

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки
Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 50 mg тезакафтор (tezacaftor) и 75 mg ивакафтор (ivacaftor).

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 100 mg тезакафтор (tezacaftor) и 150 mg ивакафтор (ivacaftor).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки

Бяла таблетка с формата на капсула с вдлъбнато релефно означение „V50“ от едната страна и гладка от другата страна (размери 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки

Жълта таблетка с формата на капсула, с вдлъбнато релефно означение „V100“ от едната страна и гладка от другата страна (размери 15,9 mm x 8,5 mm).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Symkevi е показан в комбинирана схема с ивакафтор таблетки за лечение на пациенти с кистозна фиброза (КФ) на възраст 6 и повече години, които са хомозиготни за мутацията *F508del* или които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и имат една от следните мутации в гена на регулатора на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* и *3849+10kbC→T*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Symkevi трябва да се предписва само от лекари с опит в лечението на КФ. Ако генотипът на пациента не е известен, трябва да се приложи точен и валидиран метод за генотипизиране, за да се потвърди наличието на посочените в показанията мутации, отговорни за КФ, като се използва тест за генотипизиране.

Дозировка

Приложението при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години трябва да бъде в съответствие с Таблица 1.

Възраст	Сутрин (1 таблетка)	Вечер (1 таблетка)
6 до < 12 години с тегло < 30 kg	тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg	ивакафтор 75 mg
6 до < 12 години с тегло ≥ 30 kg	тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	ивакафтор 150 mg
≥ 12 години	тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	ивакафтор 150 mg

Сутрешната и вечерната доза трябва да се приемат приблизително през интервал 12 часа, с храна, съдържаща мазнини (вж. Начин на приложение).

Пропусната доза

Ако са изминали 6 часа или по-малко от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът трябва да приеме пропуснатата доза възможно най-скоро и да продължи по първоначалния график.

Ако са изминали повече от 6 часа от пропуснатата сутрешна или вечерна доза, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза. Следващата доза по схемата може да бъде приета в обичайното време.

Не трябва да се приема повече от една доза от всяка от таблетките по едно и също време.

Съпътстваща употреба на инхибитори на СYP3A

Дозата Symkevi и ивакафтор трябва да бъде коригирана, когато се прилага едновременно с умерени и силни инхибитори на СYP3A.

Когато се прилага едновременно с умерени инхибитори на СYP3A (напр. флуконазол, еритромицин, верапамил) или силни инхибитори на СYP3A (напр. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин), дозата трябва да бъде намалена в съответствие с Таблица 2 (вж. точка 4.4 и 4.5).

	Умерени инхибитори на СYP3A	Силни инхибитори на СYP3A
6 години до < 12 години, < 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg веднъж дневно на първия ден - една таблетка ивакафтор 75 mg на следващия ден. Продължете да редувате таблетките всеки ден. Без вечерна доза.	Една таблетка сутрин тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни. Без вечерна доза.

Таблица 2: Препоръки за прилагане при съпътстваща употреба с умерени или силни инхибитори на СУРЗА		
	Умерени инхибитори на СУРЗА	Силни инхибитори на СУРЗА
6 години < 12 години, ≥ 30 kg	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно на първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден. Продължете да редувате всеки ден. Без вечерна доза.	Една таблетка сутрин тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни. Без вечерна доза.
12 и повече години	Редувайте всяка сутрин: - една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно на първия ден - една таблетка ивакафтор 150 mg на следващия ден. Продължете да редувате всеки ден. Без вечерна доза.	Една таблетка сутрин тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg два пъти седмично, приблизително през 3 до 4 дни. Без вечерна доза.

Специални популации

Старческа възраст

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Symkevi са проучени при ограничен брой пациенти в старческа възраст. Не се изисква корекция на дозата специално при тази популация пациенти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Относно корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане вижте Таблица 3. Липсва опит от употребата на Symkevi при пациенти с тежка степен чернодробно увреждане (Клас C по Child-Pugh); затова употребата не се препоръчва, освен ако ползите не превишават рисковете. В такива случаи Symkevi трябва да се приема с намалена доза (вж. точка 4.4 и 5.2). Не е необходима корекция на дозата Symkevi при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас A по Child-Pugh).

Таблица 3: Препоръки за прилагане при употреба при пациенти с чернодробно увреждане		
	Умерена степен (клас В по Child-Pugh)	Тежка степен (клас С по Child-Pugh)
6 години до < 12 години, < 30 kg	Една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg веднъж дневно сутрин. Без вечерна доза.	Една таблетка тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg веднъж дневно сутрин или по-рядко. Интервалите на прилагане трябва да се променят в съответствие с клиничния отговор и поносимостта. Без вечерна доза.
6 години < 12 години, ≥ 30 kg	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно сутрин. Без вечерна доза.	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ ивакафтор 150 mg веднъж дневно сутрин или по-рядко. Интервалите на прилагане трябва да се променят в съответствие с клиничния отговор и поносимостта. Без вечерна доза.
12 и повече години	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно сутрин. Без вечерна доза.	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ ивакафтор 150 mg веднъж дневно сутрин или по-рядко. Интервалите на прилагане трябва да се променят в съответствие с клиничния отговор и поносимостта. Без вечерна доза.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Symkevi при деца на възраст под 6 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 4.8 и 5.1).

Начин на приложение

За перорално приложение. На пациентите трябва да се дадат указания да гълтат таблетките цели. Таблетките не трябва да се дъвчат, разтрошават или разчупват преди да се глътнат, тъй като понастоящем няма клинични данни, които да подкрепят други начини на приложение.

И Symkevi, и ивакафтор таблетки трябва да се приемат с храна, съдържаща мазнини, като например храните от стандартните препоръки за хранене (вж. точка 5.2).

По време на лечението трябва да се избягват храна или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Symkevi не трябва да се предписва при пациенти с КФ, които са хетерозиготни за мутацията *F508del* и имат втора *CFTR* мутация, която не е посочена в точка 4.1.

Повишени трансаминази и чернодробно увреждане

При пациенти с КФ със съществуваща цироза и портална хипертония се съобщава за декомпенсация на чернодробната функция, включително чернодробна недостатъчност, водеща до трансплантация и смърт, докато получават лечение с други схеми с модулатори на *CFTR*. TEZ/IVA в комбинация с IVA трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с напреднало чернодробно заболяване и само ако се очаква ползите да превишават рисковете. Ако TEZ/IVA се използва при тези пациенти, те трябва да бъдат наблюдавани внимателно след започване на лечението (вж. точка 4.2, 4.8 и 5.2).

Повишения на трансаминазите са често срещани при пациентите с КФ и се наблюдават при някои пациенти, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор, както и при монотерапия с ивакафтор. Ето защо при всички пациенти се препоръчват изследвания на чернодробните функционални показатели преди започване на лечението, на всеки 3 месеца през първата година от лечението и ежегодно след това. При пациентите с анамнеза за повишения на трансаминазите трябва да се помисли за по-често наблюдение на чернодробните функционални показатели. В случай на значими повишения на трансаминазите (напр. пациентите с ALT или AST >5 x горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN), или ALT или AST >3 x ULN с билирубин >2 x ULN), прилагането трябва да се прекрати и внимателно да се проследят лабораторните изследвания, докато стойностите се нормализират. След нормализиране на трансаминазите трябва да се преценят ползите и рисковете от подновяване на лечението (вж. точка 4.8).

Чернодробно увреждане

Употребата на Symkevi не се препоръчва при пациенти с тежко чернодробно увреждане, освен ако не се очаква ползите да надвишават рисковете (вж. точка 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2 и 5.2).

Пациенти след органна трансплантация

Symkevi в комбинация с ивакафтор не е проучван при пациенти с КФ, които са претърпели органна трансплантация. Ето защо употребата при трансплантирани пациенти не се препоръчва. Вижте точка 4.5 за взаимодействията с циклоспорин или такролимус.

Взаимодействия с лекарствени продукти

Индуктори на CYP3A

Експозицията на тезакафтор и ивакафтор може да бъде понижена от съпътстващата употреба на индуктори на CYP3A, което потенциално може да доведе до намалена ефикасност на Symkevi и ивакафтор. Затова не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Инхибитори на СУР3А

Дозата Symkevi и ивакафтор трябва да се коригира, когато се използва едновременно със силни или умерени инхибитори на СУР3А (вж. точка 4.5 и Таблици 2 и 3 в точка 4.2).

Педиатрична популация

Катаракта

Случаи на придобито помътняване на лещата без повлияване на зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани със схеми, съдържащи ивакафтор. Въпреки че в някои случаи са налични други рискови фактори (като употреба на кортикостероиди и излагане на радиация), не може да се изключи възможен риск, дължащ се на лечението. При педиатрични пациенти, започващи лечение със Symkevi в комбинация с ивакафтор, се препоръчват офталмологични прегледи на изходното ниво и за проследяване (вж. точка 5.3).

Съдържание на натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени продукти, повлияващи фармакокинетиката на тезакафтор и ивакафтор

Индуктори на СУР3А

Тезакафтор и ивакафтор са субстрати на СУР3А (ивакафтор е чувствителен субстрат на СУР3А). Съпътстващата употреба на индуктори на СУР3А може да доведе до намалена експозиция, а оттам и до намалена ефикасност на Symkevi и ивакафтор. Едновременното приложение на ивакафтор с рифампицин, силен индуктор на СУР3А, значимо намалява експозицията на ивакафтор (площ под кривата плазмена концентрация/време, AUC) с 89%. Експозицията на тезакафтор също може да се очаква да се намали значимо при едновременното приложение със силни индуктори на СУР3А. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на СУР3А.

Примери за силни индуктори на СУР3А са рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Инхибитори на СУР3А

Едновременното приложение с итраконазол, силен инхибитор на СУР3А, повишава експозицията на тезакафтор (измерена чрез AUC) 4 пъти, а AUC на ивакафтор 15,6 пъти. Дозата Symkevi трябва да се коригира, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на СУР3А (вж. Таблица 3 в точка 4.2).

Примери за силни инхибитори на СУР3А са кетоконазол, итраконазол, позаконазол и вориконазол, телитромицин и кларитромицин.

Фармакокинетично моделиране на база физиологията предполага, че едновременното приложение с флуконазол, умерен инхибитор на СУР3А, може да повиши експозицията на тезакафтор (AUC) приблизително 2 пъти. Едновременното приложение на флуконазол повишава AUC на ивакафтор 3 пъти. Дозата Symkevi и ивакафтор трябва да се коригира, когато се прилагат едновременно с умерени инхибитори на СУР3А (вж. Таблица 3 в точка 4.2).

Примери за умерени инхибитори на СУР3А са флуконазол, еритромицин и верапамил.

Едновременното приложение със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, инхибиращи в умерена степен СУРЗА, може да повиши експозицията на ивакафтор и тезакафтор; затова по време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут (вж. точка 4.2).

Потенциал на тезакафтор/ивакафтор да взаимодейства с транспортери

In vitro проучванията показват, че тезакафтор е субстрат на ъптейк транспортера на органични аниони ОАТР1В1 и ефлуксните транспортери Р-гр и протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Тезакафтор не е субстрат на ОАТР1В3. Не се очаква експозицията на тезакафтор да бъде повлияна значимо при съпътстващо приложение на инхибитори на ОАТР1В1, Р-гр, или BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен. Експозицията на М2-ТЕЗ (метаболит на тезакафтор) обаче може да се повиши от инхибитори на Р-гр. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато инхибитори на Р-гр се използват със Symkevi.

In vitro проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на ОАТР1В1, ОАТР1В3 или Р-гр. Ивакафтор и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговата висока присъща пропускливост и малката вероятност да се екскретира непроменен не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на ивакафтор и М1-ІVА, а всички потенциални промени в експозицията на М6-ІVА не се очаква да са клинично значими.

Ципрофлоксацин

Едновременното приложение на ципрофлоксацин не повлиява експозицията на ивакафтор или тезакафтор. Не се налага корекция на дозата, когато Symkevi се прилага едновременно с ципрофлоксацин.

Лекарствени продукти, които се повлияват от тезакафтор и ивакафтор

Субстрати на СУР2С9

Ивакафтор може да инхибира СУР2С9, затова се препоръчва наблюдение на международното нормализирано съотношение (international normalized ratio, INR) по време на едновременното приложение на варфарин със Symkevi, когато се прилага в комбинация с ивакафтор. Други лекарствени продукти, при които експозицията може да се повиши са глимеприд и глипизид; тези лекарствени продукти трябва да се използват с повишено внимание.

СУРЗА, дигоксин и други субстрати на Р-гр

Субстрати на СУРЗА

Едновременното приложение с (перорален) мидазолам, чувствителен субстрат на СУРЗА, не повлиява експозицията на мидазолам. Не се налага корекция на дозата на субстратите на СУРЗА, когато се прилагат едновременно със Symkevi в комбинация с ивакафтор.

Дигоксин и други субстрати на Р-гр

Едновременното приложение с дигоксин, чувствителен субстрат на Р-гр, повишава експозицията на дигоксин 1,3 пъти, което отговаря на слабо инхибиране на Р-гр от ивакафтор. Приложението на Symkevi в комбинация с ивакафтор може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на Р-гр, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции. Когато се използва едновременно с дигоксин или други субстрати на Р-гр с тесен терапевтичен индекс, като например циклоспорин, еверолимус, сиролимус и такролимус, трябва да се подхожда с повишено внимание и да се извършва подходящо наблюдение.

Хормонални контрацептиви

Symkevi в комбинация с ивакафтор е проучван при употреба на перорален контрацептив, съдържащ естроген/прогестерон, като е установено, че няма значим ефект върху експозицията на хормоналния контрацептив. Не се очаква Symkevi и ивакафтор да променят ефикасността на хормоналните контрацептиви.

Субстрати на OATP1B1

Symkevi в комбинация с ивакафтор е проучен с питавастатин, субстрат на OATP1B1, и е установено, че няма клинично значим ефект върху експозицията на питавастатин (1,24 пъти повишена експозиция на базата на AUC). Не се налага корекция на дозата на субстратите на OATP1B1, когато се прилагат едновременно със Symkevi.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на тезакафтор или ивакафтор при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва терапията по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали тезакафтор, ивакафтор или техните метаболити се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на тезакафтор и ивакафтор в млякото на женски плъхове в период на лактация (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Тезакафтор

Липсват данни за ефекта на тезакафтор върху фертилитета при хора. Тезакафтор няма ефект върху фертилитета и индексите за репродуктивна способност при мъжки и женски плъхове с дози до 100 mg/kg/ден.

Ивакафтор

Липсват данни за ефекта на ивакафтор върху фертилитета при хора. Ивакафтор има ефект върху фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Symkevi в комбинация с ивакафтор повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При пациентите, получаващи Symkevi в комбинация с ивакафтор, а така също и при монотерапия с ивакафтор, се съобщава за замайване (вж. точка 4.8). Пациенти, получили

замайване, трябва да бъдат посъветвани да не шофират и да не работят с машини, докато симптомите не отзвучат.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациентите на възраст 12 и повече години, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в клинични проучвания фаза 3, са главоболие (14% спрямо 11% при плацебо) и назофарингит (12% спрямо 10% при плацебо).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на Symkevi в комбинация с ивакафтор и при монотерапия с ивакафтор в клинични проучвания. Нежеланите реакции са изброени съгласно системно-органната класификация по MedDRA и по категории по честота: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 4: Нежелани реакции		
Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища, Назофарингит*	много чести
	Ринит	чести
Нарушения на нервната система	Главоболие*, Замайване*	много чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Болка в ухото, Дискомфорт в ухото, Тинитус, Хиперемия на тъпанчевата мембрана, Вестибуларно нарушение	чести
	Конгестия на ухото	нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Орофарингеална болка, Назална конгестия	много чести
	Конгестия на синусите*, Фарингеален еритем	чести
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, Диария	много чести
	Гадене*	чести
Хепатобилиарни нарушения	Повишения на трансaminaзите	много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	много чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Образуване в гърдата	чести
	Възпаление на гърдата, Гинекомастия, Нарушение на зърното на гърдата, Болка в гръдното зърно	нечести
Изследвания	Бактерии в храчките	много чести

*Нежелани реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания с IVA/TEZ в комбинация с ивакафтор.

Данните за безопасност от 1042 възрастни и 130 деца на възраст от 6 до под 12 години, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор за допълнителни до 96 седмици в две

дългосрочни rollover проучвания за безопасност и ефикасност (съответно 661-110 и 661-116 част А), са съвместими с данните за безопасност от плацебо-контролираните проучвания фаза 3.

Описание на избрани нежелани реакции

Повишения на трансаминазите

По време на плацебо-контролираните проучвания фаза 3 при възрастни (до 24 седмици) честотата на най-голямото повишение на трансаминазите (ALT или AST) >8, >5 или >3 x ULN е подобна между лекуваните със Symkevi и третираните с плацебо пациенти; 0,2%, 1,0% и 3,4% при пациентите, лекувани със Symkevi, и 0,4%, 1,0% и 3,4% при третираните с плацебо пациенти. Един пациент (0,2%) на терапия и двама пациенти (0,4%) на плацебо прекратяват окончателно лечението поради повишени трансаминази. Няма пациенти, лекувани със Symkevi, които да получават повишение на трансаминазите >3 x ULN, свързано с повишен общ билирубин >2 x ULN.

Педиатрична популация

Безопасността на Symkevi в комбинация с ивакафтор е оценена при 124 пациенти на възраст между 6 до под 12 години. Дозата тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg и ивакафтор 150 mg не е проучена в клинични изпитвания при деца на възраст от 6 до под 12 години с тегло 30 до < 40 kg.

Профилите на безопасност при деца и юноши общо взето си съответстват, като съответстват и на профила при възрастни пациенти.

По време на 24-седмичното открито проучване фаза 3 при пациенти на възраст от 6 до под 12 години (проучване 661-113 част В, n=70) честотата на случаите на максимално повишени трансаминази (ALT или AST) >8, >5 и >3 x ULN е съответно 1,4%, 4,3% и 10,0%. Няма лекувани със Symkevi пациенти, които да са получили повишение на трансаминазите >3 x ULN, свързано с повишен общ билирубин >2 x ULN, или да са прекратили лечението със Symkevi поради повишения на трансаминазите. Един пациент прекъсва лечението поради повишени трансаминази и впоследствие възобновява успешно лечението със Symkevi (вж. точка 4.4 за контрол на повишените трансаминази).

Други специални популации

Профилът на безопасност на Symkevi в комбинация с ивакафтор, включително респираторни събития (напр. дискомфорт в гърдния кош, диспнея и отклонения при дишането), в общи линии е подобен при всички подгрупи пациенти, включително при анализа по възраст, пол и процента прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО₁) на изходното ниво.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са известни рискове, дължащи се на предозиране със Symkevi, и не е наличен специален антидот в случай на предозиране. Лечението на предозирането се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други продукти за лечение на дихателната система; АТС код: R07AX31

Механизъм на действие

Тезакафтор е селективен коректор на CFTR, който се свързва към първия трансмембранен домейн (Membrane Spanning Domain, MSD-1) на CFTR. Тезакафтор улеснява клетъчното преработване и пренасяне на нормални или мултиплени мутантни форми на CFTR (включително F508del-CFTR), за да се увеличи количеството на белтъка CFTR, доставян до клетъчната повърхност, което води до повишен транспорт на хлориди *in vitro*.

Ивакафтор потенцира CFTR, като повишава вероятността за отваряне на канала (или каналопатията) на CFTR на клетъчната повърхност, за да се повиши транспорта на хлориди. За да функционира ивакафтор, на клетъчната повърхност трябва да присъства белтъка CFTR. Ивакафтор може да потенцира белтъка CFTR, доставян на клетъчната повърхност от тезакафтор, което води до допълнително усилване на транспорта на хлориди, отколкото при всяко от активните вещества поотделно. Комбинацията действа върху абнормния белтък CFTR, като увеличава количеството и подобрява функцията на CFTR на клетъчната повърхност и в резултат увеличава нивото на течността по повърхността на дихателните пътища и честотата на цилиарните трептения *in vitro* при човешките епителни бронхиални клетки (НВЕ) при пациенти с КФ, хомозиготни за F508del. Точните механизми, чрез които тезакафтор подобрява клетъчното преработване и пренасяне на F508del-CFTR, а ивакафтор потенцира F508del-CFTR, не са известни.

Фармакодинамични ефекти

Ефекти върху хлоридите в потта

В проучване 661-106 (пациенти, хомозиготни за мутацията *F508del*) разликата в лечението между Symkevi в комбинация с ивакафтор и плацебо по отношение на средната абсолютна промяна от изходното ниво на хлоридите в потта до края на седмица 24 е -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4, -8,8; номинално $P < 0,0001$ *).

В проучване 661-108 (пациенти, хетерозиготни за мутацията *F508del*, и с втора мутация, свързана с наличие на остатъчна активност на CFTR), разликата в лечението в средната абсолютна промяна от изходното ниво на хлоридите в потта до края на седмица 8 е -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; номинално $P < 0,0001$ *) между Symkevi в комбинация с ивакафтор и плацебо и -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; номинално $P < 0,0001$ *) между ивакафтор и плацебо.

В проучване 661-115 (пациенти на възраст от 6 до под 12 години, които са хомозиготни или хетерозиготни за мутацията *F508del* и с втора мутация, свързана с наличие на остатъчна активност на CFTR) разликата по време на лечението в средната абсолютна промяна на хлоридите в потта от изходното ниво на седмица 8 е -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3; номинално $P < 0,0001$). При подгруповите анализи средната абсолютна промяна е -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0; -9,9) при пациенти с F/F, а при пациенти с F/RF средната абсолютна промяна е -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8; -0,9).

*Номинална p -стойност въз основа на процедурата за йерархично тестване.

В проучване 661-116 част А пациенти (на възраст 6 и повече години) са преминали от проучвания 661-113 част В и 661-115. Наблюдаваните промени на хлоридите в потта в проучване 661-113 част В и 661-115 се запазват през 96 седмици на лечение със Symkevi в

комбинация с ивакафтор. На седмица 96 абсолютната промяна на средната стойност по МНМК на хлоридите в потта от изходното ниво в основното проучване за пациентите от проучване 661-113 част В е -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9; -10,5), а за пациентите от проучване 661-115 е -13,8 mmol/l (95% CI: -17,7; -9,9).

Оценка на ЕКГ

Нито тезакафтор, нито ивакафтор удължава QTcF интервала при здрави участници при 3 пъти терапевтичната доза.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Symkevi в комбинация с ивакафтор 150 mg таблетка при възрастни пациенти и юноши с КФ е демонстрирана в две двойнослепи, контролирани проучвания фаза 3 (проучване 661-106 и проучване 661-108) и в едно открито разширено проучване фаза 3 (проучване 661-110).

Проучване 661-106 представлява 24-седмично, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване. Рандомизирани са общо 504 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 26,3 години), които са хомозиготни за *F508del* мутацията в *CFTR* гена (рандомизиране 1:1: 248 Symkevi в комбинация с ивакафтор, 256 плацебо). Пациентите са имали процент прогнозиран форсиран експираторен обем за една секунда (ппФЕО₁) при скрининга между 40 и 90%. Средният ппФЕО₁ на изходното ниво е 60,0% (диапазон: 27,8% до 96,2%).

Проучване 661-108 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, с 2 периода, 3 лечения, 8 седмично кръстосано проучване. Рандомизирани са общо 244 пациенти на възраст 12 и повече години (средна възраст 34,8 години), които са хетерозиготни за *F508del* мутация и с втора мутация, свързана с остатъчна активност на *CFTR*, и получават последващи лечения, които включват Symkevi в комбинация с ивакафтор, ивакафтор и плацебо. Пациентите имат ппФЕО₁ при скрининга между 40 и 90%. Средният ппФЕО₁ на изходното ниво е 62,3% (диапазон: 34,6% до 93,5%).

Пациентите в проучвания 661-106 и 661-108 продължават своите терапии от стандартните грижи за КФ по време на проучванията (напр. бронходилататори, инхалаторни антибиотици, дорназа алфа и хипертоничен солеви разтвор) и са подходящи за rollover в 96-седмично открито разширение на проучването (проучване 661-110). Пациентите имат потвърден генотип от определена в протокола мутация на *CFTR* и потвърдена диагноза КФ.

Пациентите с анамнеза за колонизация с микроорганизми, свързани с по-бързо влошаване на белодробния статус, като *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* или *Mycobacterium abscessus*, или с отклонения в два или повече чернодробни функционални показателя при скрининга (ALT, AST, AP, GGT ≥ 3 x ULN или общ билирубин ≥ 2 x ULN), или AST или ALT ≥ 5 x ULN, са изключени и от двете проучвания.

Проучване 661-106

При проучване 661-106 лечението със Symkevi в комбинация с ивакафтор води до статистически значимо подобрение на ппФЕО₁ (Таблица 5). Разликата в лечението между Symkevi (в комбинация с ивакафтор) и плацебо за първичната крайна точка на средната абсолютна промяна (95% CI) на ппФЕО₁ от изходното ниво до края на седмица 24 е 4,0 процентни точки (95% CI: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Средно подобрение на ппФЕО₁ се наблюдава при първата оценка на ден 15 и се запазва устойчиво през целия 24-седмичен период на лечението. Подобрения на ппФЕО₁ се наблюдават независимо от възрастта, пола, ппФЕО₁ на изходното ниво, колонизацията с псевдомонас, съпътстващата употреба на лекарства от стандартните грижи за КФ и географския регион. Вижте в Таблица 5 резюме на първичните и основните вторични резултати.

Таблица 5: Първичен анализ за ефикасност и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (проучване 661-106)			
Анализ	Статистика	Плацебо N=256	Сумкеви в комбинация с ивакафтор N=248
Първичен анализ за ефикасност			
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво	n/N Средна стойност (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Средна абсолютна промяна от изходното ниво до края на седмица 24 (процентни точки)** Разлика в лечението Средна стойност по МНМК (95% CI) P стойност	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*	
Основни вторични анализи за ефикасност			
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво	n/N Средна стойност (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Относителна промяна от изходното ниво до края на седмица 24 (%)** Разлика в лечението Средна стойност по МНМК (95% CI) P стойност	6,8 (5,3; 8,3) P<0,0001*	
Обостряния на белодробните симптоми Брой обостряния на белодробните симптоми от изходното ниво до края на седмица 24	Брой участници със събития (n)/N Брой събития (изчислена честота на събитията на година †)	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Съотношение на честотата (Rate ratio - RR) (95% CI) P стойност	0,65 (0,48; 0,88) P=0,0054*	
	ВМІ Стойност на изходното ниво	n/N Средна стойност (SD)	256/256 21,12 (2,88)
Абсолютна промяна от изходното ниво на седмица 24 (kg/m ²)**	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Разлика в лечението Средна стойност по МНМК (95% CI) P стойност	0,06 (-0,08; 0,19) P=0,4127#	

Таблица 5: Първичен анализ за ефикасност и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (проучване 661-106)			
Анализ	Статистика	Плацебо N=256	Symkevi в комбинация с ивакафтор N=248
Скор на респираторен домейн по CFQ-R Стойност на изходното ниво	n/N	256/256	248/248
	Средна стойност (SD)	69,9 (16,6)	70,1 (16,8)
	n/N	256/256	246/248
Абсолютна промяна от изходното ниво до края на седмица 24 (точки)**	Промяна в рамките на групата	-0,1 (-1,6; 1,4)	5,0 (3,5; 6,5)
	Средна стойност по МНМК (95% CI)		
	Разлика в лечението	5,1 (3,2; 7,0)	
	Средна стойност по МНМК (95% CI)		
	P стойност	номинално P<0,0001 [‡]	
<p>ппФЕО₁: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; SD: стандартно отклонение; Средна стойност по МНМК: средна стойност по метода на най-малките квадрати; CI: доверителен интервал; BMI: индекс на телесната маса; CFQ-R: Преработен въпросник за кистозна фиброза (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).</p> <p>**Модел със смесени ефекти за повтарящи се измервания, където лечението, визитата, взаимодействието „лечение по визити“, полът, възрастовата група (<18, >=18 години) при скрининга, стойността на изходното ниво и взаимодействието „стойност на изходното ниво спрямо визитите“ са като фиксиран ефект.</p> <p>*Показва статистическа значимост, потвърдена в процедурата за йерархично тестване.</p> <p>[‡]Изчислена честота на събитията годишно на основата на 48 седмици годишно.</p> <p>#P-стойността не е статистически значима.</p> <p>±Номинална p-стойност, въз основа на процедурата за йерархично тестване.</p>			

Symkevi в комбинация с ивакафтор се свързва с по-ниска годишна честотата на събитията тежки обостряния на белодробните симптоми, налагащи хоспитализация или лечение с интравенозни антибиотици (0,29), в сравнение с плацебо (0,54). Съотношението на честотата спрямо плацебо е 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; номинално P=0,0042). Белодробните обостряния, налагащи лечение с интравенозни антибиотици, са по-малко в групата за лечение в сравнение с групата на плацебо (RR: 0,53 [95% CI: 0,34; 0,82]; номинално P=0,0042). Белодробните обостряния, налагащи хоспитализация, са подобни между групите (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36]; P=0,3801).

BMI се повишава и в двете групи на лечение (Symkevi в комбинация с ивакафтор: 0,18 kg/m², плацебо: 0,12 kg/m²). Разликата в лечението от 0,06 kg/m² за средната промяна на BMI от изходното ниво до седмица 24 (95% CI: -0,08; 0,19) не е статистически значима (P=0,4127).

За скор на респираторния домейн по CFQ-R (мярка за респираторни симптоми, отнасящи се за пациенти с КФ, включващи кашлица, образуване на хрочки и затруднено дишане), процентът на участниците с повишение най-малко 4 точки от изходното ниво (минимална клинично значима разлика) е 51,1% за Symkevi и 35,7% за плацебо на седмица 24.

Проучване 661-108

При 244 пациенти, включени в проучване 661-108, са представени следните, посочени в показанието мутации, свързани с остатъчна CFTR активност: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G и 3849+10kbC→T.

При проучване 661-108 лечението със Symkevi в комбинация с ивакафтор води до статистически значимо подобрение на ппФЕО₁ (Таблица 6). Разликата в лечението между Symkevi в комбинация с ивакафтор и третираните с плацебо пациенти за първичната крайна точка на средната абсолютна промяна на ппФЕО₁ от изходното ниво в проучването до средното за седмица 4 и седмица 8 е 6,8 процентни точки (95% CI: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Разликата в лечението между ивакафтор самостоятелно и третираните с плацебо пациенти е 4,7 процентни точки (95% CI: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) и 2,1 процентни точки (95% CI: 1,2; 2,9) между Symkevi в комбинация с ивакафтор и лекуваните само с ивакафтор пациенти. Средното подобрение на ппФЕО₁ се наблюдава при първата оценка на ден 15 и се поддържа през целия 8-седмичен период на лечението. Подобрения на ппФЕО₁ се наблюдават независимо от възрастта, тежестта на заболяването, пола, класа на мутацията, колонизацията с псевдомонас, съпътстващата употреба на лекарствата от стандартните грижи за КФ и географския регион. Вижте в Таблица 6 резюме на първичните и основните вторични резултати.

Таблица 6: Първичен анализ за ефикасност и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (проучване 661-108)				
Анализ	Статистика	Плацебо N=161	Ивакафтор N=156	Sumkevi в комбинация с ивакафтор N=161
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво Абсолютна промяна от изходното ниво в проучването до средното от седмица 4 и седмица 8 (процентни точки)**	n/N Средна стойност (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за плацебо (95% CI) P стойност	NA	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за IVA (95% CI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
		NA	P<0,0001*	P<0,0001*
Скор на респираторния домейн по CFQ-R Стойност на изходното ниво Абсолютна промяна от изходното ниво до средното от седмица 4 и седмица 8 (точки)**	n/N Средна стойност (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за плацебо (95% CI) P стойност	NA	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за IVA (95% CI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
		NA	P<0,0001*	P<0,0001*
<p>ппФЕО₁: процент прогнозиран форсиран експираторен обем за 1 секунда; SD: стандартно отклонение; Средна стойност по МНМК: средна стойност по метода на най-малките квадрати; CI: доверителен интервал; NA: неприложимо; IVA: ivacaftor; Преработен въпросник за кистозна фиброза (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).</p> <p>**Линеен модел със смесени ефекти, където лечението, периодът и ппФЕО₁ са фиксирани ефекти, а участникът е случаен ефект.</p> <p>*Показва статистическа значимост, потвърдена в процедурата за йерархично тестване.</p>				

Подгрупов анализ на пациенти с тежка белодробна дисфункция (ппФЕО₁ <40)

В проучване 661-106 и проучване 661-108 са включени общо 39 пациенти, лекувани със Sumkevi в комбинация с ивакафтор, с ппФЕО₁ <40. В проучване 661-106 на изходното ниво 23 пациенти с ппФЕО₁ <40 получават Sumkevi и 24 пациенти получават плацебо. Средната разлика в лечението между лекуваните със Sumkevi и с плацебо пациенти по отношение на абсолютната промяна на ппФЕО₁ до края на седмица 24 в тази подгрупа е 3,5 процентни точки (95% CI: 1,0; 6.1). В проучване 661-108 на изходното ниво 16 пациенти с ппФЕО₁ <40

получават Symkevi, 13 получават ивакафтор и 15 получават плацебо. Средната разлика в лечението между лекуваните със Symkevi и с плацебо пациенти по отношение на абсолютната промяна на ппФЕО₁ до края на средното от седмица 4 и седмица 8 е 4,4 процентни точки (95% CI: 1,1; 7,8). Средната разлика в лечението между лекуваните с ивакафтор и с плацебо пациенти е 4,4 процентни точки (95% CI: 0,9; 7,9).

Проучване 661-110

Проучване 661-110 е открито, многоцентрово, rollover, 96-седмично проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение със Symkevi в комбинация с ивакафтор при пациенти от проучвания 661-106 (n=462) и 661-108 (n=227). Ефикасността е вторична цел за проучване 661-110 и крайните точки за ефикасност не са коригирани за множественост.

Пациентите, които получават плацебо и в проучване 661-106, и в проучване 661-108, показват подобрения на ппФЕО₁ когато са лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор в проучване 661-110 [Проучване 661-106: промяна в рамките на групата = 2,1(95% CI: 0,8; 3,3) процентни точки, проучване 661-108: промяна в рамките на групата = 4,1 (95% CI: 2,2; 6,0) процентни точки]. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в изходните проучвания и продължават лечението, показват леко намаление при ппФЕО₁ в разширеното проучване, но общия терапевтичен ефект продължава да е положителен до края съответно на 120 седмици и 104 седмици за проучване 661-106 и проучване 661-108.

Подобни тенденции са наблюдавани за скората на респираторния домейн по CFQ-R, честотата на обострянията на белодробните симптоми и BMI.

Педиатрична популация

Юноши на възраст 12 и повече години

Юношите са включени заедно с възрастните в изпитванията.

Пациенти-юноши с КФ, които са хомозиготни за мутацията F508del в CFTR гена (проучване 661-106)

Средната абсолютна промяна (SE) на ппФЕО₁ от изходното ниво е 3,5 (0,6) процентни точки в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор и -0,4 (0,6) процентни точки в плацебо групата в проучване 661-106. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в проучване 661-106 и продължават лечението, показват запазване на подобренията на ппФЕО₁ до края на 96-те седмици в проучване 661-110 [промяна в рамките на групата = 1,5 (1,6) процентни точки]. Пациентите, които са лекувани преди това с плацебо и получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в проучване 661-110, показват увеличение от 0,9 (1,7) процентни точки.

Средната абсолютна промяна (SE) от изходното ниво на z- скората на BMI е -0,01 (0,05) kg/m² в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор и 0,00 (0,05) kg/m² в групата на плацебо в проучване 661-106. В проучване 661-110 промяната на z- скората на BMI в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор се запазва и пациентите, лекувани преди това с плацебо, показват увеличение от 0,12 (0,07) kg/m².

Пациенти-юноши с КФ, които са хетерозиготни за мутацията F508del и с втора мутация, свързана с остатъчна активност на CFTR (проучване 661-108)

Средната абсолютна промяна (SE) на ппФЕО₁ от изходното ниво е 11,7 (1,2) процентни точки в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор, 7,6 (1,2) процентни точки в групата на ивакафтор и -0,4 (1,2) процентни точки в плацебо групата в проучване 661-108. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в проучване 661-108 и продължават

лечението, показват запазване на подобренията на ппФЕО₁ до края на 96-те седмици в проучване 661-110 [промяна в рамките на групата = 16,9 (4,0) процентни точки]. Пациентите, които са лекувани преди това с ивакафтор или плацебо и получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в проучване 661-110, показват увеличение съответно от 4,1 (4,5) процентни точки и 6,0 (3,5) процентни точки.

Средната абсолютна промяна (SE) от изходното ниво на z- скората на ВМІ е 0,24 (0,07) kg/m² в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор, 0,20 (0,07) kg/m² в групата на ивакафтор и 0,04 (0,07) kg/m² в плацебо групата в проучване 661-108. В проучване 661-110 промяната на z- скората на ВМІ се запазва в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор (0,29 (0,22) kg/m², в групата на ивакафтор 0,23 (0,27) kg/m² и в групата на плацебо 0,23 (0,19) kg/m²).

Педиатрични пациенти на възраст 6 до <12 години

Проучване 661-115

Проучване 661-115 е 8-седмично, двойносляпо изпитване фаза 3 при 67 пациенти на възраст от 6 до под 12 години (средна възраст 8,6 години), които са рандомизирани 4:1 или на Symkevi, или в заслепена група. Групата на Symkevi включва пациенти, които са хомозиготни за *F508del* мутацията (F/F) (n=42) или хетерозиготни за *F508del* мутацията и с втора мутация, свързана с наличие на остатъчна активност на CFTR (F/RF) (n=12). Заслепените групи са на плацебо, ако са хомозиготни F/F (n=10), или на ивакафтор, ако са хетерозиготни F/RF (n=3). Петдесет и четири пациенти получават през 12 часа или тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg и ивакафтор 75 mg (пациенти с тегло < 40 kg на изходното ниво), или тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg и ивакафтор 150 mg (пациенти с тегло ≥ 40 kg на изходното ниво). Пациентите, получаващи тезакафтор/ивакафтор, имат ппФЕО₁ при скрининга ≥ 70% [среден ппФЕО₁ на изходното ниво 86,5% (диапазон: 57,9; 124,1%)], изходен LCI_{2.5} 9,56 (диапазон: 6,95; 15,52) и тегло ≥ 15 kg. Пациенти с отклонения в чернодробната или бъбречната функция са изключени от проучването. Отклонение при чернодробно увреждане се дефинира като които и да са две или повече повишения ≥ 3 x ULN на AST, ALT, GGT, ALP; ≥ 2 x ULN на общ билирубин или ≥ 5 x ULN на ALT или AST. Отклонение в бъбречната функция се дефинира като GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², изчислено чрез уравнението на Counahan-Barratt.

В проучване 661-115 лечението със Symkevi в комбинация с ивакафтор води до статистически значимо понижение на LCI_{2.5} вътре в групата от изходното ниво до края на седмица 8. Понижение на LCI_{2.5} се наблюдава на седмица 2 и се запазва устойчиво до края на седмица 8. Вижте Таблица 7 за резюме на първичната и основните вторични крайни точки. Параметрите на растежа, които са експлораторни крайни точки, остават стабилни през 8-те седмици лечение със Symkevi.

Таблица 7: Ефект на Symkevi върху параметрите за ефикасност (проучване 661-115)		
Параметър	Изходно ниво Средна стойност (SD) N=54	Абсолютна промяна до края на седмица 8* Средна стойност (95% CI) N=54
Първична крайна точка		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P <0,0001

Таблица 7: Ефект на Symkevi върху параметрите за ефикасност (проучване 661-115)		
Параметър	Изходно ниво Средна стойност (SD) N=54	Абсолютна промяна до края на седмица 8* Средна стойност (95% CI) N=54
Вторични и други основни крайни точки		
Скорове на респираторен домейн по CFQ-R (точки)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ппФЕО ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: стандартно отклонение; CI: доверителен интервал; CFQ-R: Ревизиран въпросник за кистозна фиброза; ФЕО ₁ : форсиран експираторен обем за 1 секунда		
* промяна в рамките на групата		

При подгруповите анализи при F/F и F/RF пациенти средната абсолютна промяна на LCI_{2.5} в рамките на групата е съответно -0,39 (95% CI: -0,67; -0,10) и -0,92 (95% CI: -1,65; -0,20). Средната промяна в рамките на групата на скоровете на респираторен домейн по CFQ-R при F/F и F/RF пациенти е съответно 1,4 точки (95% CI: -1,9; 4,7) и 5,6 точки (95% CI: -2,8; 13,9).

Дозата тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg и ивакафтор 150 mg не е проучена в клинични изпитвания при деца на възраст от 6 до под 12 години с тегло от 30 до < 40 kg.

Проучване 661-116 част А

Проучване 661-116 част А е фаза 3, открито, многоцентрово, rollover, 96-седмично проучване за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение със Symkevi в комбинация с ивакафтор при пациенти на възраст 6 и повече години. Пациентите в проучване 661-116 част А са преминали от проучвания 661-113 част В (n=64) и 661-115 (n=66). Проучване 661-113 е фаза 3, открито проучване за оценка на безопасността и ефикасността на Symkevi в комбинация с ивакафтор при пациенти на възраст от 6 до под 12 години. Изчисленията на средната стойност по МНМК за преминалите от 661-115 са направени за пациенти, които са рандомизирани в рамото на тезакафтор/ивакафтор в основното проучване (n=53). Ефикасността е вторична цел за част А на проучването.

Наблюдаваните при изходните проучвания промени се запазват в продължение на 96 седмици на лечение със Symkevi в комбинация с ивакафтор:
 На седмица 96 абсолютната промяна на средната стойност по МНМК на LCI_{2.5} от изходното ниво в основното проучване за пациентите от проучване 661-115 е -0,95 (95% CI: -1,38; -0,52). Абсолютната промяна на средната стойност по МНМК на CFQ-R RD от изходното ниво в основното проучване за пациентите от проучване 661-113 част В е 6,0 точки (95% CI: 1,1; 10,8), а за пациентите от проучване 661-115 е 6,4 точки (95% CI: 3,5; 9,3).
 Абсолютната промяна на средната стойност по МНМК на z-скора на ВМІ от изходното ниво в основното проучване 661-113 част В е -0,07 (SD: 0,61), а за пациентите от проучване 661-115 е 0,05 (SD: 0,52).

Деца на възраст под 6 години

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Symkevi в комбинация с ивакафтор в една или повече подгрупи на педиатричната популация при кистозна фиброза. Вижте точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тезакафтор и ивакафтор е подобна при здрави възрастни доброволци и пациенти с КФ. След приложение на тезакафтор един път дневно и на ивакафтор два пъти

дневно при пациентите с КФ плазмените концентрации на тезакафтор и ивакафтор достигат стационарно състояние съответно в рамките на 8 дни и в рамките на 3 до 5 дни след започване на лечението. В стационарното състояние коефициентът на кумулация е приблизително 2,3 за тезакафтор и 3,0 за ивакафтор. Експозицията на тезакафтор (прилаган самостоятелно или в комбинация с ивакафтор) се повишава по начин, приблизително пропорционален на дозата, с повишаване на дозите от 10 mg до 300 mg веднъж дневно. Основните фармакокинетични параметри на тезакафтор и ивакафтор в стационарно състояние са дадени в Таблица 8.

Таблица 8: Средна стойност (SD) на фармакокинетичните параметри за тезакафтор и ивакафтор в стационарно състояние при пациенти с КФ				
	Лекарство	C_{max} (µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} или AUC_{0-12h} (µg h/ml)*
Тезакафтор 100 mg веднъж дневно/ивакафтор 150 mg през 12 часа	Тезакафтор	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ивакафтор	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} за тезакафтор и AUC _{0-12h} за ивакафтор				

Абсорбция

След единична доза при здрави участници след хранене тезакафтор се абсорбира с медиана (диапазон) на времето до достигане на максимална концентрация (t_{max}) приблизително 4 часа (2 до 6 часа). Медианата (диапазона) на t_{max} на ивакафтор е приблизително 6 часа (3 до 10 часа) след хранене. AUC на тезакафтор не се променя, когато се приема с храна, съдържаща мазнини, в сравнение с приложението на гладно. AUC на ивакафтор, когато се приема в комбинация с тезакафтор, се повишава приблизително 3 пъти, когато се приема с храна, съдържаща мазнини; затова Sumkevi и ивакафтор трябва да се приемат с храна, съдържаща мазнини.

Разпределение

Приблизително 99% от тезакафтор се свързва с плазмените протеини, предимно с албумин. Приблизително 99% от ивакафтор се свързва с плазмените протеини, предимно с алфа-1-кисел гликопротеин и албумин. След перорално приложение на тезакафтор 100 mg веднъж дневно в комбинация с ивакафтор 150 mg през 12 часа при пациентите с КФ след хранене средната стойност (±SD) на привидния обем на разпределение за тезакафтор и ивакафтор е съответно 271 (157) l и 206 (82,9) l. Нито тезакафтор, нито ивакафтор имат преференциално разпределение в човешките еритроцити.

Биотрансформация

Тезакафтор се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* данните показват, че тезакафтор се метаболизира главно от CYP3A4 и CYP3A5. След перорално приложение на единична доза 100 mg ¹⁴C-тезакатор при здрави участници-мъже M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ са трите основни циркулиращи метаболити на тезакафтор при хора, допринасящи съответно за 15%, 31% и 33% от общата радиоактивност. При стационарното състояние за всеки от метаболитите експозицията на M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ е приблизително 1,5 пъти по-висока отколкото за тезакафтор. M1-TEZ има подобна активност като тази на тезакафтор и се счита за фармакологично активен. M2-TEZ е много по-малко фармакологично активен от тезакафтор или M1-TEZ, а M5-TEZ не се счита за фармакологично активен. Друг второстепенен циркулиращ метаболит, M3-TEZ, се образува чрез директно глюкурониране на тезакафтор.

Ивакафтор също се метаболизира в значителна степен при хора. *In vitro* и *in vivo* данните показват, че ивакафтор се метаболизира предимно от CYP3A4 и CYP3A5. M1-IVA и M6-IVA са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. M1-IVA има приблизително една шеста от активността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. M6-IVA не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на CYP3A4*22 хетерозиготния генотип върху експозицията на тезакафтор и ивакафтор съответства на ефекта при едновременното приложение със слаб инхибитор на CYP3A4, което не е клинично значимо. Не се смята за необходима корекция на дозата на тезакафтор и ивакафтор. Липсват данни за пациентите с CYP3A4*22 хомозиготен генотип.

Елиминиране

След перорално приложение на тезакафтор 100 mg веднъж дневно в комбинация с ивакафтор 150 mg през 12 часа при пациенти с КФ след хранене средната стойност (\pm SD) от стойностите на привидния клирънс на тезакафтор и ивакафтор е съответно 1,31 (0,41) и 15,7 (6,38) l/h. След прилагане в стационарно състояние на тезакафтор в комбинация с ивакафтор при пациенти с КФ средната стойност (SD) на терминалния полуживот на тезакафтор и ивакафтор е съответно приблизително 156 (52,7) и 9,3 (1,7) часа. Средната стойност (SD) на полуживота на елиминиране за M1-TEZ, M2-TEZ и M5-TEZ е подобна на тази на основното съединение. Средната стойност (SD) на полуживота на елиминиране на M1-IVA и M6-IVA е съответно 11,3 (2,12) ч. и 14,4 (6,14)ч.

След перорално приложение на ¹⁴C-тезакафтор по-голямата част от дозата (72%) се екскретира с фецеса (непроменена или като метаболит M2-TEZ), а около 14% се възстановяват в урината (предимно като метаболит M2-TEZ), което води до средно общо възстановяване на 86% до 21 дни след прилагане. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира в урината като непроменен тезакафтор, което показва, че екскрецията чрез бъбреците не е основният път за елиминиране на тезакафтор при хора.

След перорално приложение само на ивакафтор по-голямата част от ивакафтор (87,8%) се елиминира с фецеса след метаболитно преобразуване. Има незначителна екскреция на ивакафтор чрез урината като непроменено лекарство.

Чернодробно увреждане

След многократно приложение на дози тезакафтор и ивакафтор за 10 дни участниците с умерено увредена чернодробна функция (клас В по Child-Pugh, скор 7 до 9) имат приблизително 36% повишение на AUC и 10% повишение на C_{max} за тезакафтор и 50% повишение на AUC на ивакафтор в сравнение със здравите участници със съответстващи демографски показатели. Въз основа на тези резултати за пациентите с умерено чернодробно увреждане се препоръчва изменена схема на прилагане на Symkevi (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

Влиянието на тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, скор от 10 до 15) върху фармакокинетиката на тезакафтор и ивакафтор не е проучвано. Степента на повишение на експозицията при тези пациенти не е известна, но се очаква да бъде по-висока от наблюдаваната при пациенти с умерено чернодробно увреждане. Затова не се препоръчва употребата на Symkevi при пациенти с тежко чернодробно увреждане, освен ако ползите не надвишават рисковете (вж. Таблица 2 в точка 4.2).

Не се счита, че е необходима корекция на дозата при пациенти с леко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Тезакафтор самостоятелно или в комбинация с ивакафтор не е проучван при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс \leq 30 ml/min) или при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. В едно фармакокинетично проучване при хора с тезакафтор самостоятелно елиминирането на тезакафтор и неговите метаболити чрез урината е минимално (само 13,7% от общата радиоактивност се възстановява в урината като 0,79% е непроменен лекарствен продукт).

При едно фармакокинетично проучване при хора само с ивакафтор има минимално елиминиране на ивакафтор и неговите метаболити чрез урината (само 6,6% от общата радиоактивност се възстановява в урината).

При популационен фармакокинетичен анализ данните от 665 пациенти на тезакафтор или тезакафтор в комбинация с ивакафтор в клиничните проучвания фаза 2/3 показват, че лекото бъбречно увреждане [N=147; изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR), изчислена чрез метода на изменение на хранителния режим при бъбречно заболяване, 60 до $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] и умерено бъбречно увреждане (N=7; eGFR 30 до $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) не засяга значимо клирънса на тезакафтор. Не се препоръчва корекция на дозата при леко и умерено бъбречно увреждане. Препоръчва се да се подхожда с повишено внимание, когато Symkevi се прилага в комбинация с ивакафтор на пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност.

Пол

Фармакокинетичните параметри на тезакафтор и ивакафтор са подобни при мъже и жени.

Расова принадлежност

Много ограничени ФК данни показват сравнима експозиция на тезакафтор при пациенти от бялата раса (n=652) и други (n=8) раси, различни от бялата. Расовата принадлежност няма клинично значим ефект върху ФК на ивакафтор при пациенти от бялата раса (n=379) и други (n=29) раси, различни от бялата, въз основа на популационен ФК анализ.

Старческа възраст

Клиничните изпитвания на Symkevi в комбинация с ивакафтор не включват пациенти над 75-годишна възраст. Фармакокинетичните параметри на тезакафтор в комбинация с ивакафтор при пациентите в старческа възраст (65 до 72 години) са сравними с тези при по-млади възрастни.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните параметри на тезакафтор и ивакафтор са дадени в Таблица 9. Фармакокинетиката на тезакафтор/ивакафтор при деца под 6-годишна възраст не е изследвана.

Таблица 9. Средна стойност (SD) на експозицията на тезакафтор и ивакафтор по възрастови групи				
Възрастова група	Доза	Средна стойност (SD) на тезакафтор AUC_{0-24h} (µg h/ml)	Средна стойност (SD) на ивакафтор AUC_{0-12h} (µg h/ml)	Средна стойност (SD) на M1-TEZ AUC_{0-24h} (µg h/ml)
6 до < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg веднъж на ден/ IVA 75 mg веднъж на 12h	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 до < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg веднъж на ден/ IVA 150 mg веднъж на 12h	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Юноши	TEZ 100 mg веднъж на ден/ IVA 150 mg веднъж на 12h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Възрастни	TEZ 100 mg веднъж на ден/ IVA 150 mg веднъж на 12h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Експозициите в диапазона на теглото ≥ 30 kg до < 40 kg са прогнозни, получени от популационния ФК модел.				

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тезакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието. Преминаване на тезакафтор през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове.

Ивакафтор

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Ивакафтор се свързва със слабо намаляване на теглото на семенните мехурчета, с понижение на индекса на общия фертилитет и броя на бременностите при женските, чифтосани с третирани мъжки, и със значително намаление на броя на жълтите тела и на местата на имплантация с последващо намаление на средния размер на котилото и средния брой жизнеспособни зародиши на едно котило при третираните женски. Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) при находките по отношение на фертилитета дава ниво на експозиция приблизително 5 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като тезакафтор/ивакафтор при възрастни хора при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ).

В проучването за пре- и постнаталното развитие ивакафтор намалява индексите на преживяемост и лактация и предизвиква намаление на телесното тегло на малките. NOAEL по отношение на жизнеспособността и растежа на поколението дава ниво на експозиция приблизително 4 пъти системната експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като тезакафтор/ивакафтор при възрастни хора при МПДХ. Преминаване на ивакафтор през плацентата е наблюдавано при бременни плъхове и зайци.

Находки на катаракта са наблюдавани при ювенилни плъхове, третирани от постнатален ден 7 до 35 при нива на експозиция на ивакафтор 0,25 пъти МПДХ въз основа на системна експозиция на ивакафтор и неговите метаболити, когато се прилага като тезакафтор/ивакафтор. Тази находка не е наблюдавана при фетуси, получени от плъхове-майки, третирани с ивакафтор в дни 7 до 17 от гестацията, при плъхчета с експозиция на ивакафтор чрез погълнатото мляко до постнатален ден 20, при 7-седмични плъхове или при 3,5- до 5-месечни кучета, третирани с ивакафтор. Потенциалната значимост на тези находки за хора не е известна.

Тезакафтор/ивакафтор

Проучвания за токсичност при многократно прилагане на комбинацията при плъхове и кучета, включващи едновременното приложение на тезакафтор и ивакафтор, за да се оцени потенциала за адитивна и/или синергична токсичност, не показват неочаквани токсичности или взаимодействия.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Хипромелозен ацетат сукцинат
Натриев лаурилсулфат (E487)
Хипромелоза 2910 (E464)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие на таблетката (Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки)

Хипромелоза 2910 (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)

Филмово покритие на таблетката (Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки)

Хипромелоза 2910 (E464)
Хидроксипропилцелулоза (E463)
Титанов диоксид (E171)
Талк (E553b)
Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки

4 години

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PCTFE (полихлоротрифлуороетилен)/PVC (поливинилхлорид) с алуминиево фолио с хартиено покритие.

Опаковка по 28 таблетки (4 блистер-карти с по 7 таблетки всяка).

6.6 Вид и съдържание на опаковката

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Обединено кралство

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg тезакафтор и 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Отворете
За да затворите, приберете капачето навътре.

Можете да започнете да приемате Symkevi във всеки ден от седмицата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Symkevi 100/150

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕР-КАРТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 100 mg тезакафтор и 150 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

Можете да започнете да приемате Symkevi във всеки ден от седмицата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 100 mg/150 mg таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg тезакафтор и 75 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Отворете
За да затворите, приберете капачето навътре.

Можете да започнете да приемате Symkevi във всеки ден от седмицата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Symkevi 50/75

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕР-КАРТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg тезакафтор и 75 mg ивакафтор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

7 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

Можете да започнете да приемате Symkevi във всеки ден от седмицата.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Symkevi 50 mg/75 mg таблетки
тезакафтор/ивакафтор

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Vertex

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки тезакафтор/ивакафтор (tezacaftor/ivacaftor)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Symkevi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Symkevi
3. Как да приемате Symkevi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Symkevi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Symkevi и за какво се използва

Symkevi съдържа две активни вещества: тезакафтор и ивакафтор. Лекарството спомага белодробните клетки да функционират по-добре при някои пациенти с кистозна фиброза (КФ). КФ е наследствено заболяване, при което белите дробове и храносмилателната система може да се задръстват от гъста, лепкава слуз.

Symkevi действа върху един белтък, наречен регулатор на трансмембранната проводимост при кистозна фиброза (CFTR), който е увреден при някои хора с КФ (те имат мутация на *CFTR* гена). Ивакафтор спомага този белтък да функционира по-добре, докато тезакафтор увеличава количеството на белтъка по клетъчната повърхност. Обикновено Symkevi се приема с ивакафтор, което е друго лекарство.

Symkevi, приеман с ивакафтор, е предназначен за дългосрочно лечение на пациенти на възраст 6 и повече години, които имат КФ с определени генни мутации, водещи до намалено количество и/или функция на CFTR белтъка.

Symkevi, приеман с ивакафтор, подпомага дишането Ви, като подобрява белодробната функция. Може също да забележите, че не се разболявате толкова често и/или по-лесно наддавате на тегло.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Symkevi

Не приемайте Symkevi

- ако сте алергични към тезакафтор, ивакафтор или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Говорете с Вашия лекар, без да приемате таблетките, ако това се отнася за Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

- Говорете с Вашия лекар, ако имате или преди това сте имали **чернодробни проблеми**. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата.
- Вашият лекар ще Ви направи някои **кръвни изследвания**, за да **провери черния Ви дроб**, преди и по време на лечението със Symkevi, особено ако Вашите кръвни изследвания са показали високи чернодробни ензими в миналото. Повишени чернодробни ензими в кръвта се наблюдават при пациенти с КФ, приемащи Symkevi.
- Чернодробно увреждане и влошаване на чернодробната функция се наблюдава при пациентите с тежко чернодробно заболяване, които получават други схеми с модулатори на *CFTR*. Влошаването на чернодробната функция може да бъде сериозно и да се налага трансплантация.

Говорете незабавно с Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на чернодробни проблеми. Те са изброени в точка 4.

- Вашият лекар може да **извършва очни прегледи** преди и по време на лечението със Symkevi. При някои деца и юноши, използващи това лечение, е възникнало помътняване на очните лещи (катаракта), без да има влияние върху зрението.
- Говорете с Вашия лекар, ако имате **бъбречни проблеми** или ако преди сте имали такива.
- Говорете с Вашия лекар преди започване на лечението, ако Ви е направена **органна трансплантация**.

Деца под 6-годишна възраст

Symkevi не трябва да се използва при деца под 6-годишна възраст. Не е известно дали Symkevi е безопасен и ефикасен при деца под 6-годишна възраст.

Други лекарства и Symkevi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа Symkevi, или да увеличат вероятността от нежелани реакции. По-специално, уведомете Вашия лекар, ако приемате някои от изброените по-долу лекарства. Вашият лекар може да промени дозата на едно от лекарствата, ако приемате някое от следните:

- **противогъбичкови лекарства** (използвани за лечението на гъбичкови инфекции). Те включват кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол и флуконазол.
- **антибиотици** (използвани за лечението на бактериални инфекции). Те включват телитромицин, кларитромицин, еритромицин, рифампицин и рифабутин.
- **антиконвулсивни лекарства** (използвани за лечението на епилепсия и епилептични пристъпи или припадъци). Те включват фенобарбитал, карбамазепин и фенитоин.
- **растителни лекарства**. Те включват жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).
- **имуносупресори** (използвани след органна трансплантация). Те включват циклоспорин, такролимус, сиролимус и еверолимус.

- **сърдечни гликозиди** (използвани за лечението на някои сърдечни заболявания). Те включват дигоксин.
- **антикоагуланти** (използвани за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци). Те включват варфарин.
- **лекарства при диабет**. Те включват глимеприд и глипизид.

Symkevi с храна и напитки

Избягвайте храна или напитки, съдържащи грейпфрут по време на лечението, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Symkevi, като повишат количеството му в организма Ви.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

- **Бременност:** Може би е по-добре да избягвате употребата на това лекарство по време на бременност. Вашият лекар ще Ви помогне да решите кое е най-добре за Вас и Вашето дете.
- **Кърмене:** Не е известно дали тезакафтор или ивакафтор преминават в кърмата. Вашият лекар ще вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за Вас, за да Ви помогне да решите дали да спрете кърменето или да прекратите лечението.

Шофиране и работа с машини

Symkevi може да причини замаяване. Ако се почувствате замаяни, не шофирайте, не карайте велосипед и не работете с машини, освен ако не сте засегнати от подобни симптоми.

Symkevi съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Symkevi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

За различните възрастови групи има Symkevi с различно количество на активното вещество. Проверете (по-долу) дали Ви е приложена правилната доза.

Обикновено Symkevi се приема с ивакафтор.

Възраст	Сутрин (1 таблетка)	Вечер (1 таблетка)
6 до < 12 години с тегло < 30 kg	тезакафтор 50 mg/ивакафтор 75 mg	ивакафтор 75 mg
6 до < 12 години с тегло ≥ 30 kg	тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	ивакафтор 150 mg
12 и повече години	тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg	ивакафтор 150 mg

Приемайте таблетките приблизително през 12 часа.

Приемайте и таблетките Symkevi, и таблетките, съдържащи ивакафтор с храна, която съдържа мазнини. Ястията или закуските, съдържащи мазнини, са приготвени с масло или различни видове олио, или съдържат яйца. Други примери за храни, съдържащи мазнини, са:

- сирене, пълномаслено мляко, млечни продукти от пълномаслено мляко, кисело мляко, шоколад
- различни видове месо, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на основата на соя (тофу)
- ядки, хранителни блокчета или напитки, съдържащи мазнини

Таблетките са за перорално приложение.

Глътнете таблетката цяла. Не дъвчете, не разтрошавайте и не чупете таблетките преди да ги глътнете.

Трябва да продължите да приемате всичките Ваши други лекарства, освен ако Вашият лекар не Ви каже да ги спрете.

Ако имате чернодробни проблеми, тежки или умерени по степен на тежест, може да се наложи Вашият лекар да намали дозата на Вашите таблетки, тъй като черният Ви дроб няма да преработва лекарството достатъчно бързо.

Ако сте приели повече от необходимата доза Symkevi

Свържете се с Вашия лекар или фармацевт за съвет. Ако е възможно, вземете със себе си Вашето лекарство и тази листовка. Вие може да получите нежелани реакции, включващи споменатите в точка 4 по-долу.

Ако сте пропуснали да приемете Symkevi

- Ако сте пропуснали да приемете сутрин таблетката Symkevi или вечер таблетката ивакафтор и си спомните **в рамките на 6 часа** след определеното време, в което е трябвало да приемете таблетката, приемете пропуснатата таблетка незабавно.
- Ако са изминали **повече от 6 часа**, не приемайте пропуснатата таблетка. Просто изчакайте и приемете следващата таблетка в обичайното време.
- **Не** приемайте 2 таблетки, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Symkevi

Вашият лекар ще Ви каже колко дълго трябва да продължите да използвате Symkevi. Важно е да приемате това лекарство редовно. Не променяйте нищо, освен ако не Ви каже Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможни признаци на чернодробни проблеми

Повишените чернодробни ензими в кръвта са много чести при пациенти с КФ. Те могат да бъдат признак за чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на стомашната (коремната) област
- пожълтяване на кожата или на бялата част на очите

- загуба на апетит
- гадене или повръщане
- тъмна урина

Говорете с Вашия лекар незабавно, ако получите някой от горните симптоми.

Нежелани реакции, наблюдавани при Symkevi:

Много чести

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- простуда

Чести

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене
- запушен нос (конгестия на синусите)
- замайване

Нежелани реакции, наблюдавани с ивакафтор:

Много чести

- инфекция на горните дихателни пътища (простуда), включваща възпалено гърло и запушен нос
- главоболие
- замайване
- стомашна (коремна) болка
- диария
- повишени чернодробни ензими в кръвта
- обрив
- промени във вида на бактериите в слузта

Чести

- хрема
- болка в ухото, дискомфорт в ушите
- шум в ушите
- зачервяване вътре в ухото
- нарушение на вътрешното ухо (усещане за замайване или световъртеж)
- запушване на синусите
- зачервяване на гърлото
- бучка в гърдата

Нечести

(могат да засегнат до 1 на 100 души)

- запушване на ушите
- възпаление на гърдата
- увеличаване на гърдата при мъжете
- промени или болка в зърното на гърдата

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Нежеланите реакции при децата и юношите са подобни на тези, наблюдавани при възрастните.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да

съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Symkevi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Symkevi

Активни вещества: тезакафтор и ивакафтор.

Symkevi 50 mg тезакафтор/75 mg ивакафтор филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg тезакафтор и 75 mg ивакафтор.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: хипромелозен ацетат сукцинат, натриев лаурилсулфат (E487), хипромелоза 2910 (E464), микрокристална целулоза (E460(i)), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E470b).
- Филмово покритие на таблетката: хипромелоза 2910 (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), талк (E553b).

Symkevi 100 mg тезакафтор/150 mg ивакафтор филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg тезакафтор и 150 mg ивакафтор.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: хипромелозен ацетат сукцинат, натриев лаурилсулфат (E487), хипромелоза (E464), микрокристална целулоза (E460(i)), кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E470b).
- Филмово покритие на таблетката: хипромелоза 2910 (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), талк (E553b) и железен оксид, жълт (E172).

Как изглежда Symkevi и какво съдържа опаковката

Symkevi 50 mg/75 mg филмирани таблетки са бели, с овална форма, с отпечатано обозначение „V50“ от едната страна и гладки от другата страна.

Symkevi 100 mg/150 mg филмирани таблетки са жълти, с овална форма, с отпечатано обозначение „V100“ от едната страна и гладки от другата страна.

Symkevi се предлага в следната опаковка:

Опаковка по 28 таблетки (4 блистер-карти, всяка с по 7 таблетки).

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Обединено кралство

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за тезакафтор/ивакафтор, научните заключения на CHMP са, както следва:

Има много сериозни съобщения за чернодробна недостатъчност, трансплантация и смърт при пациенти с КФ и с напреднало чернодробно заболяване, докато получават модулаторите на CFTR ELX/TEZ/IVA (в комбинация с IVA) и LUM/IVA. Предвид много сериозния характер на въпросните събития и въпреки липсата на конкретни данни за TEZ/IVA, се счита, че тази информация трябва да бъде отразена в продуктовата информация на Symkevi, за да се привлече вниманието към потенциалната възможност за влошаване на чернодробната функция, така че пациентите да могат да бъдат наблюдавани и да се предприемат своевременни действия, за да се сведе до минимум риска от сериозен изход.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за натализумаб, CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) тезакафтор/ивакафтор, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.