

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 100 mg/150 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана 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)

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 150 mg таблетки за лечение на пациенти с кистозна фиброза (КФ) на възраст 12 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 показаниято мутации, отговорни за КФ, като се използва тест за генотипизиране.

Дозировка

Възрастни и юноши на възраст 12 и повече години

В комбинирана схема с ивакафтор 150 mg таблетки

Препоръчителната доза е една таблетка Symkevi (тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg), приемана сутрин, и една таблетка ивакафтор 150 mg, приемана вечер, приблизително през интервал 12 часа, с храна, съдържаща мазнини (вж. Начин на приложение).

Пропуснатата 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), дозата трябва да бъде коригирана в съответствие с Таблица 1 (вж. точки 4.4 и 4.5).

Таблица 1: Препоръки за прилагане при съпътстваща употреба с умерени инхибитори на СYP3A				
	Ден 1	Ден 2	Ден 3	Ден 4*
Сутрешна доза				
Тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg таблетка	✓	-	✓	-
Ивакафтор 150 mg таблетка	-	✓	-	✓
Вечерна доза				
Ивакафтор 150 mg таблетка	-	-	-	-
*Продължете да прилагате тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg или ивакафтор 150 mg таблетки през ден.				

Когато се прилага едновременно със силни инхибитори на СYP3A (напр. кетоназол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, телитромицин и кларитромицин), дозата трябва да се коригира до една таблетка Symkevi два пъти седмично, приемана приблизително през 3 до 4 дни. Вечерната доза ивакафтор не трябва да се приема (вж. точки 4.4 и 4.5).

Специални популации

Хора в старческа възраст

Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на Symkevi в комбинация с ивакафтор 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. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Относно корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане вижте Таблица 2. Липсва опит от употребата на Symkevi при пациенти с тежка степен чернодробно увреждане (Клас С 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. точки 4.4 и 5.2).

Таблица 2: Препоръки за прилагане при пациенти с чернодробно увреждане			
	Леко (Клас А по Child-Pugh)	Умерено (Клас В по Child-Pugh)	Тежко (Клас С по Child-Pugh)
Сутрин	Без корекция на дозата	Една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно	Начална доза: една таблетка тезакафтор 100 mg/ивакафтор 150 mg веднъж дневно. Интервалите на прилагане трябва да бъдат коригирани според клиничния отговор и поносимостта.
Вечер	Без корекция на дозата	Без доза ивакафтор 150 mg	Без доза ивакафтор 150 mg

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Symkevi при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 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 гълтнат.

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 или севилски портокали (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Symkevi в комбинация с ивакафтор 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.

Ефект върху чернодробните функционални показатели

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. При всички пациенти се препоръчва оценка на трансаминазите (ALT или AST) 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. 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. точки 4.2 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се повишено внимание, когато Symkevi се използва в комбинация с ивакафтор при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 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 СYP3A

Експозицията на тезакафтор и ивакафтор може да бъде намалена от съпътстващата употреба на индуктори на СYP3A, което потенциално може да доведе до намалена ефикасност на Symkevi и ивакафтор. Затова не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на СYP3A (вж. точка 4.5).

Инхибитори на СYP3A

Дозата Symkevi и ивакафтор трябва да се коригира, когато се използва едновременно със силни или умерени инхибитори на СYP3A (вж. точка 4.5 и Таблица 1 в точка 4.2).

Катаракта

Случаи на придобито помътняване на лещите без повлияване на зрението се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор, а така също и при монотерапия с 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).

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 СYP3A

Тезакафтор и ивакафтор са субстрати на СYP3A (ивакафтор е чувствителен субстрат на СYP3A). Съпътстващата употреба на индуктори на СYP3A 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 СYP3A, значимо намалява експозицията на ивакафтор (площ под кривата плазмена концентрация/време, AUC) с 89%. Експозициите на тезакафтор също може да се очаква да намалее значимо при едновременното приложение със силни индуктори на СYP3A. Ето защо не се препоръчва едновременно приложение със силни индуктори на СYP3A.

Примери за силни индуктори на СYP3A са:

- рифампицин, рифабутин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Инхибитори на СYP3A

Едновременното приложение с итраконазол, силен инхибитор на СYP3A, 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 СYP3A (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Примери за силни инхибитори на СYP3A са:

- кетоназол, итраконазол, позаконазол и вориконазол
- телитромицин и кларитромицин

Фармакокинетично моделиране на база физиологията предполага, че едновременното приложение с флуконазол, умерен инхибитор на СYP3A, 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 СYP3A (вж. Таблица 1 в точка 4.2).

Примери за умерени инхибитори на СYP3A са:

- флуконазол
- еритромицин

Едновременното приложение със сок от грейпфрут, който съдържа една или повече съставки, инхибиращи в умерена степен СYP3A, може да повиши експозицията на ивакафтор и тезакафтор; затова по време на лечението трябва да се избягват храни или напитки, съдържащи грейпфрут или севилски портокали (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 OATP1B1 и ефлуксните транспортери P-gp и протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP). Тезакафтор не е субстрат на OATP1B3. Не се очаква експозицията на тезакафтор да бъде повлияна значимо от съпътстващи инхибитори на OATP1B1, P-gp, или BCRP поради неговата висока присъща пропускливост и слабата вероятност да се екскретира непроменен. Експозицията на M2-TEZ (метаболит на тезакафтор) обаче може да се повиши от инхибитори на P-gp. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато инхибитори на P-gp се използват със Symkevi.

In vitro проучванията показват, че ивакафтор не е субстрат на OATP1B1, OATP1B3 или P-gp. Ивакафтор и неговите метаболити са субстрати на BCRP *in vitro*. Поради неговата висока присъща пропускливост и слабата вероятност да се екскретира непроменен не се очаква едновременното приложение на инхибитори на BCRP да промени експозицията на ивакафтор и M1-IVA, а всички потенциални промени в експозициите на M6-IVA не се очаква да са клинично значими.

Symkevi може да инхибира OATP1B1 и да повиши експозициите на лекарствените продукти, които са субстрати на OATP1B1. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се използва едновременно със субстрати на OATP1B1.

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 СYP2C9

Ивакафтор може да инхибира СYP2C9, 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 P-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 P-гр

Едновременното приложение с дигоксин, чувствителен субстрат на P-гр, повишава експозицията на дигоксин 1,3 пъти, което отговаря на слабото инхибиране на P-гр от ивакафтор. Приложението на Symkevi в комбинация с ивакафтор може да повиши системната експозиция на лекарствени продукти, чувствителни субстрати на P-гр, което може да увеличи или удължи техния терапевтичен ефект и нежеланите им реакции. Когато се използва едновременно с дигоксин или други субстрати на P-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 експозициите на хормоналния контрацептив. Не се очаква Symkevi и ивакафтор да променят ефикасността на хормоналните контрацептиви.

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 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 сборните, плацебо-контролирани проучвания фаза 3, са главоболие (14% спрямо 11% при плацебо) и назофарингит (12% спрямо 10% при плацебо).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 3 отразява нежеланите реакции, наблюдавани при употребата на Symkevi в комбинация с ивакафтор, при пациенти на възраст 12 и повече години въз основа на сборните данни от три двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания фаза 3. Таблица 4 отразява нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните проучвания при пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор. Нежеланите реакции са подредени 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 3: Нежелани реакции при пациенти, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор		
Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Назофарингит	много чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	много чести
	Замайване	чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Конгестия на синусите	чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	чести

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор		
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
Хепатобилиарни нарушения	Повишения на трансаминазите	много чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	много чести

Таблица 4: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с монотерапия с ивакафтор		
Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани реакции	Честота
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

Данните за безопасност от междинен анализ за безопасност, извършен при 867 пациенти в едно дългосрочно ролоувър проучване за безопасност и ефикасност (Проучване 3), включващо 326 пациенти с ≥ 48 седмици кумулативно лечение със Symkevi, даван в комбинация с ивакафтор, са съвместими с данните за безопасност от плацебо-контролираните проучвания фаза 3.

Описание на избрани нежелани реакции

Отклонения от нормата при лабораторни изследвания

Повишения на трансаминазите

По време на плацебо-контролираните проучвания фаза 3 (до 24 седмици) честотата на най-голямото повишение на трансаминаза (ALT или AST) >8 , >5 или >3 x ULN е подобна между лекуваните със Symkevi в комбинация с ивакафтор и третираните с плацебо пациенти; 0,2%, 1,0% и 3,4% при пациентите, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор, и 0,4%, 1,0% и 3,4% при лекуваните 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 в комбинация с ивакафтор, които да получават повишение на трансаминазите >3 x ULN, свързано с повишен общ билирубин >2 x ULN.

Педиатрична популация

Профилите на безопасност при юноши и възрастни пациенти общо взето си съответстват.

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 анализа по възраст, пол и процента прогнозиран ФЕО₁ (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 мултиплиени 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, в сравнение с при всяко от активните вещества поотделно. Комбинацията действа върху абнормния белтък CFTR, като увеличава количеството и 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 (HBE) 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 1 (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 2 (пациенти, хетерозиготни за мутацията *F508del*, и с втора мутация, асоцирана 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.

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

Оценка на ЕКГ

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

Клинична ефикасност

Ефикасността на Symkevi в комбинация с ивакафтор 150 mg таблетка при пациенти с КФ е демонстрирана в две двойнослепи, контролирани проучвания фаза 3 (Проучване 1 и Проучване 2) и в едно открито разширено проучване фаза 3 (Проучване 3).

Проучване 1 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 2 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, асоцирана 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 1 и 2 продължават своите терапии от стандартните грижи за КФ по време на проучванията (напр. бронходилататори, инхалаторни антибиотици, дорназа алфа и хипертоничен физиологичен разтвор) и са подходящи за ролоувър в 96-седмично открито разширение на проучването (Проучване 3). 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 при пациенти с КФ, които са хомозиготни за F508del мутация на CFTR гена (Проучване 1)

При Проучване 1 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 и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (Проучване 1)

Анализ	Статистика	Плацебо N=256	Symkevi в комбинация с ивакафтор N=248
Първичен			
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво Средна абсолютна промяна от изходното ниво до края на Седмица 24 (процентни точки)**	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)
	Разлика в лечението Средна стойност по МНМК (95% CI) P стойност	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*	
Основни вторични			
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво Относителна промяна от изходното ниво до края на Седмица 24 (%)**	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)
	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 Абсолютна промяна от изходното ниво на Седмица 24 (kg/m ²)**	n/N Средна стойност (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	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 и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (Проучване 1)

Анализ	Статистика	Плацебо N=256	Symkevi в комбинация с ивакафтор N=248
Скор на респираторен домейн CFQ-R Стойност на изходното ниво	n/N Средна стойност (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Промяна в рамките на групата Средна стойност по МНМК (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Абсолютна промяна от изходното ниво до края на Седмица 24 (точки)**	Разлика в лечението Средна стойност по МНМК (95% CI)	5,1 (3,2; 7,0)	
	P стойност	номинално $P < 0,0001^{\pm}$	

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).
**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.
*Показва статистическа значимост, потвърдена в процедурата за йерархично тестване.
†Изчислена честота на събитията годишно на основата на 48 седмици годишно.
#P-стойността не е статистически значима.
±Номинална p-стойност, въз основа на процедурата за йерархично тестване.

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 CFQ-R (мярка за респираторни симптоми, отнасящи се за пациенти с КФ, включващи кашлица, образуване на храчки 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 при пациенти с КФ, които са хетерозиготни за F508del мутация и с втора мутация, свързана с остатъчна CFTR активност (Проучване 2)

При 244 пациенти, включени в Проучване 2, 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 2 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 лекуваните 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 лекуваните 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: Първични и основни вторични анализи за ефикасност, пълен набор за анализ (Проучване 2)				
Анализ	Статистика	Плацебо N=161	Ивакафтор N=156	Symkevi в комбинация с ивакафтор N=161
ппФЕО ₁ Стойност на изходното ниво	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) <i>P</i> стойност	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) <i>P</i> <0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>P</i> <0,0001*
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за IVA (95% CI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
Скор на респираторния домейн CFQ-R Стойност на изходното ниво	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) <i>P</i> стойност	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> <0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> <0,0001*
	Разлика в лечението спрямо средна стойност по МНМК за IVA (95% CI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
<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 1 и Проучване 2 са включени общо 39 пациенти, лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор, с ппФЕО₁ <40. В Проучване 1 на изходното ниво 23 пациенти с ппФЕО₁ <40 получават Symkevi и 24 пациенти получават плацебо. Средната разлика в лечението между лекуваните със Symkevi 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 2 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).

Ролуувър проучване за дългосрочна безопасност и ефикасност (Проучване 3)

Продължаващото открито, многоцентрово, ролуувър, 96-седмично проучване фаза 3 за оценка на безопасността и ефикасността на дългосрочното лечение със Symkevi в комбинация с ивакафтор се провежда при пациенти от Проучвания 1 (n=459) и 2 (n=226). Извършен е **междинен анализ** до края на Седмица 24 за пациентите от Проучване 1 и до края на Седмица 16 за пациентите от Проучване 2. Тъй като ефикасността е вторична цел за Проучване 3, няма корекция за множественост.

Пациентите, които получават плацебо и в Проучване 1, и в Проучване 2, показват подобрения на ппФЕО₁ когато са лекувани със Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 3 [Проучване 1: промяна в рамките на групата = 4,2 (0,5) процентни точки, Проучване 2: промяна в рамките на групата = 4,9 (0,6) процентни точки]. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 1 и Проучване 2 и продължават лечението, показват запазване на подобренията на ппФЕО₁ съответно до края на 48-те седмици (Седмица 24 Проучване 3) и до края на 24-те седмици (Седмица 16 Проучване 3).

Подобни тенденции са наблюдавани за скората на респираторния домейн CFQ-R, честотата на обостренията на белодробните симптоми и ВМІ.

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 gena

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 1. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 1 и продължават лечението, показват запазване на подобренията на ппФЕО₁ до края на 48-те седмици [промяна в рамките на групата = -0,8 (0,8) процентни точки от изходното ниво в Проучване 3]. Пациентите, които са лекувани преди това с плацебо и получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 3, показват увеличение от 5,3 (0,7) процентни точки.

Средната абсолютна промяна (SE) от изходното ниво на z-стойността на ВМІ 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 1. В Проучване 3 промяната на z-стойността на ВМІ в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор се запазва и пациентите, лекувани преди това с плацебо, показват увеличение от 0,10 (0,05) kg/m².

Пациенти-юноши с КФ, които са хетерозиготни за мутацията F508del и с втора мутация, асоциирана с остатъчна активност на CFTR

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 2. Пациентите, които получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 2 и продължават лечението, показват запазване на подобренията на ппФЕО₁ до края на 24-те седмици [промяна в рамките на групата = 0,7 (1,5) процентни точки от изходното ниво в Проучване 3]. Пациентите, които са лекувани преди това с ивакафтор и плацебо и получават Symkevi в комбинация с ивакафтор в Проучване 3, показват увеличение съответно от 1,6 (1,6) процентни точки и 7,2 (1,2) процентни точки.

Средната абсолютна промяна (SE) от изходното ниво на z-стойността на BMI 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 2. В Проучване 3 промяната на z-стойността на BMI в групата на Symkevi в комбинация с ивакафтор се запазва.

Деца на възраст под 12 години

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Symkevi в комбинация с ивакафтор при деца на възраст под 12 години с кистозна фиброза, съгласно решение на Плана за педиатрично изследване (PIP), за разрешеното показание. 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. Експозициите на тезакафтор (прилаган самостоятелно или в комбинация с ивакафтор) се повишават 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 7.

Таблица 7: Средна стойност (SD) на фармакокинетичните параметри за тезакафтор и ивакафтор в стационарно състояние при пациенти с КФ				
	Лекарство	C_{max} (mcg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} или AUC_{0-12h} (mcg·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 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 Symkevi 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 не се разпределят преференциално 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-тезакафтор 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

метаболизират експозицията на М1-ТЕЗ, М2-ТЕЗ и М5-ТЕЗ е приблизително 1,5 пъти по-висока отколкото за тезакафтор. М1-ТЕЗ има подобна ефикасност като тази на тезакафтор и се счита за фармакологично активен. М2-ТЕЗ е много по-малко фармакологично активен от тезакафтор или М1-ТЕЗ и М5-ТЕЗ не се счита за фармакологично активен. Друг второстепенен циркулиращ метаболит, М3-ТЕЗ, 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 СYP3A4 и СYP3A5. М1-IVA и М6-IVA са двата основни метаболита на ивакафтор при хора. М1-IVA има приблизително една шеста от ефикасността на ивакафтор и се счита за фармакологично активен. М6-IVA не се счита за фармакологично активен.

Ефектът на потенциално намалената активност на СYP3A4 при пациенти, носители на варианта СYP3A4*22, върху експозициите на тезакафтор и ивакафтор, е неизвестен.

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 М1-ТЕЗ, М2-ТЕЗ и М5-ТЕЗ е подобна на тази на основното съединение. Средната стойност (SD) на полуживота на елиминиране на М1-IVA и М6-IVA е съответно 11,3 (2,12) ч. и 14,4 (6,14)ч.

След перорално приложение на ¹⁴C-тезакатор по-голямата част от дозата (72%) се екскретира с фецеса (непроменена или като метаболит М2-ТЕЗ), а около 14% се възстановяват в урината (предимно като метаболит М2-ТЕЗ), което води до средно общо възстановяване на 86% до 21 дни след дозата. По-малко от 1% от приложената доза се екскретира в урината като непроменен тезакатор, което показва, че екскрецията чрез бъбреците не е основният път за елиминиране на тезакатор 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 тезакатор 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 тезакатор 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 тезакатор 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

Symkevi 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 само с тезакафтор 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 147 пациенти на тезакафтор или тезакафтор в комбинация с ивакафтор в клиничните проучвания фаза 2/3 показват, че лекото бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация, изчислена чрез метода на изменение на хранителния режим при бъбречно заболяване, 60 до ≤ 89 ml/min/1,73 m²) 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

Както е показано в Таблица 8 фармакокинетичните параметри на тезакафтор и ивакафтор при юноши (12 до 17 години) са сравними с тези при възрастни, когато се дават в комбинация. Фармакокинетиката на тезакафтор/ивакафтор при деца под 12-годишна възраст не е изследвана.

Таблица 8. Средна стойност (SD) на експозиция на тезакафтор и ивакафтор по възрастови групи			
Възрастова група	Доза	Средна стойност (SD) на тезакафтор AUC_{τ,ss} mcg·h/ml	Средна стойност (SD) на ивакафтор AUC_{τ,ss} (mcg·h/ml)
Юноши	TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Възрастни	TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Тезакафтор

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

Ивакафтор се асоцира със слабо намаляване на теглото на семенните мехурчета, с понижение на индекса на общия фертилитет и броя на бременностите при женските, чифтосани с третираните 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 пре- и постнаталното проучване 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, третираните 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, третираните 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, третираните 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 (E464)
Микрокристална целулоза (E460(i))
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие на таблетката

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от РСТФЕ (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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1306/001

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**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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 трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност 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)**

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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 АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана 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 НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Приемайте таблетките с храна, съдържаща мазнини.

Отворете
Затворете, като приберете навътре капачето

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

Symkevi 100 mg, 150 mg

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 АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка филмирана 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 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

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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 12 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, получаващи Symkevi.

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, получаващи това лечение, е възникнало замъгляване на очните лещи (катаракта) без никакво въздействие 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 12-годишна възраст

Symkevi не трябва да се използва при деца под 12-годишна възраст. Не е известно дали Symkevi е безопасен и ефикасен при деца под 12-годишна възраст.

Други лекарства и Symkevi

Информирайте 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 или севилски портокали (портокали за мармалад) по време на лечението, тъй като те могат да увеличат нежеланите реакции на Symkevi, като увеличат 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 в комбинация с ивакафтор 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.

Важна информация за съдържанието на Symkevi

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.

Препоръчителна доза:

Обикновено Symkevi се приема с ивакафтор.

- **Сутрин приемайте една жълта таблетка Symkevi.** Върху нея е отпечатано „V100“.
- **Вечер приемайте една таблетка, съдържаща 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
- меса, мазна риба
- авокадо, хумус, продукти на основата на соя (тофу)
- ядки, съдържащи мазнини хранителни блокчета или напитки

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, умерени или тежки, 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 на 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 на чернодробни проблеми:

- болка или дискомфорт в горната дясна част на stomашната (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 със Symkevi в комбинация с ивакафтор:

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- простуда

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

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

Нежелани реакции, наблюдавани с ивакафтор:

Много чести нежелани реакции

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

Чести нежелани реакции

- 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 нежелани реакции

(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:“. 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

- Активните вещества са тезакафтор и ивакафтор. Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg тезакафтор и 150 mg ивакафтор.
- Другите съставки са:
 - 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 (E464), хидроксипропилцелулоза (E463), титанов диоксид (E171), талк (E553b) и железен оксид, жълт (E172).

Вижте края на точка 2 за важна информация за съдържанието на Symkevi.

Как изглежда Symkevi и какво съдържа опаковката

Symkevi 100 mg тезакафтор/150 mg ивакафтор 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 и производител

Притежател на разрешението за употреба:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

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

County Armagh

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.