacaftor u M1-TEZ fil-moħħ. Dawn is-sejbiet mhumiex rilevanti għall-popolazzjoni pedjatrika indikata ta' 6 snin sa 11-il sena, li l-livelli tagħhom ta' attività ta' P-gp huma ekwivalenti għal-livelli osservati fl-adulti.

Ivacaftor

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

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

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

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

Tezacaftor/ivacaftor

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

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

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

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

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

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

6.2 Inkompattibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

4 snin

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/18/1306/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Ottubru 2018

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Awwissu, 2023

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

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

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Iftaħ
Dahħal it-tab taht biex tagħlaq

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/18/1306/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

T T L E H Ġ S H

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/18/1306/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli
tezacaftor/ivacaftor

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Iftaħ
Dahhal it-tab taht biex taghlaq.

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/18/1306/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARD TAL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

7 pilloli

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

T T L E H Ġ S H

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda

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

EU/1/18/1306/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU - BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli
tezacaftor/ivacaftor

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

Vertex

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Symkevi u għalxiex jintuża

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

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

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

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Symkevi

Tihux Symkevi

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-fwied, jew kellek dawn il-problemi fil-passat. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek (ara sezzjoni 4).

- It-tabib tiegħek se jagħmel xi testijiet tad-demmi biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u waqt il-kura b'Symkevi, speċjalment jekk it-testijiet tad-demmi tiegħek kienu juru enzimi tal-fwied għoljin fil-passat. Enzimi tal-fwied miżjuda fid-demmi kienu osservati f'pazjenti b'CF li kienu qed jirċievu Symkevi.
- Ġiet osservata ħsara fil-fwied kif ukoll deterjorament fil-funzjoni tal-fwied f'pazjenti b'mard tal-fwied u mingħajr li kienu qed jirċievu korsijiet oħra ta' modulaturi tas-CFTR. Id-deterjorament tal-funzjoni tal-fwied jista' jkun serju u jista' jehtieg trapjant.

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

- Ġiet irrappurtata d-depressjoni (inkluż ħsibijiet ta' suwiċidju, bidliet fl-imġiba, ansjetà, u disturbi bl-irquad) fil-pazjenti waqt li kienu qed jieħdu Symkevi, u ġeneralment bdiet tidher fi żmien l-ewwel tliet xhur tat-trattament. Kellem lil tabib minnufih jekk inti (jew xi hadd li qed jieħu din il-medicina) ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi li jistgħu jkunu sinjali ta' depressjoni: burdata ta' dwejjaq jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali jew ħsibijiet li twegġa' jew toqtol lilek innifsek u/jew diffikultajiet biex torqod (ara sezzjoni 4).
- **It-tabib tiegħek jista' jwettaq xi eżamijiet tal-ghajnejn** qabel u matul il-kura b'Symkevi. Lenti tal-ghajn imċajpra (katarretta) mingħajr l-ebda effett fuq il-vista seħħet f'xi tfal u adolexxenti li rċievu din il-kura.
- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi**, jew kellek dawn il-problemi fil-passat.
- **Kellem lit-tabib tiegħek** qabel tibda l-kura jekk irċivejt **trapjant ta' organu**.

Tfal taht is-6 snin

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

Mediċini oħra u Symkevi

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

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

Symkevi ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Symkevi fih is-sodium

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

3. Kif għandek tieħu Symkevi

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

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

Symkevi normalment jittieħed ma' ivacaftor.

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

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

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

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

Il-pilloli qegħdin għall-użu orali.

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

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

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

Jekk tiehu Symkevi aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Symkevi

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

Jekk tieqaf tiehu Symkevi

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji serji

Sinjali possibbli ta' problemi fil-fwied

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

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

Depressjoni

Sinjali ta' din jinkludu burdata ta' dwejjaq jew bdil fil-burdata, ansjetà, sensazzjonijiet ta' skonfort emozzjonali.

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

Effetti sekondarji osservati b'Symkevi:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Uġiġh ta' ras
- Riħ komuni

Komuni(jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

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

Effetti sekondarji li ġew osservati b'ivacaftor:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (riħ komuni), li jinkludu wġiħ fil-grizmejn u kongestjoni nażali
- Uġiħ ta' ras
- Sturdament
- Uġiħ fl-istonku (addominali)
- Dijarea
- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demm
- Raxx
- Tibdil fit-tip ta' batterji fil-mukus

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

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

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

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

Effetti sekondarji ohra fit-tfal u l-adolessenti

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Symkevi

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

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Symkevi

Is-sustanzi attivi huma tezacaftor u ivacaftor.

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, sodium laurilsulfate (E487), hypromellose 2910 (E464), microcrystalline cellulose (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), u magnesium stearate (E470b) (ara sezzjoni 2 "Symkevi fih is-sodium").
- Kisja tar-ritra tal-pillola: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), talc (E553b).

Symkevi 100 mg/150 mg pilloli miksija b'rita

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

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: Hypromellose acetate succinate, sodium laurilsulfate (E487), hypromellose 2910 (E464), microcrystalline cellulose (E460(i)), croscarmellose sodium (E468), u magnesium stearate (E470b) (ara sezzjoni 2 "Symkevi fih is-sodium").
- Kisja tar-ritra tal-pillola: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropyl cellulose (E463), titanium dioxide (E171), talc (E553b), u ossidu tal-hadid isfar (E172).

Kif jidher Symkevi u l-kontenut tal-pakkett

Symkevi 50 mg/75 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli bojod, b'forma ovali (b'daqs ta' 12.70 mm x 6.78 mm) stampati b'"V50" fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

Symkevi 100 mg /150 mg pilloli miksija b'rita huma pilloli sofor, b'forma ovali (b'daqs ta' 15.9 mm x 8.5 mm) stampati b'"V100" fuq naħa u xejn fuq in-naħa l-oħra.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
L-Irlanda
Tel: +353 (0)1 761 7299

Manifattur

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ir-Renju Unit

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI
TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tezacaftor / ivacaftor, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar każijiet ta' insuffiċjenza tal-fwied f'pazjenti kemm b'mard tal-fwied pre-eżistenti kif ukoll dawg mingħajr għal elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) u fil-kuntest ta' aġġornamenti li saru għall-informazzjoni tal-prodott għal ELX/TEZ/IVA, minhabba n-natura serja ħafna tal-avvenimenti inkwistjoni, il-PRAC jikkunsidra li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom tezacaftor / ivacaftor għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar l-ansjetà u d-disturbi bl-irqad minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż f'xi każijiet de-challenge pożittiv, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn tezacaftor / ivacaftor, u l-ansjetà u d-disturbi bl-irqad hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom tezacaftor / ivacaftor għandha tiġi emendat kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tezacaftor / ivacaftor is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tezacaftor / ivacaftor mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.