

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película  
Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color blanco con la impresión “V50” en una cara y liso en la otra (dimensiones 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido oblongo de color amarillo con la impresión “V100” en una cara y liso en la otra (dimensiones 15,9 mm x 8,5 mm).

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Symkevi está indicado en una pauta de administración combinada con comprimidos de ivacaftor para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística (FQ) de 6 años de edad o mayores homocigóticos para la mutación *F508del* o heterocigóticos para la mutación *F508del* con una de las siguientes mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* y *3849+10kbC→T*.

### 4.2 Posología y forma de administración

Únicamente los médicos con experiencia en el tratamiento de la FQ deben prescribir Symkevi. Si se desconoce el genotipo del paciente, se debe utilizar un método de genotipificación exacto y validado para confirmar la presencia de una mutación indicada con un ensayo de genotipificación.

#### Posología

Los adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores deben ser tratados según la Tabla 1.

<b>Tabla 1: Recomendaciones posológicas para pacientes de 6 años o mayores</b>		
<b>Edad/peso</b>	<b>Mañana (1 comprimido)</b>	<b>Noche (1 comprimido)</b>
6 a <12 años con un peso <30 kg	50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	75 mg de ivacaftor
6 a <12 años con un peso ≥30 kg	100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	150 mg de ivacaftor
≥12 años	100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	150 mg de ivacaftor

La dosis de la mañana y la dosis de la noche se deben tomar con un intervalo de 12 horas aproximadamente y con alimentos que contengan grasas (ver Forma de administración).

#### *Dosis olvidadas*

Si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar con la pauta original.

Si han transcurrido más de 6 horas desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Se debe esperar a tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual.

No se debe tomar más de una dosis de ninguno de los comprimidos al mismo tiempo.

#### *Uso concomitante de inhibidores de CYP3A*

En administración concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A, se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor.

En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A (p. ej., fluconazol, eritromicina, verapamilo), o con inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina), se debe reducir la dosis conforme a la Tabla 2 (ver las secciones 4.4 y 4.5).

<b>Tabla 2: Recomendaciones posológicas en el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A</b>		
<b>Edad/peso</b>	<b>Inhibidores moderados de CYP3A</b>	<b>Inhibidores potentes de CYP3A</b>
6 años a <12 años, <30 kg	Alternar cada mañana: - un comprimido de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día el primer día - un comprimido de 75 mg de ivacaftor al día siguiente. Continuar alternando los comprimidos cada día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.  Ninguna dosis por la noche.

<b>Tabla 2: Recomendaciones posológicas en el uso concomitante con inhibidores moderados o potentes de CYP3A</b>		
<b>Edad/peso</b>	<b>Inhibidores moderados de CYP3A</b>	<b>Inhibidores potentes de CYP3A</b>
6 años a <12 años, ≥30 kg	Alternar cada mañana: - un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día el primer día - un comprimido de 150 mg de ivacaftor al día siguiente. Continuar alternando los comprimidos cada día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.  Ninguna dosis por la noche.
12 años o mayores	Alternar cada mañana: - un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día el primer día - un comprimido de 150 mg de ivacaftor al día siguiente. Continuar alternando los comprimidos cada día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente.  Ninguna dosis por la noche.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Symkevi se ha estudiado en un número limitado de pacientes de edad avanzada. No es necesario ajustar la dosis en esta población de pacientes (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

Para los ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver la Tabla 3). No hay experiencia del uso de Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C); por lo tanto, no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos. En dichos casos, Symkevi se debe utilizar a una dosis reducida (ver las secciones 4.4 y 5.2). No es necesario ajustar la dosis de Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A).

<b>Tabla 3: Recomendaciones posológicas para el uso en pacientes con insuficiencia hepática</b>		
<b>Edad/peso</b>	<b>Moderada (Child-Pugh Clase B)</b>	<b>Grave (Child-Pugh Clase C)</b>
6 años a <12 años, <30 kg	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor.  El intervalo de administración se debe modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.  Ninguna dosis por la noche.
6 años a <12 años, ≥30 kg	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor.  El intervalo de administración se debe modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.  Ninguna dosis por la noche.
12 años o mayores	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día.  Ninguna dosis por la noche.	Un comprimido por la mañana de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día o con una frecuencia menor.  El intervalo de administración se debe modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad.  Ninguna dosis por la noche.

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Symkevi en niños menores de 6 años. No se dispone de datos (ver las secciones 4.8 y 5.1).

#### Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que ingieran los comprimidos enteros. Los comprimidos no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos ya que actualmente no hay datos clínicos que respalden otras formas de administración.

Los comprimidos de Symkevi y los comprimidos de ivacaftor se deben tomar con alimentos que contengan grasas, como las comidas recomendadas en las directrices nutricionales estándar (ver sección 5.2).

Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo durante el tratamiento (ver sección 4.5).

### 4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### 4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

No se debe prescribir Symkevi a pacientes con FQ heterocigóticos para la mutación *F508del* que tienen una segunda mutación en el gen *CFTR* que no figura en la sección 4.1.

#### Aumento de las aminotransferasas y daño hepático

Se ha notificado descompensación de la función hepática, incluida insuficiencia hepática que ha dado lugar a un trasplante y la muerte, en pacientes con FQ con cirrosis preexistente e hipertensión portal mientras recibían tratamiento con otras pautas moduladoras de *CFTR*. TEZ/IVA en combinación con IVA se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si se utiliza TEZ/IVA en estos pacientes, deben ser supervisados estrechamente tras el inicio del tratamiento (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Es frecuente el aumento de las aminotransferasas en los pacientes con FQ, y se ha observado en algunos pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada tres meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de aumento de las aminotransferasas, se debe considerar un control con pruebas de la función hepática más frecuente. En el caso de aumentos significativos de las aminotransferasas (p. ej., pacientes con ALAT o ASAT >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALAT o ASAT >3 veces el LSN con bilirrubina >2 veces el LSN), se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita el aumento de las aminotransferasas, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento (ver sección 4.8).

#### Insuficiencia hepática

No se recomienda utilizar Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Depresión

Se ha notificado depresión (incluidas las ideas y el intento de suicidio) en pacientes tratados con IVA/TEZ, que suele aparecer en los tres meses siguientes al inicio del tratamiento y en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos. En algunos casos, se notificó una mejoría de los síntomas tras la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Se debe avisar a los pacientes (y a los cuidadores) acerca de la necesidad de vigilar la aparición de un estado de ánimo deprimido, ideas de suicidio o cambios inusuales de comportamiento y acudir al médico de inmediato si estos síntomas aparecen.

#### Insuficiencia renal

Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver las secciones 4.2 y 5.2).

#### Pacientes después de un trasplante de órganos

Symkevi en combinación con ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados. Ver sección 4.5 para las interacciones con ciclosporina o tacrolimus.

## Interacciones con otros medicamentos

### *Inductores de CYP3A*

La exposición a tezacaftor e ivacaftor puede disminuir con el uso concomitante de inductores de CYP3A, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de Symkevi y de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A (ver sección 4.5).

### *Inhibidores de CYP3A*

Se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5 y la Tabla 2 en la sección 4.2).

## Población pediátrica

### *Cataratas*

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con pautas que contienen ivacaftor. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor (ver sección 5.3).

## Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Medicamentos que afectan a la farmacocinética de tezacaftor y de ivacaftor

#### *Inductores de CYP3A*

Tezacaftor e ivacaftor son sustratos de CYP3A (ivacaftor es un sustrato sensible de CYP3A). El uso concomitante de inductores de CYP3A puede reducir las exposiciones y, por lo tanto, reducir la eficacia de Symkevi y de ivacaftor. La administración conjunta de ivacaftor con rifampicina, un inductor potente de CYP3A, disminuyó significativamente la exposición a ivacaftor (área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo [AUC]) en un 89 %. Asimismo, se puede esperar que disminuyan significativamente las exposiciones a tezacaftor durante la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A; por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A.

Ejemplos de inductores potentes de CYP3A incluyen rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

#### *Inhibidores de CYP3A*

La administración conjunta con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A, aumentó la exposición a tezacaftor (determinada como AUC) en 4 veces y aumentó el AUC de ivacaftor en 15,6 veces. Se debe ajustar la dosis de Symkevi si se administra junto con inhibidores potentes de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2).

Ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A incluyen ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol, telitromicina y claritromicina.

El modelo farmacocinético fisiológico indicó que la administración conjunta con fluconazol, un inhibidor moderado de CYP3A, puede aumentar la exposición de tezacaftor (AUC) en aproximadamente 2 veces. La administración conjunta con fluconazol aumentó el AUC de ivacaftor en 3 veces. Se debe ajustar la dosis de Symkevi y de ivacaftor si se administran junto con inhibidores moderados de CYP3A (ver la Tabla 2 en la sección 4.2).

Ejemplos de inhibidores moderados de CYP3A incluyen fluconazol, eritromicina y verapamilo.

La administración conjunta con zumo de pomelo, que contiene uno o más componentes que inhiben de forma moderada CYP3A, puede aumentar la exposición de ivacaftor y de tezacaftor; por lo tanto, se deben evitar los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento (ver sección 4.2).

#### *Capacidad de tezacaftor/ivacaftor de interactuar con los transportadores*

Los estudios *in vitro* mostraron que tezacaftor es un sustrato del transportador de captación, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1), y de los transportadores del flujo de salida, la glicoproteína p (P-gp) y la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP). Tezacaftor no es un sustrato de OATP1B3. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que el uso concomitante de inhibidores de OATP1B1, P-gp o BCRP afecte significativamente a la exposición a tezacaftor. Sin embargo, la exposición a M2-TEZ (un metabolito de tezacaftor) puede aumentar con los inhibidores de la P-gp. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se utilicen inhibidores de la P-gp junto con Symkevi.

Los estudios *in vitro* mostraron que ivacaftor no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 o P-gp. Ivacaftor y sus metabolitos son sustratos de BCRP *in vitro*. Debido a su alta permeabilidad intrínseca y a la baja probabilidad de que se excrete de forma intacta, no se espera que la administración conjunta de inhibidores de BCRP altere la exposición de ivacaftor y de M1-IVA ni tampoco se espera que cualquier posible cambio en las exposiciones de M6-IVA sea clínicamente relevante.

#### *Ciprofloxacino*

La administración conjunta de ciprofloxacino no afectó a la exposición a ivacaftor o a tezacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando Symkevi se administra junto con ciprofloxacino.

#### Medicamentos a los que afectan tezacaftor e ivacaftor

##### *Sustratos de CYP2C9*

Ivacaftor puede inhibir CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar el índice internacional normalizado (INR) durante la administración conjunta de warfarina con Symkevi en combinación con ivacaftor. Otros medicamentos cuya exposición puede aumentar son glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.

##### *Sustratos de CYP3A, digoxina y otros sustratos de P-gp*

##### Sustratos de CYP3A

La administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato sensible de CYP3A, no afectó a la exposición a midazolam. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se administren junto con Symkevi en combinación con ivacaftor.

##### Digoxina y otros sustratos de P-gp

La administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de Symkevi en combinación con ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto

terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se utilice junto con digoxina u otros sustratos de la P-gp con estrecho índice terapéutico, como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes.

#### *Anticonceptivos hormonales*

Se ha estudiado Symkevi en combinación con ivacaftor y con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que Symkevi e ivacaftor modifiquen la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

#### *Sustratos de OATP1B1*

Se ha estudiado Symkevi en combinación con ivacaftor con pitavastatina, un sustrato de OATP1B1, y se observó que no tenía un efecto clínicamente relevante en la exposición de pitavastatina (aumento de la exposición de 1,24 veces en función del AUC). No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de OATP1B1 cuando se administren junto con Symkevi.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de tezacaftor o ivacaftor en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso del tratamiento durante el embarazo.

#### Lactancia

Los datos limitados muestran que tezacaftor e ivacaftor se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### Fertilidad

##### *Tezacaftor*

No hay datos disponibles sobre el efecto de tezacaftor en la fertilidad en seres humanos. Tezacaftor no afectó a los índices de rendimiento reproductivo y fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 100 mg/kg/día.

##### *Ivacaftor*

No hay datos disponibles sobre el efecto de ivacaftor en la fertilidad en seres humanos. Ivacaftor afectó a la fertilidad de las ratas (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Symkevi en combinación con ivacaftor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han comunicado casos de mareos en los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia (ver sección 4.8). Se debe

aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes experimentadas por los pacientes de 12 años o mayores que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en los estudios clínicos de fase 3 fueron cefalea (14 % frente al 11 % con placebo) y nasofaringitis (12 % frente al 10 % con placebo).

##### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas observadas con Symkevi en combinación con ivacaftor y con ivacaftor en monoterapia en los estudios clínicos. Las reacciones adversas se enumeran conforme a la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Tabla 4: Reacciones adversas</b>		
<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis*	Muy frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*, mareos*	Muy frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oído, molestia en el oído, acúfenos, hiperemia de la membrana timpánica, trastorno vestibular	Frecuentes
	Taponamiento del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor bucofaríngeo, congestión nasal	Muy frecuentes
	Congestión de los senos paranasales*, eritema faríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, diarrea	Muy frecuentes
	Náuseas*	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las aminotransferasas	Muy frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Muy frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Bulto en la mama	Frecuentes
	Inflamación de la mama, ginecomastia, trastorno del pezón, dolor de pezón	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Bacterias en el esputo	Muy frecuentes

\*Reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos con IVA/TEZ en combinación con ivacaftor.

Los datos de seguridad procedentes de 1042 adultos y 130 niños de 6 a menos de 12 años tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor durante 96 semanas más en dos estudios de extensión de la seguridad y eficacia a largo plazo (estudio 661-110 y estudio 661-116 parte A, respectivamente) fueron coherentes con los datos de seguridad de los estudios de fase 3 controlados con placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Aumento de las aminotransferasas*

Durante los estudios de fase 3 controlados con placebo en adultos (hasta 24 semanas), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 o >3 veces el LSN fue similar entre los pacientes tratados con Symkevi y los pacientes tratados con placebo; 0,2 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con Symkevi y 0,4 %, 1,0 % y 3,4 % en los pacientes tratados con placebo. Un paciente (0,2 %) con tratamiento activo y dos pacientes (0,4 %) con placebo suspendieron de forma definitiva el tratamiento por el aumento de las aminotransferasas. Ningún paciente tratado con Symkevi experimentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado a un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN.

### Población pediátrica

La seguridad de Symkevi en combinación con ivacaftor se evaluó en 124 pacientes de entre 6 a menos de 12 años de edad. No se ha investigado la dosis de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y 150 mg de ivacaftor en estudios clínicos en niños de 6 a menos de 12 años con un peso de 30 a <40 kg.

El perfil de seguridad es, por lo general, coherente entre los niños y adolescentes y también es coherente con el de los pacientes adultos.

Durante el estudio de fase 3, abierto y de 24 semanas de duración en pacientes de 6 a menos de 12 años (estudio 661-113 parte B, n = 70), la incidencia de niveles máximos de las aminotransferasas (ALAT o ASAT) >8, >5 y >3 veces el LSN fue del 1,4 %, 4,3 % y 10,0 %, respectivamente. Ningún paciente tratado con Symkevi presentó un aumento de las aminotransferasas >3 veces el LSN asociado con un aumento de la bilirrubina total >2 veces el LSN, ni suspendió el tratamiento con Symkevi debido a los aumentos en las aminotransferasas. Un paciente interrumpió el tratamiento por un aumento de las aminotransferasas y, posteriormente, reanudó el tratamiento con Symkevi de forma satisfactoria (ver sección 4.4 para el manejo del aumento de las aminotransferasas).

### Otras poblaciones especiales

El perfil de seguridad de Symkevi en combinación con ivacaftor, incluidos los acontecimientos respiratorios (p. ej., molestia torácica, disnea y respiración anómala) fue, por lo general, similar entre todos los subgrupos de pacientes, incluido el análisis por edad, sexo y porcentaje predicho de VEF<sub>1</sub> (ppVEF<sub>1</sub>) basal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## **4.9 Sobredosis**

No existen riesgos conocidos por sobredosis con Symkevi y no hay un antídoto específico disponible en caso de sobredosis. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros productos del sistema respiratorio, código ATC: R07AX31

#### Mecanismo de acción

Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1) de CFTR. Tezacaftor facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular, lo que conlleva un aumento del transporte de cloruro *in vitro*.

Ivacaftor es un potenciador de la proteína CFTR que potencia la probabilidad de apertura (activación) del canal de CFTR en la superficie celular para aumentar el transporte de cloruro. Para que ivacaftor funcione, la proteína CFTR debe estar presente en la superficie celular. Ivacaftor puede potenciar la proteína CFTR liberada a la superficie celular por tezacaftor, dando lugar a una intensificación adicional del transporte de cloruro en comparación con cualquiera de los principios activos en monoterapia. La combinación actúa de forma selectiva sobre la proteína CFTR anómala, aumentando la cantidad y la función de CFTR en la superficie celular y, de este modo, aumentando el volumen de líquido de la superficie de las vías aéreas y la frecuencia de la batida ciliar *in vitro* en células humanas de epitelio bronquial (HBE, por sus siglas en inglés) de pacientes con FQ homocigóticos para F508del. No se conoce el mecanismo exacto que lleva a tezacaftor a mejorar el procesamiento y tráfico celular de F508del-CFTR y a ivacaftor a potenciar F508del-CFTR.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Efectos en el cloruro del sudor*

En el estudio 661-106 (pacientes homocigóticos para la mutación F508del), la diferencia del tratamiento entre Symkevi en combinación con ivacaftor y el placebo en el cambio absoluto medio del cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 24 fue de -10,1 mmol/l (IC del 95 %: -11,4; -8,8; *p* nominal <0,0001\*).

En el estudio 661-108 (pacientes heterocigóticos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada con la actividad de CFTR residual), la diferencia entre tratamientos en el cambio absoluto medio del cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 8 fue de -9,5 mmol/l (IC del 95 %: -11,7; -7,3; *p* nominal <0,0001\*) entre Symkevi en combinación con ivacaftor y el placebo, y de -4,5 mmol/l (IC del 95 %: -6,7; -2,3; *p* nominal <0,0001\*) entre ivacaftor y el placebo.

En el estudio 661-115 (pacientes de 6 a menos de 12 años homocigóticos o heterocigóticos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada a la actividad residual de CFTR), el cambio absoluto medio dentro del tratamiento en el cloruro del sudor desde el valor basal hasta la semana 8 fue de -12,3 mmol/l (IC del 95 %: -15,3; -9,3; *p* nominal <0,0001). En los análisis de subgrupos, el cambio absoluto medio fue de -12,9 mmol/l (IC del 95 %: -16,0; -9,9) para los pacientes con el genotipo F/F, y para los pacientes con el genotipo F/RF el cambio absoluto medio fue de -10,9 mmol/l (IC del 95 %: -20,8; -0,9).\*Los valores *p* nominales se basan en el procedimiento de pruebas jerárquicas.

En el estudio 661-116 parte A, los pacientes (de 6 años y mayores) pasaron de los estudios 661-113 parte B y 661-115. Los cambios observados en el cloruro del sudor en el estudio 661-113 parte B y 661-115 se mantuvieron durante 96 semanas de tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor. En la semana 96, el cambio absoluto medio de LS en el cloruro del sudor con respecto al valor basal original para los pacientes del estudio 661-113 parte B fue de -16,2 mmol/l (IC del 95 %: -21,9; -10,5), y para los pacientes del estudio 661-115 fue de -13,8 mmol/l (IC del 95 %: -17,7; -9,9).

## *Evaluación mediante ECG*

Ni tezacaftor ni ivacaftor prolongan el intervalo QTcF en los sujetos sanos con 3 veces la dosis terapéutica.

## Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia de Symkevi en combinación con los comprimidos de 150 mg de ivacaftor en pacientes adultos y adolescentes con FQ en dos estudios de fase 3, doble ciego, controlados (estudio 661-106 y estudio 661-108) y en un estudio de fase 3 de extensión abierta (estudio 661-110).

El estudio 661-106 fue un estudio de 24 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Un total de 504 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 26,3 años) homocigóticos para la mutación *F508del* en el gen *CFTR* fueron aleatorizados (aleatorización 1:1; 248 a Symkevi en combinación con ivacaftor y 256 al placebo). Los pacientes tenían un porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo (ppVEF<sub>1</sub>) en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue del 60,0% (intervalo: 27,8 % a 96,2 %).

El estudio 661-108 fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 2 periodos, de 3 tratamientos, de 8 semanas de duración y cruzado. Un total de 244 pacientes de 12 años o mayores (edad media: 34,8 años) heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada con la actividad de CFTR residual fueron aleatorizados y recibieron secuencias de tratamiento que incluían Symkevi en combinación con ivacaftor, ivacaftor y placebo. Los pacientes tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección de entre un 40 y un 90 %. El ppVEF<sub>1</sub> medio basal fue del 62,3 % (intervalo: 34,6 % a 93,5 %).

Los pacientes de los estudios 661-106 y 661-108 continuaron tomando sus tratamientos convencionales para la FQ durante los estudios (p. ej., broncodilatadores, antibióticos inhalados, dornasa alfa y solución salina hipertónica) y fueron elegibles para pasar a un estudio de extensión abierta de 96 semanas de duración (estudio 661-110). Los pacientes tenían un genotipo confirmado de una mutación en el gen *CFTR* especificada en el protocolo y un diagnóstico confirmado de FQ.

Se excluyó de ambos estudios a los pacientes con antecedentes de colonización con microorganismos como *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* o *Mycobacterium abscessus* asociados a un deterioro más rápido del estado pulmonar, o a los pacientes con dos o más pruebas de función hepática anómalas en la selección (ALAT, ASAT, FA, GGT  $\geq 3$  veces el LSN o bilirrubina total  $\geq 2$  veces el LSN) o ASAT o ALAT  $\geq 5$  veces el LSN.

### *Estudio 661-106*

En el estudio 661-106, el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> (ver la Tabla 5). La diferencia del tratamiento entre Symkevi (en combinación con ivacaftor) y placebo para la variable primaria del cambio absoluto medio (IC del 95 %) en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal hasta la semana 24 fue de 4,0 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3,1; 4,8;  $p < 0,0001$ ). La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 24 semanas. Se observaron mejorías en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, el sexo, el ppVEF<sub>1</sub> basal, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de tratamientos convencionales para la FQ y la región geográfica. Ver la Tabla 5 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave.

**Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 661-106)**

Análisis	Estadística	Placebo N = 256	Symkevi en combinación con ivacaftor N = 248
<b>Primaria</b>			
ppVEF <sub>1</sub> Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
Cambio absoluto medio desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos porcentuales)**	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	4,0 (3,1; 4,8) <i>p</i> < 0,0001*	
<b>Secundarias clave</b>			
ppVEF <sub>1</sub> Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
Cambio relativo desde el valor basal hasta la semana 24 (%)**	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	6,8 (5,3; 8,3) <i>p</i> < 0,0001*	
Exacerbaciones pulmonares	Número de sujetos con acontecimientos (n)/N Número de acontecimientos (tasa estimada de acontecimientos al año <sup>†</sup> )	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Cociente de tasas (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>p</i> = 0,0054*	
IMC Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Media LS del cambio intergrupala (IC del 95 %)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
Cambio absoluto desde el valor basal hasta la semana 24 (kg/m <sup>2</sup> )**	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %) Valor <i>p</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>p</i> = 0,4127 <sup>#</sup>	

<b>Tabla 5: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 661-106)</b>			
<b>Análisis</b>	<b>Estadística</b>	<b>Placebo N = 256</b>	<b>Symkevi en combinación con ivacaftor N = 248</b>
Puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R Valor basal	n/N Media (DE)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Cambio absoluto desde el valor basal hasta la semana 24 (puntos)**	Media LS de la diferencia del tratamiento (IC del 95 %)	5,1 (3,2; 7,0)	
	Valor <i>p</i>	<i>p</i> nominal <0,0001 <sup>±</sup>	
<p>ppVEF<sub>1</sub>: porcentaje predicho del Volumen Espiratorio Forzado en un segundo; DE: Desviación Estándar; media LS: media de Mínimos Cuadrados; IC: Intervalo de Confianza; IMC: Índice de Masa Corporal; CFQ-R: Cuestionario de la Fibrosis Quística Revisado.</p> <p>**Modelo de efectos mixtos para medidas repetidas con tratamiento, visita, interacción del tratamiento por visita, sexo, grupo de edad (&lt;18, ≥18 años) en la selección, valor basal e interacción del valor basal por visita como efectos fijos.</p> <p>*Indica la significación estadística confirmada en el procedimiento de pruebas jerárquicas.</p> <p>†La estimación de la tasa de acontecimientos al año se calculó utilizando 48 semanas al año.</p> <p>#El valor <i>p</i> no fue estadísticamente significativo.</p> <p>±Los valores <i>p</i> nominales se basan en el procedimiento de pruebas jerárquicas.</p>			

Symkevi en combinación con ivacaftor se asoció a una menor tasa de acontecimientos al año de exacerbaciones pulmonares graves que requirieron hospitalización o tratamiento con antibióticos intravenosos (0,29) en comparación con placebo (0,54). El cociente de tasas frente al placebo fue de 0,53 (IC del 95 %: 0,34; 0,82; valor *p* nominal = 0,0042). El número de exacerbaciones pulmonares que requirieron tratamiento con antibióticos intravenosos fue menor en el grupo de tratamiento que con placebo (cociente de tasas: 0,53 [IC del 95 %: 0,34; 0,82]; valor *p* nominal = 0,0042). El número de exacerbaciones pulmonares que requirieron hospitalización fue similar entre los grupos de tratamiento (cociente de tasas: 0,78 [IC del 95 %: 0,44; 1,36]; valor *p* = 0,3801).

El IMC aumentó en los dos grupos de tratamiento (Symkevi en combinación con ivacaftor: 0,18 kg/m<sup>2</sup>, placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). La diferencia del tratamiento de 0,06 kg/m<sup>2</sup> para el cambio medio en el IMC desde el valor basal hasta la semana 24 (IC del 95 %: -0,08; 0,19) no fue estadísticamente significativa (*p* = 0,4127).

Para la puntuación del dominio respiratorio del cuestionario CFQ-R (una determinación de los síntomas respiratorios relevantes a los pacientes con FQ, que incluyen tos, producción de esputo y dificultad respiratoria), el porcentaje de sujetos con un aumento de al menos 4 puntos desde el valor basal (diferencia mínima clínicamente importante) fue del 51,1 % para Symkevi y del 35,7 % para placebo en la semana 24.

#### *Estudio 661-108*

De los 244 pacientes incluidos en el estudio 661-108, estaban representadas las siguientes mutaciones indicadas asociadas a la actividad de CFTR residual: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T*.

En el estudio 661-108, el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor produjo una mejoría estadísticamente significativa en el ppVEF<sub>1</sub> (ver la Tabla 6). La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y los tratados con placebo para la variable primaria del cambio absoluto medio en el ppVEF<sub>1</sub> desde el valor basal del estudio hasta el

promedio de la semana 4 y la semana 8 fue de 6,8 puntos porcentuales (IC del 95 %: 5,7; 7,8;  $p < 0,0001$ ). La diferencia del tratamiento entre los pacientes tratados con ivacaftor en monoterapia y los tratados con placebo fue de 4,7 puntos porcentuales (IC del 95 %: 3,7; 5,8;  $p < 0,0001$ ) y de 2,1 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,2; 2,9) entre los pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor y los tratados con ivacaftor en monoterapia. La mejoría media en el ppVEF<sub>1</sub> se observó en la primera evaluación el día 15 y se mantuvo durante todo el periodo de tratamiento de 8 semanas. Se observaron mejorías en el ppVEF<sub>1</sub> independientemente de la edad, la gravedad de la enfermedad, el sexo, la clase de mutación, la colonización con *Pseudomonas*, el uso concomitante de tratamientos convencionales para la FQ y la región geográfica. Ver la Tabla 6 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave.

<b>Tabla 6: Análisis de las variables primaria y secundarias clave de eficacia, conjunto de análisis completo (estudio 661-108)</b>				
<b>Análisis</b>	<b>Estadística</b>	<b>Placebo N = 161</b>	<b>Ivacaftor N = 156</b>	<b>Symkevi en combinación con ivacaftor N = 161</b>
ppVEF <sub>1</sub> Valor basal	n/N	161/161	156/156	161/161
	Media (DE)	62,2 (14,3)	62,1 (14,6)	62,1 (14,7)
	n/N	160/161	156/156	159/161
	Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	-0,3 (-1,2; 0,6)	4,4 (3,5; 5,3)	6,5 (5,6; 7,3)
Cambio absoluto desde el valor basal hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 (puntos porcentuales)**	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)	NP	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	Valor <i>p</i>	NP	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a IVA (IC del 95 %)	NP	NP	2,1 (1,2; 2,9)
Puntuación del dominio respiratorio en CFQ-R Valor basal	n/N	161/161	156/156	161/161
	Media (DE)	68,7 (18,3)	67,9 (16,9)	68,2 (17,5)
	n/N	160/161	156/156	161/161
	Media LS del cambio intergrupar (IC del 95 %)	-1,0 (-2,9; 1,0)	8,7 (6,8; 10,7)	10,1 (8,2; 12,1)
Cambio absoluto desde el valor basal hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 (puntos)**	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)	NP	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	Valor <i>p</i>	NP	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$
	Media LS de la diferencia del tratamiento frente a IVA (IC del 95 %)	NP	NP	1,4 (-1,0; 3,9)
ppVEF <sub>1</sub> : porcentaje predicho del Volumen Espiratorio Forzado en un segundo; DE: Desviación Estándar; media LS: media de Mínimos Cuadrados; IC: Intervalo de Confianza; NP: No Procede; IVA: ivacaftor; CFQ-R: cuestionario de la fibrosis quística revisado. **Modelo de efectos mixtos lineal con tratamiento, periodo y ppVEF <sub>1</sub> basal del estudio como efectos fijos y sujeto como un efecto aleatorio. *Indica la significación estadística confirmada en el procedimiento de pruebas jerárquicas.				

### Análisis de subgrupos de pacientes con insuficiencia pulmonar grave (ppVEF<sub>1</sub> <40)

El estudio 661-106 y el estudio 661-108 incluyeron a un total de 39 pacientes tratados con Symkevi en combinación con ivacaftor con un ppVEF<sub>1</sub> <40. Había 23 pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> <40 en el valor basal que recibieron Symkevi y 24 pacientes que recibieron placebo en el estudio 661-106. La diferencia del tratamiento media entre los pacientes tratados con Symkevi y los tratados con placebo en cuanto al cambio absoluto en el ppVEF<sub>1</sub> en la semana 24 en este subgrupo fue de 3,5 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,0; 6,1). Había 16 pacientes con un ppVEF<sub>1</sub> <40 en el valor basal que recibieron Symkevi, 13 que recibieron ivacaftor y 15 que recibieron placebo en el estudio 661-108. La diferencia del tratamiento media entre los pacientes tratados con Symkevi y los tratados con placebo en cuanto al cambio absoluto en el ppVEF<sub>1</sub> hasta el promedio de la semana 4 y la semana 8 fue de 4,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 1,1; 7,8). La diferencia del tratamiento media entre los pacientes tratados con ivacaftor y los tratados con placebo fue de 4,4 puntos porcentuales (IC del 95 %: 0,9; 7,9).

#### *Estudio 661-110*

El estudio 661-110 fue un estudio de fase 3, abierto, multicéntrico, de extensión, de 96 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes de los estudios 661-106 (n = 462) y 661-108 (n = 227). La eficacia era un objetivo secundario del estudio 661-110 y las variables de la eficacia no se ajustaron para la multiplicidad.

Los pacientes que recibieron placebo tanto en el estudio 661-106 como en el estudio 661-108 mostraron mejorías en el ppVEF<sub>1</sub> cuando recibieron tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 661-110 (estudio 661-106: cambio intergrupar = 2,1 [IC del 95 %: 0,8; 3,3] puntos porcentuales, estudio 661-108: cambio intergrupar = 4,1 [IC del 95 %: 2,2; 6,0] puntos porcentuales). Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en los estudios originales y que continuaron con el tratamiento mostraron una ligera atenuación en el ppVEF<sub>1</sub> en el estudio de extensión; sin embargo, el efecto global del tratamiento siguió siendo positivo durante 120 semanas y 104 semanas en el estudio 661-106 y el estudio 661-108, respectivamente.

Se observaron tendencias similares para la puntuación del dominio respiratorio de CFQ-R, la tasa de exacerbaciones pulmonares y el IMC.

### Población pediátrica

#### *Adolescentes de 12 años y mayores*

En los estudios se incluyeron adolescentes junto con los adultos.

### Pacientes adolescentes con FO que eran homocigóticos para la mutación F508del en el gen CFTR (estudio 661-106)

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> fue de 3,5 (0,6) puntos porcentuales en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor y de -0,4 (0,6) puntos porcentuales en el grupo tratado con placebo en el estudio 661-106. Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 661-106 y que continuaron con el tratamiento mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF<sub>1</sub> durante 96 semanas en el estudio 661-110 (cambio intergrupar = 1,5 [1,6] puntos porcentuales). Los pacientes tratados previamente con placebo y que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 661-110 mostraron un incremento de 0,9 (1,7) puntos porcentuales.

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en la puntuación z para el IMC fue de -0,01 (0,05) kg/m<sup>2</sup> en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor y de 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> en el grupo tratado con placebo en el estudio 661-106. En el estudio 661-110, se mantuvo el cambio en el valor z para el IMC en el grupo tratado con Symkevi en combinación con

ivacaftor, y los pacientes tratados previamente con placebo mostraron un incremento de 0,12 (0,07) kg/m<sup>2</sup>.

*Pacientes adolescentes con FO que eran heterocigóticos para la mutación F508del y una segunda mutación asociada con la actividad residual de CFTR (estudio 661-108)*

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en el ppVEF<sub>1</sub> fue de 11,7 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor, de 7,6 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con ivacaftor y de -0,4 (1,2) puntos porcentuales en el grupo tratado con placebo en el estudio 661-108. Los pacientes que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 661-108 y que continuaron con el tratamiento mostraron mejorías sostenidas en el ppVEF<sub>1</sub> durante 96 semanas en el estudio 661-110 (cambio intergrupar = 16,9 [4,0] puntos porcentuales). Los pacientes tratados previamente con ivacaftor o placebo, y que recibieron Symkevi en combinación con ivacaftor en el estudio 661-110, mostraron un incremento de 4,1 (4,5) puntos porcentuales y de 6,0 (3,5) puntos porcentuales, respectivamente.

El cambio absoluto medio (EE) respecto del valor basal en la puntuación z para el IMC fue de 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor, de 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> en el grupo tratado con ivacaftor y de 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> en el grupo tratado con placebo en el estudio 661-108. En el estudio 661-110, se mantuvo el cambio en el valor z para el IMC en el grupo tratado con Symkevi en combinación con ivacaftor (0,29 [0,22] kg/m<sup>2</sup>), en el grupo de ivacaftor (0,23 [0,27] kg/m<sup>2</sup>) y en el grupo de placebo (0,23 [0,19] kg/m<sup>2</sup>).

*Pacientes pediátricos de 6 a <12 años*

*Estudio 661-115*

El estudio 661-115 fue un estudio de fase 3, doble ciego, de 8 semanas de duración en 67 pacientes de 6 a menos de 12 años (edad media de 8,6 años) que fueron aleatorizados en una proporción 4:1 a Symkevi o a un grupo de tratamiento enmascarado. El grupo de Symkevi incluyó a pacientes homocigóticos para la mutación *F508del* (genotipo F/F) (n = 42) o heterocigóticos para la mutación *F508del* y una segunda mutación asociada a la actividad residual de CFTR (genotipo F/RF) (n = 12). Los grupos enmascarados eran placebo para los homocigóticos con genotipo F/F (n = 10), o ivacaftor para los heterocigóticos con genotipo F/RF (n = 3). Cincuenta y cuatro pacientes recibieron 50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor y 75 mg de ivacaftor (pacientes con un peso <40 kg en el valor basal) o 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y 150 mg de ivacaftor (pacientes con un peso ≥40 kg en el valor basal), con 12 horas de diferencia. Los pacientes que recibieron tezacaftor/ivacaftor tenían un ppVEF<sub>1</sub> en la selección ≥70 % (ppVEF<sub>1</sub> basal medio de 86,5 % [intervalo: 57,9; 124,1 %]), índice de aclaramiento pulmonar 2,5 (LCI<sub>2,5</sub>) basal de 9,56 (intervalo: 6,95; 15,52), y un peso ≥15 kg. Los pacientes con función hepática o renal anómala fueron excluidos del estudio. La función hepática anómala se definió como dos o más de los parámetros de ASAT, ALAT, GGT, FA ≥3 veces el LSN; bilirrubina total ≥2 veces el LSN; o ALAT o ASAT ≥5 veces el LSN. La función renal anómala se definió como un FG ≤45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> calculado mediante la ecuación de Counahan-Barratt.

En el estudio 661-115, el tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor produjo una reducción intragrupal estadísticamente significativa desde el valor basal en el LCI<sub>2,5</sub> hasta la semana 8. La reducción en el LCI<sub>2,5</sub> se observó en la semana 2 y se mantuvo hasta la semana 8. Ver la Tabla 7 para un resumen de las variables primaria y secundarias clave. Los parámetros de crecimiento, que eran variables exploratorias, permanecieron estables a lo largo de las 8 semanas de tratamiento con Symkevi.

<b>Tabla 7: Efecto de Symkevi en los parámetros de eficacia (estudio 661-115)</b>		
<b>Parámetro</b>	<b>Basal media (DE) N = 54</b>	<b>Cambio absoluto hasta la semana 8* media (IC del 95 %) N = 54</b>
<b>Variable primaria</b>		
LCI <sub>2,5</sub>	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) <i>p</i> < 0,0001
<b>Variabes secundarias y otras variables clave</b>		
Puntuaciones (puntos) del dominio respiratorio en CFQ-R	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppVEF <sub>1</sub>	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
DE: Desviación Estándar; IC: Intervalo de Confianza; CFQ-R: Cuestionario de la Fibrosis Quística Revisado; VEF <sub>1</sub> : Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo. *cambio intragrupal		

En los análisis de subgrupos en los pacientes con los genotipos F/F y F/RF, el cambio absoluto medio intragrupal en LCI<sub>2,5</sub> fue de -0,39 (IC del 95 %: -0,67; -0,10) y de -0,92 (IC del 95 %: -1,65; -0,20), respectivamente. El cambio medio intragrupal en las puntuaciones del dominio respiratorio en CFQ-R en los pacientes con los genotipos F/F y F/RF fue de 1,4 puntos (IC del 95 %: -1,9; 4,7) y 5,6 puntos (IC del 95 %: -2,8; 13,9), respectivamente.

No se ha estudiado la dosis de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor y 150 mg de ivacaftor en estudios clínicos en niños de 6 a menos de 12 años de edad con un peso de 30 a <40 kg.

#### Estudio 661-116 parte A

El estudio 661-116 parte A fue un estudio de fase 3, abierto, multicéntrico, de extensión, de 96 semanas de duración para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes de 6 años y mayores. Los pacientes del estudio 661-116 parte A pasaron de los estudios 661-113 parte B (n = 64) y 661-115 (n = 66). El estudio 661-113 fue un estudio de fase 3, abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de Symkevi en combinación con ivacaftor en pacientes de 6 a menos de 12 años. Las estimaciones medias de LS para los que pasaron desde 661-115 se calcularon sobre los pacientes que fueron aleatorizados al grupo de tezacaftor/ivacaftor en el estudio original (n = 53). La eficacia era un objetivo secundario de la parte A del estudio.

Los cambios observados durante los estudios originales se mantuvieron durante 96 semanas de tratamiento con Symkevi en combinación con ivacaftor:

En la semana 96, el cambio absoluto medio de LS con respecto al valor basal original en LCI<sub>2,5</sub> para los pacientes del estudio 661-115 fue de -0,95 (IC del 95 %: -1,38; -0,52).

El cambio absoluto medio de LS con respecto al valor basal original en el dominio respiratorio en CFQ-R para los pacientes del estudio 661-113 parte B fue de 6,0 puntos (IC del 95 %: 1,1; 10,8), y para los pacientes del estudio 661-115 fue de 6,4 puntos (IC del 95 %: 3,5; 9,3).

El cambio absoluto medio de LS con respecto al valor basal original en la puntuación z para el IMC para los pacientes del estudio 661-113 parte B fue de -0,07 (DE: 0,61), y para los pacientes del estudio 661-115 fue de 0,05 (DE: 0,52).

#### *Niños menores de 6 años*

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Symkevi en combinación con ivacaftor en uno o más grupos de la población pediátrica en fibrosis quística (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tezacaftor y de ivacaftor es similar entre los voluntarios adultos sanos y los pacientes con FQ. Después de la administración de tezacaftor una vez al día y de ivacaftor dos veces al día en pacientes con FQ, las concentraciones plasmáticas de tezacaftor e ivacaftor alcanzan el estado estacionario en el plazo de 8 días y en el plazo de 3 a 5 días, respectivamente, tras comenzar el tratamiento. En el estado estacionario, la proporción de acumulación es de aproximadamente 2,3 para tezacaftor y de 3,0 para ivacaftor. Las exposiciones a tezacaftor (administrado en monoterapia o en combinación con ivacaftor) aumentan aproximadamente de forma proporcional a la dosis con dosis en aumento de 10 mg a 300 mg una vez al día. Los parámetros farmacocinéticos clave de tezacaftor e ivacaftor en estado estacionario se muestran en la Tabla 8.

<b>Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos medios (DE) de tezacaftor e ivacaftor en estado estacionario en pacientes con FQ</b>				
	<b>Principio activo</b>	<b>C<sub>máx</sub> (mcg/ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> o AUC<sub>0-12h</sub> (mcg·h/ml)*</b>
100 mg de tezacaftor una vez al día/150 mg de ivacaftor cada 12 horas	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

\*AUC<sub>0-24h</sub> de tezacaftor y AUC<sub>0-12h</sub> de ivacaftor

### Absorción

Tras una única dosis en sujetos sanos con el estómago lleno, tezacaftor se absorbió con una mediana (intervalo) de tiempo hasta la concentración máxima (t<sub>máx</sub>) de aproximadamente 4 horas (2 a 6 horas). La mediana (intervalo) de t<sub>máx</sub> de ivacaftor fue de aproximadamente 6 horas (3 a 10 horas) con el estómago lleno. El AUC de tezacaftor no cambió cuando se administró con alimentos que contenían grasas respecto de las condiciones de ayuno. El AUC de ivacaftor administrado en combinación con tezacaftor aumentó aproximadamente 3 veces cuando se administró con alimentos que contenían grasas. Por lo tanto, Symkevi e ivacaftor se deben administrar con alimentos que contengan grasas.

### Distribución

Aproximadamente el 99 % de tezacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Aproximadamente el 99 % de ivacaftor se fija a las proteínas plasmáticas, principalmente a la alfa-1 glicoproteína ácida y a la albúmina. Después de la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día en combinación con 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes con FQ con el estómago lleno, la media (±DE) de los volúmenes de distribución aparentes de tezacaftor y de ivacaftor era de 271 (157) l y de 206 (82,9) l, respectivamente. Ni tezacaftor ni ivacaftor se distribuyen de forma preferente a los eritrocitos humanos.

### Biotransformación

Tezacaftor se metaboliza de manera extensa en los seres humanos. Los datos *in vitro* indican que tezacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de <sup>14</sup>C-tezacaftor a varones sanos, el M1-TEZ, el M2-TEZ y el M5-TEZ fueron los tres metabolitos circulantes principales de tezacaftor en los seres humanos, contribuyendo al 15 %, 31 % y 33 % de la radiactividad total, respectivamente. En estado estacionario, para cada uno de los metabolitos, la exposición a M1-TEZ, M2-TEZ y M5-TEZ es aproximadamente 1,5 veces mayor que para tezacaftor. El M1-TEZ tiene una potencia similar a tezacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M2-TEZ es mucho menos activo farmacológicamente que tezacaftor o el M1-TEZ, y el M5-TEZ no se considera farmacológicamente activo. Otro metabolito circulante menor, el M3-TEZ, se forma mediante glucuronidación directa de tezacaftor.

Ivacaftor también se metaboliza de manera extensa en los seres humanos. Los datos *in vitro* e *in vivo* indican que ivacaftor se metaboliza principalmente por CYP3A4 y CYP3A5. El M1-IVA y el M6-IVA son los dos metabolitos principales de ivacaftor en los seres humanos. El M1-IVA tiene

aproximadamente una sexta parte de la potencia de ivacaftor y se considera farmacológicamente activo. El M6-IVA no se considera farmacológicamente activo.

El efecto del genotipo heterocigótico de CYP3A4\*22 en la exposición a tezacaftor e ivacaftor es coherente con el efecto de la administración junto con un inhibidor débil de CYP3A4, lo que no tiene relevancia clínica. No se considera necesario ajustar la dosis de tezacaftor e ivacaftor. No se dispone de datos de pacientes con genotipo homocigótico de CYP3A4\*22.

### Eliminación

Tras la administración oral de 100 mg de tezacaftor una vez al día en combinación con 150 mg de ivacaftor cada 12 horas en pacientes con FQ con el estómago lleno, la media ( $\pm$ DE) de los valores de aclaramiento aparente de tezacaftor e ivacaftor fueron de 1,31 (0,41) y 15,7 (6,38) l/h, respectivamente. Tras la administración en estado estacionario de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes con FQ, las medias (DE) de las semividas terminales de tezacaftor e ivacaftor fueron aproximadamente de 156 (52,7) y de 9,3 (1,7) horas, respectivamente. Las medias (DE) de las semividas de eliminación del M1-TEZ, M2-TEZ y M5-TEZ fueron similares a las del compuesto original. Las medias (DE) de las semividas de eliminación del M1-IVA y M6-IVA fueron de 11,3 (2,12) horas y de 14,4 (6,14) horas, respectivamente.

Tras la administración oral de  $^{14}$ C-tezacaftor, la mayor parte de la dosis (72 %) se excretó en las heces (sin alterar o como el metabolito M2-TEZ) y aproximadamente el 14 % se recuperó en la orina (principalmente como el metabolito M2-TEZ), dando lugar a una recuperación global media del 86 % hasta 21 días después de la dosis. Menos del 1 % de la dosis administrada se excretó en la orina como tezacaftor sin alterar, lo que demuestra que la excreción renal no es la vía de eliminación principal de tezacaftor en los seres humanos.

Tras la administración oral de ivacaftor en monoterapia, la mayor parte de ivacaftor (87,8 %) se elimina en las heces tras la conversión metabólica. La excreción urinaria de ivacaftor como medicamento original sin alterar fue insignificante.

### Insuficiencia hepática

Tras dosis múltiples de tezacaftor e ivacaftor durante 10 días, los sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B, puntuación 7 a 9) presentaron aproximadamente un aumento del 36 % en el AUC y un aumento del 10 % en la  $C_{m\acute{a}x}$  de tezacaftor, y un aumento del 50 % en el AUC de ivacaftor en comparación con los sujetos sanos emparejados conforme a los datos demográficos. En función de estos resultados, se recomienda una pauta de administración modificada de Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver la Tabla 3 en la sección 4.2).

No se ha estudiado el impacto de la insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C, puntuación 10 a 15) en la farmacocinética de tezacaftor e ivacaftor. Se desconoce la magnitud del aumento de la exposición en estos pacientes, pero se espera que sea mayor que el observado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Symkevi en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios superen los riesgos (ver la Tabla 3 en la sección 4.2).

No se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

### Insuficiencia renal

No se ha estudiado tezacaftor en monoterapia o en combinación con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina  $\leq 30$  ml/min) o en pacientes con enfermedad renal terminal. En un estudio farmacocinético de tezacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de tezacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 13,7 % de la radiactividad total se recuperó en la orina con el 0,79 % como compuesto original sin alterar).

En un estudio farmacocinético de ivacaftor en monoterapia realizado en seres humanos, se observó una eliminación mínima de ivacaftor y de sus metabolitos en orina (solo el 6,6 % de la radiactividad total se recuperó en la orina).

En un análisis de la farmacocinética poblacional, los datos de 665 pacientes que recibieron tezacaftor o tezacaftor en combinación con ivacaftor en estudios clínicos de fase 2/3 indicaron que la insuficiencia renal leve (N = 147; filtrado glomerular estimado [FGe] con el método de la modificación de dieta en la enfermedad renal, 60 a  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y la insuficiencia renal moderada (N = 7; FGe 30 a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) no afectaron significativamente al aclaramiento de tezacaftor. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución cuando se administre Symkevi en combinación con ivacaftor a pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal terminal.

### Sexo

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor son similares en hombres y mujeres.

### Raza

Hay datos farmacocinéticos muy limitados que indican una exposición comparable a tezacaftor en pacientes de raza blanca (n = 652) y no blanca (n = 8). La raza no tuvo ningún efecto clínico significativo en la farmacocinética de ivacaftor en pacientes de raza blanca (n = 379) y no blanca (n = 29) pacientes en función de un análisis de FC poblacional.

### Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Symkevi en combinación con ivacaftor no incluyeron pacientes mayores de 75 años. Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes de edad avanzada (de 65 a 72 años) son comparables a los de los adultos más jóvenes.

### Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de tezacaftor e ivacaftor se muestran en la Tabla 9. No se ha estudiado la farmacocinética de tezacaftor/ivacaftor en niños menores de 6 años.

<b>Tabla 9. Exposición media (DE) de tezacaftor e ivacaftor por grupo de edad</b>				
<b>Grupo de edad</b>	<b>Dosis</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> (DE) media de tezacaftor (mcg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-12h</sub> (DE) media de ivacaftor (mcg·h/ml)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> (DE) media de M1-TEZ (mcg·h/ml)</b>
6 a <12 años, <30 kg	50 mg de TEZ al día/ 75 mg de IVA cada 12 horas	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 a <12 años, $\geq 30$ kg*	100 mg de TEZ al día/ 150 mg de IVA cada 12 horas	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Adolescentes	100 mg de TEZ al día/ 150 mg de IVA cada 12 horas	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Adultos	100 mg de TEZ al día/ 150 mg de IVA cada 12 horas	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

\*Las exposiciones en el intervalo de peso de  $\geq 30$  kg a  $< 40$  kg son predicciones derivadas del modelo de FC poblacional.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Tezacaftor

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Se observó transferencia de tezacaftor a través de la placenta en ratas preñadas.

Los estudios de toxicidad juvenil en ratas expuestas durante el día posnatal 7 a 35 (DPN 7-35) mostraron mortalidad y moribundidad, incluso a dosis bajas. Los resultados estaban relacionados con la dosis y, por lo general, fueron más graves cuando la dosis de tezacaftor se iniciaba antes en el periodo posnatal. La exposición en ratas a partir del DPN 21-49 no mostró toxicidad a la dosis más alta, que fue aproximadamente dos veces la exposición humana prevista. Tezacaftor y su metabolito, M1-TEZ, son sustratos de la P-gp. Niveles cerebrales más bajos de actividad de la P-gp en ratas jóvenes dieron lugar a niveles cerebrales más altos de tezacaftor y M1-TEZ. Estos resultados no son relevantes para la población pediátrica indicada de 6 a 11 años de edad, para la que los niveles de actividad de la P-gp son equivalentes a los niveles observados en adultos.

#### Ivacaftor

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Ivacaftor se asoció a una disminución ligera del peso de las vesículas seminales, a una disminución del índice de fertilidad global y del número de gestaciones en las hembras apareadas con machos tratados y a reducciones significativas en el número de cuerpos lúteos y lugares de implantación con las consecuentes reducciones en el tamaño medio de las camadas y en el número medio de embriones viables por camada en las hembras tratadas. La dosis sin efecto adverso observado para hallazgos de fertilidad proporciona un nivel de exposición 5 veces la exposición sistémica de ivacaftor y de sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos.

En el estudio prenatal y posnatal, ivacaftor disminuyó los índices de supervivencia y lactancia, y produjo una reducción en el peso corporal de las crías. La dosis sin efecto adverso observado para viabilidad y crecimiento de las crías proporciona un nivel de exposición aproximadamente 4 veces la exposición sistémica de ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor en humanos adultos a la dosis máxima recomendada en humanos. Se observó transferencia de ivacaftor a través de la placenta en ratas y conejas preñadas.

Se observaron cataratas en las ratas jóvenes tratadas desde el día 7 después de nacer hasta el día 35 a niveles de ivacaftor 0,25 veces la dosis máxima recomendada en humanos según la exposición sistémica a ivacaftor y sus metabolitos cuando se administra como tezacaftor/ivacaftor. No se ha observado este hallazgo en los fetos de las ratas hembra tratadas con ivacaftor entre los días 7 y 17 de gestación, en las crías de rata expuestas a ivacaftor a través de la ingesta de la leche materna hasta el día 20 después de nacer, en las ratas de 7 semanas ni en los perros de 3,5 a 5 meses tratados con ivacaftor. Se desconoce la posible relevancia de estos hallazgos para los seres humanos.

#### Tezacaftor/ivacaftor

Los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros con la administración combinada de tezacaftor e ivacaftor para evaluar el potencial de toxicidad aditiva y/o sinérgica no revelaron ninguna toxicidad o interacción inesperada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido

Succinato acetato de hipromelosa  
Lauril sulfato sódico (E487)  
Hipromelosa 2910 (E464)  
Celulosa microcristalina (E460(i))  
Croscarmelosa sódica (E468)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Recubrimiento del comprimido (Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película)

Hipromelosa 2910 (E464)  
Celulosa de hidroxipropilo (E463)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)

#### Recubrimiento del comprimido (Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película)

Hipromelosa 2910 (E464)  
Celulosa de hidroxipropilo (E463)  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco (E553b)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

4 años

#### Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película

3 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de policlorotrifluoroetileno (PCTFE)/cloruro de polivinilo (PVC) con una lámina de aluminio revestida de papel.

Envase de 28 comprimidos (4 tarjetas blíster de 7 comprimidos cada una).

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 31/octubre/2018  
Fecha de la última renovación: 23/agosto/2023

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película  
tezacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Apertura  
Introduzca la pestaña para cerrar

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1306/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Symkevi 100/150

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TARJETA BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película  
tezacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1306/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos  
tezacaftor/ivacaftor

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película  
tezacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimido recubierto con película

28 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Apertura  
Introduzca la pestaña para cerrar

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(E)S, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1306/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Symkevi 50/75

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**TARJETA BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película  
tezacaftor/ivacaftor

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7 comprimidos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

Tome los comprimidos con alimentos que contengan grasas.

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

Puede empezar a tomar Symkevi cualquier día de la semana.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1306/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**

**BLÍSTERES**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos  
tezacaftor/ivacaftor

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Vertex

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película tezacaftor/ivacaftor

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Symkevi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Symkevi
3. Cómo tomar Symkevi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Symkevi
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Symkevi y para qué se utiliza

**Symkevi contiene dos principios activos**, tezacaftor e ivacaftor. Este medicamento ayuda a que las células pulmonares funcionen mejor en algunos pacientes con fibrosis quística (FQ). La FQ es una afección hereditaria en la que los pulmones y el aparato digestivo pueden obstruirse con moco espeso y pegajoso.

Symkevi actúa en una proteína llamada CFTR (*regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística*), que está dañada en algunas personas con FQ (que tienen una mutación en el gen *CFTR*). Ivacaftor hace que la proteína funcione mejor mientras que tezacaftor aumenta la cantidad de proteína en la superficie celular. Symkevi se toma normalmente con ivacaftor, otro medicamento.

Symkevi tomado junto con ivacaftor es para el tratamiento a largo plazo de pacientes de seis años o mayores que padecen FQ con ciertas mutaciones genéticas que producen una disminución de la cantidad y/o función de la proteína CFTR.

Symkevi tomado junto con ivacaftor le ayuda en su respiración al mejorar su función pulmonar. Puede observar que no se pone enfermo tan a menudo y/o que le resulta más fácil ganar peso.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Symkevi

##### No tome Symkevi

- **si es alérgico** a tezacaftor, ivacaftor o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

**Consulte a su médico**, sin tomar los comprimidos, si este es su caso.

## Advertencias y precauciones

- **Consulte a su médico si tiene problemas hepáticos** o los ha tenido anteriormente. Puede ser necesario que su médico le ajuste la dosis.
- Su médico le hará algunos **análisis de sangre para comprobar cómo tiene el hígado** antes y durante el tratamiento con Symkevi, especialmente si los análisis de sangre mostraron las enzimas hepáticas elevadas en el pasado. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas en la sangre en los pacientes con FQ que reciben Symkevi.
- Se ha observado daño hepático y empeoramiento de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática grave que recibieron otras pautas moduladoras de *CFTR*. El empeoramiento de la función hepática puede ser grave y puede requerir un trasplante.

**Informe a su médico inmediatamente** si tiene algún síntoma indicativo de problemas de hígado. Estos se enumeran en la sección 4.

- Se ha notificado depresión (incluidas las ideas de suicidio y conductas suicidas) en pacientes que están tomando Symkevi, que suele aparecer en los primeros tres meses de tratamiento. Consulte a su médico de inmediato si usted (o alguien que esté tomando este medicamento) experimenta algunos de los siguientes síntomas: estado de ánimo triste o alterado, ansiedad, sensación de malestar emocional o ideas de autolesionarse o suicidarse, que pueden ser signos de depresión.
- **Su médico le puede realizar exploraciones en los ojos** antes y durante el tratamiento con Symkevi. En algunos niños y adolescentes que han tomado este tratamiento, se ha producido opacidad del cristalino (cataratas) sin afectar a la visión.
- **Consulte a su médico si tiene problemas renales** o los ha tenido anteriormente.
- **Consulte a su médico** antes de empezar a tomar el tratamiento si ha recibido **un trasplante de órganos**.

## Niños menores de 6 años

Symkevi no se debe utilizar en niños menores de 6 años. Se desconoce si Symkevi es seguro y eficaz en niños menores de 6 años.

## Otros medicamentos y Symkevi

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de Symkevi o pueden aumentar la probabilidad de presentar efectos adversos. En especial, consulte a su médico si toma alguno de los medicamentos que se enumeran a continuación. Su médico puede cambiarle la dosis de uno de los medicamentos si toma algunos de estos.

- **Antifúngicos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por hongos). Estos incluyen ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y fluconazol.
- **Antibióticos** (se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias). Estos incluyen telitromicina, claritromicina, eritromicina, rifampicina y rifabutina.
- **Anticonvulsivantes** (se utilizan para el tratamiento de la epilepsia y de las convulsiones o crisis epilépticas). Estos incluyen fenobarbital, carbamazepina y fenitoína.
- **Medicamentos a base de plantas**. Estos incluyen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).
- **Inmunosupresores** (se utilizan después de un trasplante de órganos). Estos incluyen ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus.
- **Glucósidos cardiacos** (se utilizan para el tratamiento de algunas afecciones del corazón). Estos incluyen digoxina.

- **Anticoagulantes** (se utilizan para evitar que se formen coágulos de sangre). Estos incluyen warfarina.
- **Medicamentos para la diabetes.** Estos incluyen glimepirida y glipizida.

### Toma de Symkevi con alimentos y bebidas

Evite los alimentos o bebidas que contengan pomelo durante el tratamiento ya que pueden aumentar los efectos adversos de Symkevi al aumentar la cantidad de Symkevi en la sangre.

### Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

- **Embarazo:** podría ser mejor evitar el uso de este medicamento durante el embarazo. Su médico le ayudará a decidir qué es lo mejor para usted y para su hijo.
- **Lactancia:** tezacaftor e ivacaftor se excretan en la leche materna. Su médico considerará el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted a fin de ayudarle a decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

### Conducción y uso de máquinas

Symkevi puede producirle mareos. Si se encuentra mareado, no conduzca, monte en bicicleta o utilice máquinas, a menos que esté seguro de que no le afecta.

### Symkevi contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## 3. Cómo tomar Symkevi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Hay diferentes dosis de Symkevi para los diferentes grupos de edad. Compruebe que se le ha recetado la dosis correcta (a continuación).

Symkevi se toma normalmente con ivacaftor.

Edad/peso	Mañana (1 comprimido)	Noche (1 comprimido)
6 a <12 años con un peso <30 kg	50 mg de tezacaftor/75 mg de ivacaftor	75 mg de ivacaftor
6 a <12 años con un peso ≥30 kg	100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	150 mg de ivacaftor
12 años o mayores	100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	150 mg de ivacaftor

Tome los comprimidos con un intervalo de unas 12 horas.

**Tome los comprimidos de Symkevi y de ivacaftor con alimentos que contengan grasas.** Las comidas o aperitivos que contienen grasas son las preparadas con mantequilla o aceites o las que contienen huevos. Ejemplos de otros alimentos que contienen grasas son:

- Queso, leche entera, productos lácteos de leche entera, yogur, chocolate
- Carnes, pescado azul
- Aguacate, humus (puré de garbanzos), productos a base de soja (tofu)
- Frutos secos, barritas o bebidas nutricionales que contienen grasas

Los comprimidos se toman por vía oral.

**Trague los comprimidos enteros.** No mastique, triture ni rompa los comprimidos antes de tragarlos.

Debe seguir tomando todos los demás medicamentos, a menos que su médico le indique que deje de tomarlos.

**Si tiene problemas hepáticos**, ya sean moderados o graves, puede ser necesario que su médico le reduzca la dosis de sus comprimidos, ya que su hígado no procesará este medicamento tan rápido como es habitual.

**Si toma más Symkevi del que debe**

**Consulte a su médico o farmacéutico.** Si puede, lleve el medicamento y este prospecto. Puede presentar efectos adversos, incluidos los mencionados en la sección 4 a continuación.

**Si olvidó tomar Symkevi**

- Si se olvida tomar la dosis de Symkevi de la mañana o el comprimido de ivacaftor de la noche, y se acuerda **en el plazo de 6 horas** desde la hora programada a la que tenía que haber tomado la dosis, tómese el comprimido olvidado inmediatamente.
- Si han transcurrido **más de 6 horas**, no tome el comprimido olvidado. Espere y tome el siguiente comprimido a la hora habitual.
- **No** tome 2 comprimidos para compensar la dosis olvidada.

**Si interrumpe el tratamiento con Symkevi**

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Symkevi. Es importante que tome este medicamento de forma constante. No haga cambios a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

**Posibles signos de problemas hepáticos**

El aumento de las enzimas hepáticas en la sangre es muy frecuente en los pacientes con FQ. Esto puede ser un signo de problemas hepáticos:

- Dolor o molestias en la parte superior derecha del estómago (zona abdominal)
- Coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos
- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Orina de color oscuro

**Depresión**

Los signos de depresión incluyen un estado de ánimo triste o alterado, ansiedad o sensación de malestar emocional.

**Informe a su médico inmediatamente** si presenta alguno de estos síntomas.

## **Efectos adversos observados con Symkevi:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Dolor de cabeza
- Resfriado común

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Náuseas
- Nariz taponada (congestión de los senos paranasales)
- Mareos

## **Efectos adversos observados con ivacaftor:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Infección en las vías respiratorias altas (resfriado común), incluye dolor de garganta y congestión nasal
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Dolor de estómago (abdominal)
- Diarrea
- Aumento de las enzimas hepáticas en la sangre
- Erupción cutánea
- Cambios en el tipo de bacterias en los mocos

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Goteo nasal
- Dolor de oído, molestia en el oído
- Pitidos en los oídos
- Enrojecimiento en el interior de los oídos
- Trastorno del oído interno (sensación de mareo o de que todo da vueltas)
- Congestión de los senos paranasales
- Enrojecimiento de la garganta
- Bulto en la mama

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Taponamiento de los oídos
- Inflamación de la mama
- Aumento de tamaño de las mamas en los hombres
- Cambios o dolor en los pezones

## **Efectos adversos adicionales en niños y adolescentes**

Los efectos adversos observados en niños y adolescentes son similares a los observados en adultos.

## **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Symkevi**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Symkevi**

Los principios activos son tezacaftor e ivacaftor.

#### Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de tezacaftor y 75 mg de ivacaftor.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E487), hipromelosa 2910 (E464), celulosa microcristalina (E460(i)), croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E470b) (ver sección 2 “Symkevi contiene sodio”).
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa 2910 (E464), celulosa de hidroxipropilo (E463), dióxido de titanio (E171) y talco (E553b).

#### Symkevi 100 mg/150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de tezacaftor y 150 mg de ivacaftor.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido: succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E487), hipromelosa 2910 (E464), celulosa microcristalina (E460(i)), croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E470b) (ver sección 2 “Symkevi contiene sodio”).
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa 2910 (E464), celulosa de hidroxipropilo (E463), dióxido de titanio (E171), talco (E553b) y óxido de hierro amarillo (E172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Symkevi 50 mg/75 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos (de 12,70 mm x 6,78 mm) de color blanco con la impresión “V50” en una cara y lisos en la otra.

Symkevi 100 mg /150 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos oblongos (de 15,9 mm x 8,5 mm) de color amarillo con la impresión “V100” en una cara y lisos en la otra.

Symkevi está disponible en los siguientes tamaños de envase:

Tamaño de envase de 28 comprimidos (4 tarjetas blíster de 7 comprimidos cada una).

### **Titular de la autorización de comercialización**

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

## **Responsable de la fabricación**

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

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

## **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

#### **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para tezacaftor/ivacaftor, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de depresión y acontecimientos relacionados procedentes de informes espontáneos en la vigilancia poscomercialización, que en algunos casos incluyen una estrecha relación temporal y una retirada y una reexposición positivas, y en el contexto de las actualizaciones realizadas en la información del producto de ELX/TEZ/IVA, el PRAC consideró que la relación causal entre IVA/TEZ y la depresión es, al menos, razonable.

Además, el PRAC recomienda actualizar la información del producto para reflejar que tezacaftor e ivacaftor se excretan en la leche materna, según los datos de 2 publicaciones que demostraron la excreción de ambos principios activos en la leche materna de 5 pacientes. Por tanto, se solicita al titular de la autorización de comercialización (TAC) que actualice el texto de la sección 4.6 relativo a la lactancia.

El PRAC solicita al TAC que presente una revisión acumulativa de todos los datos relacionados con la excreción en la leche materna, incluida la evidencia bibliográfica disponible, en el próximo IPS de Symkevi. Además, la misma revisión acumulativa, incluidos todos los datos y la bibliografía disponibles, se debe presentar también en el próximo IPS de Kaftrio (fecha de corte de los datos: 20 de octubre de 2023).

El PRAC también recomendó que la información del producto de los medicamentos que contienen IVA/TEZ/ELX se debe modificar en consecuencia en la próxima oportunidad regulatoria.

Una vez revisada la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales y los motivos de la recomendación del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para tezacaftor/ivacaftor, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) tezacaftor/ivacaftor no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.