

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate
Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține tezacaftor (*tezacaftorum*) 50 mg și ivacaftor (*ivacaftorum*) 75 mg.

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate

Comprimat de culoare albă, de formă capsulară, marcat cu „V50” pe una din fețe și nemarcat pe cealaltă față (dimensiuni 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Symkevi este indicat, în cadrul unei scheme terapeutice în asociere cu ivacaftor comprimate, pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC) cu vârsta de 6 ani și peste, care prezintă mutație *F508del* în stare homozigotă sau care prezintă mutație *F508del* în stare heterozigotă și au una dintre următoarele mutații ale genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* și *3849+10kbC→T*.

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

La adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 6 ani și peste, dozele care trebuie administrate sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind doza pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste		
Vârstă/Greutate	Dimineața (1 comprimat)	Seara (1 comprimat)
între 6 și < 12 ani și greutate < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
între 6 și < 12 ani și greutate ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ani	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Doza de dimineață și de seară trebuie administrată la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente cu conținut lipidic (vezi Mod de administrare).

Doză omisă

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

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

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

Administrarea concomitentă a inhibitorilor CYP3A

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

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Tabelul 2: Recomandări privind dozele pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A		
Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Se administrează alternativ în fiecare dimineață: - un comprimat de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg într-o singură priză în prima zi - un comprimat de ivacaftor 75 mg în ziua următoare. Se continuă alternând comprimatele în fiecare zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Nicio doză de seară.

Tabelul 2: Recomandări privind dozele pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP3A		
Vârstă/Greutate	Inhibitori moderați ai CYP3A	Inhibitori puternici ai CYP3A
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Se administrează alternativ în fiecare dimineață: - un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi, în prima zi - un comprimat de ivacaftor 150 mg în ziua următoare. Se continuă alternând comprimatele în fiecare zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Nicio doză de seară.
12 ani și peste	Se administrează alternativ în fiecare dimineață: - un comprimat de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi, în prima zi - un comprimat de ivacaftor 150 mg în ziua următoare. Se continuă alternând comprimatele în fiecare zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3-4 zile. Nicio doză de seară.

Grupe speciale de pacienți

Persoane vârstnice

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Pentru ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică, (vezi Tabelul 3). La pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), nu există experiențe privind utilizarea Symkevi; prin urmare, administrarea acestuia nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile. În astfel de cazuri, trebuie să se administreze o doză redusă de Symkevi (vezi pct. 4.4 și 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei de Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară severă (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări privind dozele care trebuie administrate la pacienții cu insuficiență hepatică		
Vârstă/Greutate	Moderată (Child-Pugh clasa B)	Severă (Child-Pugh clasa C)
între 6 ani și < 12 ani, < 30 kg	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg o dată pe zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg o dată pe zi sau mai puțin frecvent. Intervalele între doze trebuie modificate în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate. Nicio doză de seară.
între 6 ani și < 12 ani, ≥ 30 kg	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi sau mai puțin frecvent. Intervalele între doze trebuie modificate în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate. Nicio doză de seară.
12 ani și peste	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi. Nicio doză de seară.	Un comprimat de dimineață de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg o dată pe zi sau mai puțin frecvent. Intervalele între doze trebuie modificate în funcție de răspunsul clinic și de tolerabilitate. Nicio doză de seară.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Symkevi la copii cu vârsta mai mică de 6 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite deoarece datele clinice disponibile în prezent nu prevăd alte metode de administrare.

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

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

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Creștere a valorilor serice ale transaminazelor și afectare hepatică

Cazurile de insuficiență hepatică ce a cauzat transplant au fost raportate în primele 6 luni de tratament la pacienții cu și fără boală hepatică avansată preexistentă în timpul administrării tratamentului cu alte scheme terapeutice pe bază de modulatori ale *CFTR*. Asocierea tezacaftor/ivacaftor cu ivacaftor trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boală hepatică avansată și numai dacă se anticipează ca beneficiile să depășească riscurile. În cazul utilizării tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor la acești pacienți, se impune monitorizarea atentă după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Creșterea valorilor serice ale transaminazelor este frecventă la pacienții cu FC și a fost observată la unii pacienți tratați cu tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor, precum și cu ivacaftor în monoterapie. Prin urmare, evaluările testelor funcționale hepatice sunt recomandate tuturor pacienților înaintea începerii tratamentului, la intervale de trei luni pe parcursul primului an de tratament și ulterior anual. În cazul pacienților cu antecedente de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, trebuie să se ia în considerare monitorizarea mai frecventă a testelor funcționale hepatice. Se va întrerupe tratamentul și se vor măsura prompt valorile serice ale transaminazelor și bilirubinemia totală dacă un pacient dezvoltă semne sau simptome de afectare hepatică. Se va întrerupe administrarea dozelor în cazul în care în care ALT sau AST $>5 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSN] sau ALT ori AST $>3 \times$ LSN cu bilirubinemie $>2 \times$ LSN). Se vor monitoriza atent rezultatele analizelor de laborator până la remiterea anomaliilor. După remitere, se vor lua în considerare beneficiile și riscurile reluării tratamentului (vezi pct. 4.8). Pacienții care reiau tratamentul după întrerupere trebuie monitorizați cu atenție.

Insuficiență hepatică

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

Depresie

Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv ideatie suicidară și tentativă de suicid) la pacienții tratați cu tezacaftor/ivacaftor în asociere cu ivacaftor, care apar de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau oprirea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, a gândurilor suicidare, a schimbărilor neobișnuite de comportament, a anxietății sau a insomniei și trebuie sfătuiți să solicite imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

Insuficiență renală

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți după un transplant de organ

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

Interacțiuni cu medicamente

Inductori ai CYP3A

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

Inhibitori ai CYP3A

Doza de tezacaftor/ivacaftor și ivacaftor trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5 și Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Cataractă

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

Conținut de sodiu

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente care afectează farmacocinetica tezacaftorului și ivacaftorului

Inductori ai CYP3A

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

Exemplele de inductori puternici ai CYP3A includ rifampicină, rifabutină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină și sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Inhibitori ai CYP3A

Administrarea concomitentă cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A, a crescut expunerea la tezacaftor (măsurată prin ASC) de 4 ori și a crescut ASC pentru ivacaftor de 15,6 ori. Doza de

Symkevi trebuie ajustată la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Exemplele de inhibitori puternici ai CYP3A includ ketoconazol, itraconazol, posaconazol și voriconazol, telitromicină și claritromicină.

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

Exemplele de inhibitori moderați ai CYP3A includ fluconazol, eritromicină și verapamil.

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

Potențialul tezacaftorului/ivacaftorului de a interacționa cu transportorii

Studiile *in vitro* au arătat că tezacaftorul este un substrat pentru transportorul de absorbție, OATP1B1, și transportorii de eflux, glicoproteina P (gp P) și proteina de rezistență la cancerul de sân (BCRP). Tezacaftorul nu este un substrat al OATP1B3. Nu se preconizează ca expunerea la tezacaftor să fie afectată semnificativ de inhibitorii administrați concomitent ai OATP1B1, gp P sau BCRP dată fiind permeabilitatea intrinsecă ridicată a acestuia și probabilitatea scăzută ca acesta să fie excretat intact. Cu toate acestea, expunerea la M2-TEZ (metabolitul tezacaftorului) poate fi crescută de inhibitorii gp P. Prin urmare, se recomandă prudență când inhibitorii gp P sunt administrați împreună cu Symkevi.

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

Ciprofloxacină

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

Medicamente care sunt afectate de tezacaftor și ivacaftor

Substraturi ale CYP2C9

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

CYP3A, digoxină și alte substraturi ale gp P

Substraturi ale CYP3A

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

Digoxină și alte substraturi ale gp P

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

Contraceptive hormonale

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

Substraturi ale OATP1B1

Symkevi în asociere cu ivacaftor a fost studiat împreună cu pitavastatină, un substrat al OATP1B1, și s-a constatat că nu prezintă niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la pitavastatină (expunere de 1,24 ori mai mare pe baza ASC). Nu este necesară nicio ajustare a dozei de substraturi ale OATP1B1 la administrarea concomitentă cu Symkevi.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Date limitate evidențiază că tezacaftorul și ivacaftorul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratament având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Tezacaftor

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

Ivacaftor

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse observate în cazul administrării de Symkevi în asociere cu ivacaftor și de ivacaftor în monoterapie în studiile clinice. Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4: Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior, rinofaringită*	foarte frecvente
	Rinită	frecvente
Tulburări psihice	Depresie	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee*, amețeală*	foarte frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere orofaringiană, congestie nazală	foarte frecvente
	Congestie sinusală*, eritem faringian	frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, diaree	foarte frecvente
	Greață*	frecvente

Tabelul 4: Reacții adverse		
Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor	foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	foarte frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente

*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ în asociere cu ivacaftor.

Datele de siguranță provenite de la 1042 adulți și 130 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și sub 12 ani, tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor pentru o perioadă suplimentară de 96 săptămâni în cadrul a două studii de tranziție care evaluau siguranța și eficacitatea pe termen lung (studiul 661-110 și, respectiv, studiul 661-116, partea A), au fost consecvente cu datele de siguranță obținute în cadrul studiilor de fază 3 controlate cu placebo.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor

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

Copii și adolescenți

Siguranța Symkevi în asociere cu ivacaftor a fost evaluată la 124 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani. Doza de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg și de ivacaftor 150 mg nu a fost studiată în studiile clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani cu greutatea cuprinsă între 30 și sub 40 kg.

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

Pe parcursul studiului deschis, de fază 3, cu durata de 24 săptămâni la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (studiul 661-113, partea B, n=70), incidența valorilor serice maxime ale transaminazelor (ALT sau AST) de peste 8, de peste 5 sau de peste 3 ori mai mari decât LSN a fost de 1,4%, 4,3% și, respectiv, de 10,0%. Niciunul dintre pacienții tratați cu Symkevi nu a prezentat valori serice crescute ale transaminazelor de peste 3 ori mai mari decât LSN asociate cu valori crescute ale bilirubinei totale de peste 2 ori mai mari decât LSN sau nu a întrerupt tratamentul cu Symkevi din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza creșterii valorilor serice ale transaminazelor și apoi a reluat cu succes tratamentul cu Symkevi (vezi pct. 4.4 pentru abordarea terapeutică a creșterii valorilor serice ale transaminazelor).

Alte grupe speciale de pacienți

Profilul de siguranță al Symkevi în asociere cu ivacaftor, inclusiv evenimentele respiratorii (de exemplu, disconfort toracic, dispnee și respirație anormală) a fost, în general, similar la toate subgrupele de pacienți, inclusiv analizând în funcție de vârstă, sex și valoarea inițială procentuală a FEV₁ (ppFEV₁).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Efecte asupra clorurii în transpirație

În studiul 661-106 (pacienți homozigoți pentru mutația *F508del*), diferența de tratament între Symkevi în asociere cu ivacaftor și placebo în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de -10,1 mmol/l (ÎI 95%: -11,4; -8,8; *p* nominal<0,0001*).

În studiul 661-108 (pacienți heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), diferența de tratament în ceea ce privește modificarea absolută medie de

la momentul inițial până în săptămâna 8 a clorurii în transpirație, a fost de -9,5 mmol/l (Î 95%: -11,7; -7,3; p nominal<0,0001*) între Symkevi în asociere cu ivacaftor și placebo, și de -4,5 mmol/l (Î 95%: -6,7; -2,3; p nominal<0,0001*) între ivacaftor și placebo.

În studiul 661-115 (pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani care erau homozigoți sau heterozigoți pentru mutația *F508del* și cu o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală), diferența de tratament în ceea ce privește modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 8 a clorurii în transpirație a fost de -12,3 mmol/l (Î 95%: -15,3, -9,3; p nominal< 0,0001). În cadrul analizelor de subgrup, modificarea absolută medie a fost de -12,9 mmol/l (Î 95%: -16,0, -9,9) la pacienții cu F/F și la pacienții cu F/RF modificarea absolută medie a fost de -10,9 mmol/l (Î 95%: -20,8, -0,9).

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

În studiul 661-116, partea A, pacienții (cu vârsta de 6 ani și peste) au efectuat tranziția de la studiile 661-113, partea B și 661-115. Modificările observate asupra clorurii în transpirație în studiile 661-113, partea B și 661-115 s-au menținut pe parcursul perioadei de 96 săptămâni de tratament cu Symkevi în asociere cu ivacaftor. În săptămâna 96, modificarea absolută a mediei CMMP de la momentul inițial din cadrul studiului principal pentru clorura în transpirație la pacienții din studiul 661-116, partea B, a fost de -16,2 mmol/l (Î 95%: -21,9; -10,5), iar la pacienții din studiul 661-115 a fost de -13,8 mmol/l (Î 95%: -17,7; -9,9).

Evaluarea ECG

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

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Symkevi în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimat la pacienții adulți și adolescenți cu FC a fost demonstrată în două studii de fază 3 controlate, în regim dublu-orb (studiul 661-106 și studiul 661-108) și într-un studiu de extensie fază 3, în regim deschis (studiul 661-110).

Studiul 661-106 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni. În total, au fost randomizați 504 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 26,3 ani) care erau homozigoți pentru mutația *F508del* la nivelul genei *CFTR* (randomizare 1:1: 248 la Symkevi în asociere cu ivacaftor, 256 la placebo). Pacienții aveau o valoare procentuală preconizată a volumului expirator forțat într-o secundă (ppFEV₁), la selecție, cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV₁ medie la momentul inițial a fost de 60,0% (interval: între 27,8% și 96,2%).

Studiul 661-108 a fost un studiu de tranziție, randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, cu 2 perioade și 3 tratamente și cu durata de 8 săptămâni. În total, au fost randomizați 244 pacienți cu vârsta de 12 ani și peste (vârsta medie 34,8 ani) care erau heterozigoți pentru mutația *F508del* și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală, administrându-li-se secvențe de tratament care au inclus Symkevi în asociere cu ivacaftor, ivacaftor și placebo. Pacienții aveau o valoare ppFEV₁, la selecție cuprinsă între 40 și 90%. Valoarea ppFEV₁ medie la momentul inițial a fost de 62,3% (interval: între 34,6% și 93,5%).

Pacienții din studiile 661-106 și 661-108 au continuat să ia terapiile lor considerate standardul de îngrijire pentru FC în timpul studiilor (de exemplu, bronhodilatatoare, antibiotice inhalabile, dornază alfa și soluție salină hipertonică) și au fost eligibili să efectueze tranziția la un studiu de extensie în regim deschis cu durata de 96 săptămâni (studiul 661-110). Pacienții aveau o mutație *CFTR* specificată în protocol confirmată prin genotipare și un diagnostic confirmat de FC.

Pacienții cu antecedente de colonizare cu organisme asociate cu o diminuare mai rapidă a statusului pulmonar, cum sunt *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* sau *Mycobacterium abscessus*, ori care au avut rezultate anormale la două sau mai multe analize ale funcției hepatice (ALT, AST, AP,

GGT $\geq 3 \times$ LSN sau bilirubină totală $\geq 2 \times$ LSN) sau AST ori ALT $\geq 5 \times$ LSN au fost excluși din ambele studii.

Studiul 661-106

În studiul 661-106, tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV₁ (vezi Tabelul 5). Diferența de tratament între Symkevi (în asociere cu ivacaftor) și placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al modificării absolute medii (Î 95%) a ppFEV₁ de la momentul inițial până în săptămâna 24 a fost de 4,0 puncte procentuale (Î 95%: 3,1; 4,8; $p < 0,0001$). Îmbunătățirea medie a ppFEV₁ a fost observată la prima evaluare din ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 24 săptămâni. Îmbunătățirile ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, sex, valoarea ppFEV₁ la momentul inițial, colonizarea cu *Pseudomonas*, utilizarea concomitentă a terapiilor standard de îngrijire pentru FC și regiune geografică. Vezi Tabelul 5 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 661-106)			
Analiză	Statistică	Placebo N=256	Symkevi în asociere cu ivacaftor N=248
Primară			
ppFEV ₁ Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (Î 95%)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	247/248 3,4 (2,7, 4,0)
Modificarea absolută medie de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte procentuale)**	Diferența între tratamente Medie CMMP (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> <0,0001*	
Secundare cheie			
ppFEV ₁ Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (Î 95%)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
Modificarea relativă de la momentul inițial până în săptămâna 24 (%)**	Diferența între tratamente Medie CMMP (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> <0,0001*	
Exacerbări pulmonare	Număr de subiecți cu evenimente (n)/N Număr de evenimente (rată estimată de evenimente pe an [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Numărul de exacerbări pulmonare de la momentul inițial până în săptămâna 24	Rată de risc (RR) (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
IMC Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)

Tabelul 5: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 661-106)			
Analiză	Statistică	Placebo N=256	Symkevi în asociere cu ivacaftor N=248
Modificarea absolută a IMC în săptămâna 24 (kg/m ²)**	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (Î 95%)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Diferența între tratamente Medie CMMP (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127 [#]	
Scorul domeniului respirator CFQ-R Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (Î 95%)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Modificarea absolută de la momentul inițial până în săptămâna 24 (puncte)**	Diferența între tratamente Medie CMMP (Î 95%) Valoarea <i>p</i>	5,1 (3,2; 7,0) <i>P</i> nominal<0,0001 [±]	
ppFEV ₁ : valoare procentuală preconizată a volumul expirator forțat într-o secundă; AS: abaterea standard; Medie CMMP: media prin metoda celor mai mici pătrate; Î: interval de încredere; IMC: indice de masă corporală; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit.			
**Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică.			
**Model cu efecte mixte pentru măsurători repetate, cu tratamentul, vizita, interacțiunea tratament-vizită, sexul, grupa de vârstă (<18, ≥18 ani) la selecție, valoarea inițială și interacțiunea valoare inițială-vizită ca efecte fixe.			
†Rata de evenimente estimată pe an, calculată utilizând 48 săptămâni pe an.			
#Valoare <i>p</i> nesemnificativă statistic.			
±Valoare <i>p</i> nominală, bazată pe procedura de testare ierarhică.			

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

Valoarea IMC a crescut în ambele grupuri de tratament (Symkevi în asociere cu ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Diferența de tratament de 0,06 kg/m² pentru modificarea medie a IMC de la momentul inițial până în săptămâna 24 (Î 95%: -0,08; 0,19) nu a fost semnificativă statistic (*P*=0,4127).

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

Studiul 661-108

Din 244 pacienți înrolați în studiul 661-108, au fost prezente următoarele mutații indicate asociate cu activitatea CFTR reziduală: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G și 3849+10kbC→T*.

În studiul 661-108, tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic a ppFEV₁ (vezi Tabelul 6). Diferența de tratament între pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și pacienții tratați cu placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar al modificării absolute medii a ppFEV₁ de la momentul inițial până la media dintre săptămâna 4 și săptămâna 8 a fost de 6,8 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 5,7; 7,8; $p<0,0001$). Diferența de tratament între pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie și pacienții tratați cu placebo a fost de 4,7 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 3,7; 5,8; $p<0,0001$) și de 2,1 puncte procentuale (ÎÎ 95%: 1,2; 2,9) între pacienții tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și pacienții tratați cu ivacaftor în monoterapie. Îmbunătățirea medie a ppFEV₁ a fost observată la prima evaluare din ziua 15 și s-a menținut pe tot parcursul perioadei de tratament de 8 săptămâni. Îmbunătățirile ppFEV₁ au fost observate indiferent de vârstă, severitatea bolii, sex, clasa mutațiilor, colonizarea cu *Pseudomonas*, utilizarea concomitentă a terapiilor standard de îngrijire pentru FC și regiune geografică. Vezi Tabelul 6 pentru rezumatul rezultatelor primare și secundare cheie.

Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 661-108)				
Analiză	Statistică	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi în asociere cu ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 95%)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
Modificarea absolută medie de la momentul inițial până la media dintre săptămâna 4 și săptămâna 8 (puncte procentuale)**	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea p	Nu este cazul Nu este cazul	4,7 (3,7; 5,8) $p<0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $p<0,0001^*$
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	Nu este cazul	2,1 (1,2; 2,9)
Scorul domeniului respirator al CFQ-R Valoarea inițială	n/N Medie (AS)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Modificare în cadrul grupului Medie CMMP (ÎÎ 95%)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
Modificarea absolută medie de la momentul inițial până la media dintre săptămâna 4 și săptămâna 8 (puncte)**	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru placebo (ÎÎ 95%) Valoarea p	Nu este cazul Nu este cazul	9,7 (7,2; 12,2) $p<0,0001^*$	11,1 (8,7; 13,6) $p<0,0001^*$
	Diferența între tratamente comparativ cu media CMMP pentru IVA (ÎÎ 95%)	Nu este cazul	Nu este cazul	1,4 (-1,0; 3,9)

Tabelul 6: Analizele de eficacitate primare și secundare cheie, setul complet de analiză (studiul 661-108)				
Analiză	Statistică	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi în asociere cu ivacaftor N=161
ppFEV₁: valoare procentuală preconizată a volumul expirator forțat într-o secundă; AS: abaterea standard; Medie CMMP: media prin metoda celor mai mici Pătrate; ÎI: interval de încredere; IVA: ivacaftor; CFQ-R: Chestionarul privind fibroza chistică-revizuit. *Indică faptul că semnificația statistică a fost confirmată în procedura de testare ierarhică. **Model liniar cu efecte mixte, cu tratamentul, perioada și valoarea inițială a ppFEV₁ în cadrul studiului ca efecte fixe și subiectul ca efect aleatoriu.				

Analiza subgrupeii de pacienți cu disfuncție pulmonară severă (ppFEV₁ <40)

În studiul 661-106 și studiul 661-108 au fost incluși, în total, 39 pacienți tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor care aveau ppFEV₁ <40. În studiul 661-106, 23 pacienți cu ppFEV₁ <40 la momentul inițial primeau Symkevi și 24 pacienți primeau placebo. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu Symkevi și cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV₁ până în săptămâna 24 a fost de 3,5 puncte procentuale (ÎI 95%: 1,0; 6,1). În studiul 661-108, 16 pacienți cu ppFEV₁ <40 la momentul inițial primeau Symkevi, 13 pacienți primeau ivacaftor și 15 pacienți primeau placebo. Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu Symkevi și cei tratați cu placebo în ceea ce privește modificarea absolută a ppFEV₁ până la media dintre săptămâna 4 și săptămâna 8 a fost de 4,4 puncte procentuale (ÎI 95%: 1,1; 7,8). Diferența de tratament medie între pacienții tratați cu ivacaftor și pacienții tratați cu placebo a fost de 4,4 puncte procentuale (ÎI 95%: 0,9; 7,9).

Studiul 661-110

Studiul 661-110 a fost un studiu de tranziție de fază 3, multicentric, deschis, pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentului de lungă durată cu Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste cu fibroză chistică, homozigoți sau heterozigoți pentru mutația *F508del* a genei CFTR. Studiul 661-110 a constat în 3 părți, partea A cu o perioadă de tratament de aproximativ 96 de săptămâni, partea B cu o perioadă de tratament de aproximativ 96 de săptămâni și partea C cu o perioadă de tratament de aproximativ 192 de săptămâni. Pacienții au fost înrolați din 8 studii principale diferite, cu terapii de fond diferite și perioade de tratament diferite înainte de intrarea în studiu. Eficacitatea a fost un obiectiv secundar al studiului 661-110 și criteriile finale de evaluare a eficacității nu au fost ajustate pentru multiplicitate.

În partea A, pacienții cărora li s-a administrat placebo în ambele studii, studiul 661-106 și studiul 661-108, au arătat îmbunătățiri ale ppFEV₁ când au fost tratați cu Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiul 661-110 [studiul 661-106: modificare în cadrul grupului = 2,1 (ÎI 95%: 0,8; 3,3) puncte procentuale, studiul 661-108: modificare în cadrul grupului = 4,1 (ÎI 95%: 2,2; 6,0) puncte procentuale]. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiile principale și care au continuat tratamentul au arătat o ușoară atenuare a ppFEV₁ în studiul de extensie, dar efectul general al tratamentului a fost în continuare pozitiv, aceasta însemnând o îmbunătățire față de momentul inițial, până la 120 săptămâni în studiul 661-106 și, respectiv, până la 104 săptămâni în studiul 661-108. Au fost observate tendințe similare pentru scorul domeniului respirator al CFQ-R, rata de exacerbare pulmonară și IMC.

În partea B se observă rezultate în general similare. În partea C s-au colectat doar evaluări ale siguranței.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Adolescenții au fost incluși în studii alături de adulți.

Pacienți adolescenți cu FC care erau homozigoți pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR (studiul 661-106)

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a ppFEV₁ a fost de 3,5 (0,6) puncte procentuale în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și de -0,4 (0,6) puncte procentuale în grupul tratat cu placebo în studiul 661-106. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiul 661-106 și care au continuat tratamentul au prezentat o menținere a îmbunătățirilor ppFEV₁ până la 96 săptămâni în studiul 661-110 [modificare în cadrul grupului = 1,5 (1,6) puncte procentuale]. Pacienții tratați anterior cu placebo cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiul 661-110 au prezentat o creștere de 0,9 (1,7) puncte procentuale.

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a valorii z pentru IMC a fost de -0,01(0,05) kg/m² în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor și de 0,00 (0,05) kg/m² în grupul tratat cu placebo în studiul 661-106. În studiul 661-110, modificarea valorii z pentru IMC în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor s-a menținut, iar pacienții tratați anterior cu placebo au prezentat o creștere de 0,12 (0,07) kg/m².

Pacienți adolescenți cu FC care erau heterozigoți pentru mutația F508del și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (studiul 661-108)

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a ppFEV₁ a fost de 11,7 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, de 7,6 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu ivacaftor și de -0,4 (1,2) puncte procentuale în grupul tratat cu placebo în studiul 661-108. Pacienții cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiul 661-108 și care au continuat tratamentul au prezentat o menținere a îmbunătățirilor ppFEV₁ până la 96 săptămâni în studiul 661-110 [modificare în cadrul grupului = 16,9 (4,0) puncte procentuale]. Pacienții tratați anterior cu ivacaftor sau placebo cărora li s-a administrat Symkevi în asociere cu ivacaftor în studiul 661-110 au prezentat o creștere de 4,1 (4,5) puncte procentuale și respectiv 6,0 (3,5) puncte procentuale.

Modificarea medie absolută (SE) de la momentul inițial a valorii z pentru IMC a fost de 0,24 (0,07) kg/m² în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m² în grupul tratat cu ivacaftor și de 0,04 (0,07) kg/m² în grupul tratat cu placebo în studiul 661-108. În studiul 661-110, modificarea valorii z pentru IMC s-a menținut în grupul tratat cu Symkevi în asociere cu ivacaftor: 0,29 (0,22) kg/m², în grupul tratat cu ivacaftor: 0,23 (0,27) kg/m² și în grupul tratat cu placebo: 0,23 (0,19) kg/m².

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani

Studiul 661-115

Studiul 661-115 a fost un studiu de fază 3, dublu-orb, cu durata de 8 săptămâni, la 67 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani (vârsta medie 8,6 ani), care au fost repartizați randomizat în raport 4:1 fie la grupul cu Symkevi, fie la un grup în regim orb. Grupul cu Symkevi a inclus pacienți care erau homozigoți pentru mutația F508del (F/F) (n=42) sau heterozigoți pentru mutația F508del și aveau o a doua mutație asociată cu activitatea CFTR reziduală (F/RF) (n=12). Grupurile în regim orb erau placebo în cazul homozigoților F/F (n=10), sau ivacaftor în cazul heterozigoților F/RF (n=3). La 54 pacienți s-au administrat tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg și ivacaftor 75 mg (pacienți cu greutatea sub 40 kg la momentul inițial) sau tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg și ivacaftor 150 mg (pacienți cu greutatea de cel puțin 40 kg la momentul inițial), la interval de 12 ore. Pacienții cărora li s-a administrat tezacaftor/ivacaftor au avut o valoare a ppFEV₁ de cel puțin 70% la momentul inițial

[valoarea medie a ppFEV₁ la momentul inițial a fost de 86,5% (interval: 57,9, 124,1%)], LCI_{2,5} (indice de clearance pulmonar) de 9,56 (interval: 6,95, 15,52) și greutate de cel puțin 15 kg. Pacienții cu funcție hepatică sau renală anormală au fost excluși din studiu. Insuficiența hepatică anormală a fost definită prin cel puțin două dintre următoarele: valori crescute ale AST, ALT, GGT, FAL de peste $\geq 3 \times \text{LSN}$; valori crescute ale bilirubinei totale de $\geq 2 \times \text{LSN}$; sau valori crescute ale ALT sau AST de peste $\geq 5 \times \text{LSN}$. Funcția renală anormală a fost definită prin RFG $\leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ calculată prin ecuația Counahan-Barratt.

În studiul 661-115, tratamentul cu Symkevi în asociere cu ivacaftor a dus la o scădere semnificativă a LCI_{2,5} în cadrul grupului, de la momentul inițial până în săptămâna 8. Scăderea LCI_{2,5} a fost observată în săptămâna 2 și s-a menținut până în săptămâna 8. Vezi Tabelul 7 pentru rezumatul criteriilor de evaluare primare și secundare cheie. Parametrii de creștere, care au fost criterii de evaluare exploratorii, s-au menținut stabili în cursul celor 8 săptămâni de tratament cu Symkevi.

Tabelul 7: Efectul Symkevi asupra parametrilor de eficacitate (studiul 661-115)		
Parametru	Media la momentul inițial (AS) N=54	Modificarea absolută până în săptămâna 8* media (Î 95%) N=54
Criteriu de evaluare principal		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74, -0,29) p<0,0001
Criterii de evaluare cheie secundare și alte criterii de evaluare cheie		
Scorul domeniului respirator CFQ-R (puncte)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1, 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
AS: abatere standard; Î: interval de încredere; CFQ-R: Chestionarul revizuit privind fibroza chistică; FEV ₁ : volumul expirator forțat într-o secundă * modificare în cadrul grupului		

În cadrul analizelor de subgrup pentru pacienții cu F/F și F/RF, modificarea absolută medie a LCI_{2,5} în cadrul grupului a fost de -0,39 (Î 95: -0,67, -0,10) și, respectiv, -0,92 (Î 95%: -1,65, -0,20). Modificarea medie a scorurilor domeniului respirator al CFQ-R la pacienții cu F/F și F/RF în cadrul grupului a fost de 1,4 puncte (Î 95%: -1,9, 4,7) și, respectiv, 5,6 puncte (Î 95%: -2,8, 13,9).

Doza de tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg și ivacaftor 150 mg nu a fost investigată în cadrul studiilor clinice la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani cu greutatea cuprinsă între 30 kg și sub 40 kg.

Studiul 661-116, partea A

Studiul 661-116, partea A, a fost un studiu de fază 3, de tranziție, multicentric, în regim deschis, cu durata de 96 săptămâni, pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului pe termen lung cu Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. Pacienții din studiul 661-116, partea A, au efectuat tranziția de la studiile 661-113, partea B (n=64) și 661-115 (n=66). Studiul 661-113 a fost un studiu de fază 3, în regim deschis, pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului cu Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 ani și sub 12 ani. Estimările mediei CMMP la pacienții care au efectuat tranziția de la studiul 661-115 au fost calculate pentru pacienții randomizați la brațul de tratament cu tezacaftor/ivacaftor în cadrul studiului principal (n=53). Eficacitatea a fost un obiectiv secundar al părții A a studiului.

Modificările observate pe parcursul studiilor principale s-au menținut de-a lungul celor 96 săptămâni de tratament cu Symkevi în asociere cu ivacaftor:

În săptămâna 96, modificarea absolută a mediei CMMP de la momentul inițial din cadrul studiului principal pentru LCI_{2,5} la pacienții din cadrul studiului 661-115 a fost de -0,95 (Î 95%: -1,38; -0,52).

Modificarea absolută a mediei CMMP de la momentul inițial din cadrul studiului principal pentru domeniul respirator al CFQ-R la pacienții din cadrul studiului 661-113, partea B a fost de 6,0 puncte (Î 95%: 1,1; 10,8), iar la pacienții din cadrul studiului 661-115 a fost de 6,4 puncte (Î 95%: 3,5; 9,3).

Modificarea absolută a mediei CMMP de la momentul inițial din cadrul studiului principal pentru scorul z pentru IMC la pacienții din cadrul studiului 661-113, partea B a fost de -0,07 puncte (AS: 0,61), iar la pacienții din cadrul studiului 661-115 a fost de 0,05 puncte (AS: 0,52).

Copii cu vârsta mai mică de 6 ani

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Symkevi în asociere cu ivacaftor la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în fibroza chistică. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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

Tabelul 8: Parametrii farmacocinetici medii (AS) pentru tezacaftor și ivacaftor la starea de echilibru la pacienții cu FC				
	Substanță activă	C_{max} (μg/ml)	t_{1/2} (ore)	ASC_{0-24ore} sau ASC_{0-12ore} (μg·ore/ml)*
Tezacaftor 100 mg o dată pe zi/ivacaftor 150 mg la 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)
*ASC _{0-24ore} pentru tezacaftor și ASC _{0-12ore} pentru ivacaftor				

Absorbție

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

Distribuție

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

Metabolizare

Tezacaftrul este metabolizat în mare măsură la om. Datele *in vitro* sugerează că tezacaftrul este metabolizat în principal de CYP3A4 și CYP3A5. După administrarea orală a unei doze unice de ^{14}C -tezacaftr 100 mg la subiecți de sex masculin sănătoși, M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ au fost principalii trei metaboliți circulanți ai tezacaftrului la om, contribuind la radioactivitatea totală în proporție de 15%, 31% și, respectiv, 33%. În starea de echilibru, pentru fiecare dintre metaboliți, expunerea la M1-TEZ, M2-TEZ și M5-TEZ este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât pentru tezacaftr. M1-TEZ are o potență similară celei a tezacaftrului și este considerat activ din punct de vedere farmacologic. M2-TEZ este mult mai puțin activ din punct de vedere farmacologic decât tezacaftrului sau M1-TEZ, iar M5-TEZ nu este considerat activ din punct de vedere farmacologic. Un alt metabolit circulant minor, M3-TEZ, este format prin glucuronoconjugarea directă a tezacaftrului.

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

Efectul genotipului heterozigot CYP3A4*22 asupra expunerii la tezacaftr și ivacaftr este în concordanță cu efectul administrării concomitente a unui inhibitor slab al CYP3A4, care nu este relevant din punct de vedere clinic. Nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei de tezacaftr și ivacaftr. Nu sunt disponibile date la pacienții cu genotip homozigot CYP3A4*22.

Eliminare

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

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

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

Insuficiență hepatică

După mai multe doze de tezacaftr și ivacaftr administrate timp de 10 zile, subiecții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B, scor 7-9) au prezentat o creștere a ASC de aproximativ 36% și a $C_{\max}$ de 10% pentru tezacaftr și o creștere a ASC de 50% pentru ivacaftr, comparativ cu subiecții sănătoși, corespunzători din punct de vedere demografic. Pe baza acestor rezultate, se recomandă o schemă de administrare modificată pentru Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2).

Impactul insuficienței hepatice severe (Child-Pugh clasa C, scor cuprins între 10 și 15) asupra farmacocineticii tezacaftorului și ivacaftorului nu a fost studiat. Amploarea creșterii expunerii la acești pacienți nu se cunoaște, dar se preconizează să fie mai mare decât cea observată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Prin urmare, administrarea Symkevi la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată, cu excepția cazului în care beneficiile depășesc riscurile (vezi Tabelul 3 de la pct. 4.2).

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

Insuficiență renală

Tezacaftorul în monoterapie sau în asociere cu ivacaftor nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance al creatininei ≤ 30 ml/min) sau la pacienții cu boală renală în stadiul terminal. Într-un studiu farmacocinetic la om numai cu tezacaftor, s-a observat o eliminare minimă a tezacaftorului și metaboliților săi în urină (numai 13,7% din radioactivitatea totală a fost recuperată în urină, 0,79% fiind medicament nemodificat).

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

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale, datele de la 665 pacienți cărora li se administra tezacaftor sau tezacaftor în asociere cu ivacaftor în studiile clinice de fază 2/3 au indicat că insuficiența renală ușoară [N=147; rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) de 60 până la ≤ 89 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$, fiind estimată prin metoda modificării dietei în boala renală] și insuficiența renală moderată (N=7; RFG_e cuprinsă între 30 și < 60 ml/minut/ $1,73 \text{ m}^2$) nu au afectat în mod semnificativ clearance-ul tezacaftorului. Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Se recomandă prudență când se administrează Symkevi în asociere cu ivacaftor la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Sex

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

Rasă

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

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai tezacaftorului și ivacaftorului sunt prezentați în Tabelul 9. Farmacocinetica tezacaftorului/ivacaftorului la copiii cu vârsta sub 6 ani nu a fost investigată.

Tabelul 9: Media (AS) expunerii la tezacaftor și ivacaftor pe grupe de vârstă				
Grupă de vârstă	Doză	Medie (AS) tezacaftor ASC_{0-24ore} (μg·ora/ml)	Medie (AS) ivacaftor ASC_{0-12ore} (μg·ora/ml)	Medie (AS) M1-TEZ ASC_{0-24ore} (μg·ora/ml)
între 6 și < 12 ani < 30 kg	TEZ 50 mg o dată pe zi/ IVA 75 mg la 12 ore	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
între 6 și < 12 ani ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg o dată pe zi/ IVA 150 mg la 12 ore	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Adolescenți	TEZ 100 mg o dată pe zi// IVA 150 mg la 12 ore	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Adulți	TEZ 100 mg o dată pe zi/ IVA 150 mg la 12 ore	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Expunerile în intervalul de greutate ≥ 30 kg și < 40 kg sunt predicții derivate din modelul FC populațional.				

5.3 Date preclinice de siguranță

Tezacaftor

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

Studiile de toxicitate juvenilă la șobolan cu expunere în zilele 7-35 după naștere (ZDN 7-35) au evidențiat mortalitate și agonie, chiar și la doze mici. Constatările au fost asociate cu doza și, în general, au fost mai severe atunci când administrarea dozelor de tezacaftor a fost inițiată mai devreme în perioada postnatală. Expunerea la șobolani în ZDN 21-49 nu a evidențiat toxicitate la cea mai mare doză, care a fost de aproximativ două ori mai mare decât expunerea preconizată la om. Tezacaftor și metabolitul acestuia, M1-TEZ, sunt substraturi pentru gp P. Valorile cerebrale mai scăzute ale activității gp P la șobolani mai tineri au determinat valori cerebrale mai mari ale tezacaftor și M1-TEZ. Aceste constatări nu sunt relevante pentru categoria de pacienți indicată reprezentată de copiii cu vârsta între 6 și 11 ani, pentru care valorile activității gp P sunt echivalente cu valorile observate la adulți.

Ivacaftor

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

Ivacaftorul a fost asociat cu reduceri ușoare ale greutateii veziculelor seminale, cu o reducere a indicelui global de fertilitate și a numărului de sarcini la femelele împerecheate cu masculi tratați și cu reduceri semnificative ale numărului de corpi galbeni și de locuri de implantare, corelate cu reduceri ulterioare ale numărului mediu de pui și ale numărului mediu de embrioni viabili per ciclu gestațional la femelele tratate. Nivelul fără efecte adverse observabile (NOAEL) pentru datele de fertilitate oferă un nivel de expunere de 5 ori mai mare decât expunerea sistemică la ivacaftor și metabolitul acestuia în condițiile administrării ca tezacaftor/ivacaftor la oameni adulți, la doza maximă recomandată la om (DMRO).

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

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

Tezacaftor/ivacaftor

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hipromeloză acetat succinat
Laurilsulfat de sodiu (E487)
Hipromeloză 2910 (E464)
Celuloză microcristalină (E460(i))
Croscarmeloză sodică (E468)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului (Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate)

Hipromeloză 2910 (E464)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)

Filmul comprimatului (Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate)

Hipromeloză 2910 (E464)
Hidroxipropilceluloză (E463)
Dioxid de titan (E171)
Talc (E553b)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate

4 ani

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 31 octombrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 august 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

ANEXA II

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

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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
Marea Britanie

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

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

• Rapoartele periodice actualizate cu privire la siguranță (RPAS)

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

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

• Planul de management al riscului (PMR)

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

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

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

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate
tezacaftor/ivacaftor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg.

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

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Deschideți
Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1306/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate
tezacaftor/ivacaftor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg.

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

7 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1306/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate
tezacaftorum/ivacaftorum

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tezacaftor 50 mg și ivacaftor 75 mg.

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

Comprimat filmat

28 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Deschideți
Introduceți urechiușa mai jos pentru a închide

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1306/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate
tezacaftor/ivacaftor

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține tezacaftor 50 mg și ivacaftor 75 mg.

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

7 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

Luați comprimatele împreună cu alimente cu conținut lipidic.

Lu Ma Mi Jo Vi Sb Du

Puteți începe să luați Symkevi în orice zi a săptămânii.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1306/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

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

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vertex

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate
Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate
tezacaftor (*tezacaftorum*)/ivacaftor (*ivacaftorum*)

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Symkevi și pentru ce se utilizează

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

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

Symkevi luat împreună cu ivacaftor este un tratament de lungă durată pentru pacienții cu vârsta de 6 ani și peste care au FC cu anumite mutații genetice care au ca rezultat reducerea cantității și/sau funcționalității proteinei CFTR.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Symkevi

Nu luați Symkevi

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

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

Atenționări și precauții

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ficatul sau ați avut în trecut. Medicul dumneavoastră poate considera necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4).

- Medicul dumneavoastră va efectua unele **teste de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră** înainte de a lua și în timp ce luați Symkevi, în special dacă în trecut analizele dumneavoastră de sânge au indicat concentrații crescute ale enzimelor ficatului. Au fost observate valori crescute ale enzimelor ficatului în sânge la pacienții cu FC cărora li s-a administrat Symkevi.
- Afectarea ficatului și deteriorarea funcției ficatului au fost raportate la pacienții cu sau fără boală de ficat cărora li se administrau scheme terapeutice bazate pe alte modulatoare ale *CFTR*. Deteriorarea funcției ficatului poate fi gravă și este posibil să necesite transplant.

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

- Au fost raportate cazuri de depresie (inclusiv gânduri suicidare, modificări în comportament, anxietate și tulburări de somn) la pacienți în timpul tratamentului cu Symkevi, de obicei începând în primele trei luni de tratament. Adresați-vă imediat unui medic dacă dumneavoastră (sau cineva care ia acest medicament) prezentați oricare dintre următoarele simptome care pot fi semne de depresie: dispoziție tristă sau modificată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional sau gânduri de a vă face rău sau de a vă sinucide și/sau dificultăți cu somnul (vezi pct. 4).
- **Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă efectueze anumite controale la nivelul ochilor** înainte de tratamentul cu Symkevi și pe durata acestuia. La unii copii și adolescenți la care s-a administrat acest tratament a apărut o anomalie a cristalinului ochiului (cataractă), fără niciun efect asupra vederii.
- **Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu rinichii** sau ați avut în trecut.
- **Adresați-vă medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul dacă v-a fost efectuat un transplant de organ.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Symkevi nu trebuie să se utilizeze la copii cu vârsta sub 6 ani. Nu se cunoaște dacă Symkevi este sigur și eficient la copii cu vârsta sub 6 ani.

Symkevi împreună cu alte medicamente

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

- **Medicamente antifungice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor fungice). Acestea includ ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și fluconazol.
- **Medicamente antibiotice** (utilizate pentru tratamentul infecțiilor bacteriene). Acestea includ telitromicină, claritromicină, eritromicină, rifampicină și rifabutină.
- **Medicamente anticonvulsivante** (utilizate pentru tratamentul epilepsiei și crizelor epileptice sau crizelor convulsive). Acestea includ fenobarbital, carbamazepină și fenitoină.
- **Medicamente din plante.** Acestea includ sunătoare (*Hypericum perforatum*).

- **Imunosupresoare** (utilizate după transplantul de organe). Acestea includ ciclosporină, tacrolimus, sirolimus și everolimus.
- **Glicozide cardiace** (utilizate pentru tratamentul anumitor afecțiuni ale inimii). Acestea includ digoxină.
- **Medicamente anticoagulante** (utilizate pentru a preveni cheagurile de sânge). Acestea includ warfarină.
- **Medicamente pentru diabet zaharat**. Acestea includ glimepiridă și glipizidă.

Symkevi împreună cu alimente și băuturi

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

Sarcina și alăptarea

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Symkevi conține sodiu

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

3. Cum să luați Symkevi

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

Există diferite concentrații de Symkevi pentru diferite grupe de vârstă. Verificați dacă vi s-a administrat doza corectă (vezi mai jos).

Symkevi se utilizează de obicei împreună cu ivacaftor.

Vârstă/Greutate	Dimineața (1 comprimat)	Seara (1 comprimat)
între 6 și < 12 ani și greutate < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
între 6 și < 12 ani și greutate ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 ani și peste	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Luați comprimatele la interval de aproximativ 12 ore.

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

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

Comprimatele sunt pentru administrare orală.

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

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

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

Dacă luați mai mult Symkevi decât trebuie

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

Dacă uitați să luați Symkevi

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

Dacă încetați să luați Symkevi

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacții adverse grave

Posibilele semne ale problemelor cu ficatul

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

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

- Greață sau vărsături
- Urină de culoare închisă

Depresie

Semnele includ dispoziție tristă sau modificată, anxietate, sentimente de disconfort emoțional.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Reacții adverse observate la administrarea de Symkevi:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Durere de cap
- Răceală comună

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Greață
- Nas înfundat (congestie sinusală)
- Amețeală

Reacții adverse observate la administrarea de ivacaftor:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

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

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

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

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

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

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Symkevi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Symkevi

Substanțele active sunt tezacaftor și ivacaftor.

Symkevi 50 mg /75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor 50 mg și ivacaftor 75 mg

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: Hipromeloză acetat succinat, laurilsulfat de sodiu (E487), hipromeloză 2910 (E464), celuloză microcristalină (E460(i)), croscarmeloză sodică (E468) și stearat de magneziu (E470b) (vezi pct. 2 „Symkevi conține sodiu”).
- Filmul comprimatului: Hipromeloză 2910 (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), talc (E553b).

Symkevi 100 mg /150 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tezacaftor 100 mg și ivacaftor 150 mg

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: Hipromeloză acetat succinat, laurilsulfat de sodiu (E487), hipromeloză 2910 (E464), celuloză microcristalină (E460(i)), croscarmeloză sodică (E468) și stearat de magneziu (E470b) (vezi pct. 2 „Symkevi conține sodiu”).
- Filmul comprimatului: Hipromeloză 2910 (E464), hidroxipropilceluloză (E463), dioxid de titan (E171), talc (E553b) și oxid galben de fer (E172).

Cum arată Symkevi și conținutul ambalajului

Symkevi 50 mg/75 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare albă, de formă ovală (dimensiuni 12,70 mm x 6,78 mm), marcate cu „V50” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Symkevi 100 mg/150 mg comprimate filmate sunt comprimate de culoare galbenă, de formă ovală (dimensiuni 15,9 mm x 8,5 mm), marcate cu „V100” pe una din fețe și nemarcate pe cealaltă față.

Symkevi este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Marea Britanie

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

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

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru tezacaftor/ivacaftor, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind cazurile de insuficiență hepatică raportate la pacienții cu și fără boală hepatică preexistentă pentru elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) și în contextul actualizărilor aduse informațiilor referitoare la medicament pentru ELX/TEZ/IVA, având în vedere natura foarte gravă a evenimentelor în cauză, PRAC consideră că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin tezacaftor/ivacaftor trebuie modificate în consecință.

Având în vedere datele disponibile privind anxietatea și insomnia din rapoartele ulterioare punerii pe piață, inclusiv în unele cazuri dispariția reacției adverse la întreruperea tratamentului (*dechallenge* pozitiv), PRAC consideră că o relație cauzală între tezacaftor/ivacaftor și anxietatea și insomnia reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin tezacaftor/ivacaftor trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tezacaftor/ivacaftor, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin tezacaftor/ivacaftor este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.