

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur.
Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 50 mg af tezacaftori og 75 mg af ivacaftori.

Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver tafla inniheldur 100 mg af tezacaftori og 150 mg af ivacaftori.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla)

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

Hvít, hylkisлага tafla með „V50“ þrykktu í aðra hliðina en slétt á hinni hliðinni (stærð 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur

Gul, hylkisлага tafla með „V100“ þrykktu í aðra hliðina en slétt á hinni hliðinni (stærð 15,9 mm x 8,5 mm)

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Symkevi er ætlað til samsettrar meðferðar með ivacaftori töflum fyrir sjúklinga með slímseigusjúkdóm (cystic fibrosis) 6 ára og eldri sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar eða sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og hafa eina af eftirfarandi stökkbreytingum á CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) geninu: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknað með reynslu af meðferð slímseigusjúkdóms skulu ávísa Symkevi. Ef arfgerð sjúklingsins er óþekkt skal framkvæma arfgerðargreiningarpróf til þess að staðfesta að fyrrgreind stökkbreyting sé til staðar og skal nota til þess nákvæma og viðurkennda aðferð til arfgerðargreiningar.

Skammtar

Börn 6 ára og eldri, unglingar og fullorðnir eiga að fá skammta samkvæmt töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðir skammtar fyrir sjúklinga 6 ára og eldri		
Aldur	Morgun (1 tafla)	Kvöld (1 tafla)
6 til < 12 ára, þyngd < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 til < 12 ára, þyngd ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 ára	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Morgun- og kvöldskammt skal taka með um það bil 12 klukkustunda millibili, með fituríkum mat (sjá Lyfjagjöf).

Skammtur sem gleymist

Ef minna en 6 klst. hafa liðið síðan morgun- eða kvöldskammtur gleymdist á sjúklingurinn að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og hægt er og halda svo áfram með upprunalega áætlun.

Ef meira en 6 klst. hafa liðið frá því að morgun- eða kvöldskammtur gleymdist á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma.

Ekki skal taka meira en einn skammt, af hvorri töflunni sem er, í einu.

Samhliða notkun CYP3A hemla

Aðlaga skal skammtinn af Symkevi og ivacaftori þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum og öflugum CYP3A hemlum.

Þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A hemlum (t.d. flúkónazóli, erytrómýcín, verapamíli), og öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýsín og klarítrómýsín), skal minnka skammtinn samkvæmt töflu 2 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar samhliða notkun miðlungsöflugra eða öflugra CYP3A hemla		
	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg einu sinni á dag á fyrsta degi - ein tafla af ivacaftor 75 mg næsta dag. Halda áfram að taka töflurnar til skiptis hvern dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tvisvar í viku, með u.þ.b. 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag á fyrsta deginum - ein tafla af ivacaftor 150 mg næsta dag. Halda áfram að taka töflurnar til skiptis hvern dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tvisvar í viku, með u.þ.b. 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.

Tafla 2: Ráðlagðir skammtar samhliða notkun miðlungsöflugra eða öflugra CYP3A hemla		
	Miðlungsöflugir CYP3A hemlar	Öflugir CYP3A hemlar
12 ára og eldri	Til skiptis á hverjum morgni: - ein tafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag á fyrsta deginum - ein tafla af ivacaftor 150 mg næsta dag. Halda áfram að taka töflurnar til skiptis hvern dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tvisvar í viku, með u.þ.b. 3 til 4 daga millibili. Enginn kvöldskammtur.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Öryggi, verkun og lyfjahvörf Symkevi hafa verið skoðuð hjá takmörkuðum fjölda aldraðra sjúklinga. Engrar sérstakrar skammtaáðlögunar er þörf hjá þessum sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaáðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Sjá skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi í töflu 3. Engin reynsla er af notkun Symkevi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C) og því er ekki mælt með notkun þess hjá þeim nema ávinningur vegi þyngra en áhættan. Í slíkum tilvikum skal minnka skammtinn af Symkevi (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engin skammtaáðlögun er nauðsynleg fyrir Symkevi hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A).

Tafla 3: Ráðlagðir skammtar til notkunar hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi		
	Miðlungs skert (Child-Pugh flokkur B)	Verulega skert (Child-Pugh flokkur C)
6 ára til < 12 ára, < 30 kg	Ein morguntafla af tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg einu sinni á dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg einu sinni á dag eða sjaldnar. Skammtamillibil skal fara eftir klínískum viðbrögðum og þoli. Enginn kvöldskammtur.
6 ára til < 12 ára, ≥ 30 kg	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag eða sjaldnar. Skammtamillibil skal fara eftir klínískum viðbrögðum og þoli. Enginn kvöldskammtur.

Tafla 3: Ráðlagðir skammtar til notkunar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi		
	Miðlungs skert (Child-Pugh flokkur B)	Verulega skert (Child-Pugh flokkur C)
12 ára og eldri	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag. Enginn kvöldskammtur.	Ein morguntafla af tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg einu sinni á dag eða sjaldnar. Skammtamillibil skal fara eftir klínískum viðbrögðum og þoli. Enginn kvöldskammtur.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Symkevi hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Gefa skal sjúklingum leiðbeiningar um að kyngja töflunum heilum. Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta áður en þeim er kyngt vegna þess að engin klínísk gögn eru fyrirbyggjandi til að styðja aðrar aðferðir við lyfjagjöf.

Bæði Symkevi og ivacaftor töflur á að taka inn með fituríkum mat, svo sem mat sem mælt er með í opinberum ráðleggingum um mataræði og næringarefni (sjá kafla 5.2).

Forðast skal mat sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Symkevi á ekki að ávísa fyrir sjúklinga með slímseigjusjúkdóm sem eru arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og hafa aðra *CFTR* stökkbreytingu sem ekki er skráð í kafla 4.1.

Hækkuð gildi transamínasa og lifrarskaði

Tilkynnt hefur verið um bilun í lifrarstarfsemi, þar með talið lifrabilun sem leiddi til ígræðslu og dauða, í sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru þegar með skorpulífur og portæðarháþrýsting þegar þeir fengu meðferð með öðrum lyfjum sem hafa mótandi áhrif á *CFTR*. Sýna skal varúð við notkun TEZ/IVA í samsetningu með IVA í sjúklingum með langt genginn lifrarsjúkdóm og aðeins ef búist er við að hugsanlegur ávinningur vegi þyngra en áhættan. Ef TEZ/IVA er notað fyrir þessa sjúklinga þá skal fylgjast náið með þeim eftir að meðferð er hafin (sjá hluta 4.2, 4.8 og 5.2).

Hækkuð gildi transamínasa eru algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm og hafa sést hjá sumum sjúklingum á meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og þeim sem eru á ivacaftor einlyfjameðferð. Því er mælt með því að framkvæma lifrarpróf hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin, á 3 mánaða fresti á fyrsta ári meðferðar og árlega eftir það. Hjá sjúklingum með sögu um transamínasahækkningar skal íhuga tíðara eftirlit með lifrarprófum. Ef verulegar hækkningar transamínasa eiga sér stað (t.d. sjúklingar eru með ALAT eða ASAT >5-föld eðlileg efri mörk, eða ALAT eða ASAT >3-föld eðlileg efri mörk ásamt bilirubíni >2-föld eðlileg efri mörk) skal gera hlé á meðferð og hafa náið eftirlit með niðurstöðum blóðrannsóknna þar til óeðlileg gildi ganga til baka. Eftir að transamínasahækkningar hafa lagast skal íhuga ávinning og áhættu af því að hefja meðferð að nýju (sjá kafla 4.8).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun Symkevi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi nema ávinningur sé talinn vega þyngra en áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Líffæraþegar

Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem eru með slímseigjusjúkdóm og hafa gengist undir líffæraígræðslu. Því er ekki mælt með notkun lyfsins hjá líffæraþegum. Sjá milliverkanir við cýklósporín eða takrólímus í kafla 4.5.

Milliverkanir við önnur lyf

CYP3A-virkjar

Samhliða notkun CYP3A-virkja getur dregið úr útsetningu fyrir tezacaftori og ivacaftori sem mögulega getur leitt til minni verkunar Symkevi og ivacaftors. Því er samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

CYP3A-hemlar

Aðlaga þarf skammtinn af Symkevi og ivacaftori þegar þau eru gefin samhliða öflugum eða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá kafla 4.5 og töflu 2 og 3 í kafla 4.2).

Börn

Drer

Greint hefur verið frá tilvikum um ógagnsæi augasteins, sem ekki er meðfætt og hefur ekki áhrif á sjón, hjá börnum sem voru á meðferð sem innihélt ivacaftor. Þó að aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum tilvikum (svo sem notkun barkstera og útsetning fyrir geislun), er ekki hægt að útiloka að mögulega áhættu megi rekja til meðferðarinnar. Mælt er með augnskoðun við upphaf meðferðar og með reglulegu millibili hjá börnum sem byrja á samsettri meðferð með Symkevi og ivacaftori (sjá kafla 5.3).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyf sem hafa áhrif á lyfjahvörf tezacaftors og ivacaftors

CYP3A-virkjar

Tezacaftor og ivacaftor eru hvarfefni CYP3A (ivacaftor er næmt hvarfefni CYP3A). Samhliða notkun CYP3A-virkja getur leitt til minnkaðrar útsetningar og þar með minnkaðrar verkunar Symkevi og ivacaftors. Samhliðagjöf ivacaftors og rifampicíns, sem er öflugur CYP3A-virkir, dró marktækt úr útsetningu fyrir ivacaftori [flatarmál undir ferli (AUC)] um 89%. Einnig má búast við marktækt minnkaðri útsetningu fyrir tezacaftori þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A-virkjum og því er ekki mælt með samhliðagjöf öflugra CYP3A-virkja.

Dæmi um öfluga CYP3A-virkja eru m.a. rifampicín, rifabútín, fenóbarbítal, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).

CYP3A-hemlar

Gjöf samhliða ítrakónazóli sem er öflugur CYP3A-hemill jók útsetningu fyrir tezacaftori (mældu sem AUC) 4-falt og jók AUC ivacaftors 15,6-falt. Aðlaga skal skammtinn af Symkevi þegar það er gefið samhliða öflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 3 í kafla 4.2).

Dæmi um öfluga CYP3A-hemla eru m.a. ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól, telitrómýcín og claritrómýcín.

Lífeðlisfræðileg lyfjahvarfalíkön bentu til þess að gjöf samhliða flúkónazóli, sem er miðlungsöflugur CYP3A-hemill geti aukið útsetningu (AUC) fyrir tezacaftori um það bil 2-falt. Samhliðagjöf flúkónazóls hækkaði AUC-gildi ivacaftors 3-falt. Aðlaga skal skammta Symkevi og ivacaftors þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 3 í kafla 4.2).

Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A-hemla eru m.a. flúkónazól, erytrómýcín og verapamíl.

Séu lyfin tekin inn með greipaldinsafa, sem inniheldur eitt eða fleiri efni sem eru miðlungsöflugir hemlar á CYP3A, getur það aukið útsetningu fyrir ivacaftori og tezacaftori; því skal forðast mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Tilhneiging tezacaftors/ivacaftors til milliverkana við flutningsprótein

In vitro rannsóknir sýndu að tezacaftor er hvarfefni fyrir upptökuflutningspróteinið OATP1B1 og útflæðisflutningspróteinin P-gp og BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Tezacaftor er ekki hvarfefni fyrir OATP1B3. Ekki er búist við að samhliða notkun hemla á OATP1B1, P-gp eða BCRP hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir tezacaftori vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt. Hins vegar geta P-gp hemlar aukið útsetningu fyrir M2-TEZ (umbrotsefni tezacaftors). Því skal gæta varúðar þegar P-gp hemlar eru notaðir samhliða Symkevi.

In vitro rannsóknir sýndu að ivacaftor er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3 eða P-gp. Ivacaftor og umbrotsefni þess eru hvarfefni BCRP *in vitro*. Vegna mikils eðlislægs gegndræpis þess og vegna þess hve litlar líkur eru á að það útskiljist óbreytt, er ekki búist við að samhliðagjöf BCRP-hemla breyti útsetningu fyrir ivacaftori og M1-IVA, og ekki er búist við að hugsanlegar breytingar á útsetningu fyrir M6-IVA skipti máli klínískt.

Cíprófloxacín

Samhliðagjöf cíprófloxacíns hafði ekki áhrif á útsetninguna fyrir ivacaftori eða tezacaftori. Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar Symkevi er gefið samhliða cíprófloxacíni.

Lyf sem tezacaftor og ivacaftor hafa áhrif á

CYP2C9 hvarfefni

Ivacaftor getur verið hemill á CYP2C9. Því er mælt með eftirliti með INR (International Normalised Ratio) meðan á meðferð warfaríns samhliða Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori stendur. Útsetning fyrir öðrum lyfjum gæti aukist, m.a. útsetning fyrir glimepíríði og glipizíði og því skal nota þessi lyf með varúð.

CYP3A, digoxín og önnur P-gp hvarfefni

CYP3A hvarfefni

Gjöf samhliða mídazólami (til inntöku), sem er næmt CYP3A hvarfefni, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir mídazólami. Engin þörf er á aðlögun skammta CYP3A hvarfefna þegar þau eru gefin samhliða Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori.

Digoxín og önnur P-gp hvarfefni

Gjöf samhliða digoxíni, næmu P-gp hvarfefni, jók útsetningu fyrir digoxíni 1,3-falt sem er í samræmi við væga hömlun á P-gp af völdum ivacaftors. Gjöf Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori getur aukið altæka útsetningu fyrir lyfjum sem eru næm hvarfefni P-gp sem getur aukið eða lengt meðferðaráhrif þeirra sem og aukaverkanir. Þegar það er notað samhliða digoxíni eða öðrum hvarfefnum P-gp sem hafa þröngt lækningalegt hlutfall svo sem kíklósporín, everolímus, sirolímus og takrólímus skal gæta varúðar og viðhafa viðeigandi eftirlit.

Getnaðarvarnarlyf

Rannsókn á notkun Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori ásamt estrógen/prógesterón getnaðarvarnartöflum til inntöku sýndi engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir getnaðarvarnarlyfjum til inntöku. Ekki er búist við að Symkevi og ivacaftor breyti verkun getnaðarvarnarlyfja til inntöku.

OATP1B1 hvarfefni

Rannsókn á notkun Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori ásamt pitavastatíni, sem er OATP1B1 hvarfefni, sýndi engin klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir pitavastatíni (1,24-falt aukin útsetning samkvæmt AUC). Engin þörf er á aðlögun skammta af OATP1B1 hvarfefnum þegar þau eru gefin samhliða Symkevi.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun tezacaftors og ivacaftors á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tezacaftor, ivacaftor eða umbrotsefni þeirra skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahlæðing og eitrefnafræði hjá dýrum sýna að tezacaftor og ivacaftor skiljast út í mjólk hjá mjólkandi kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva meðferð tímabundið.

Frjósemi

Tezacaftor

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tezacaftors á frjósemi hjá mönnum. Tezacaftor hafði engin áhrif á mæligildi fyrir frjósemi eða æxlunargetu hjá karlkyns og kvenkyns rottum við skammta sem voru allt að 100 mg/kg/sólarhring.

Ivacaftor

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ivacaftors á frjósemi hjá mönnum. Ivacaftor hafði áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um sundl hjá sjúklingum sem voru á meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og einnig hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor einlyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum sem finna fyrir sundli að stunda ekki akstur og nota ekki vélar fyrir en einkennin hafa horfið.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi notkunar lyfsins

Algengustu aukaverkanir hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í 3. stigs klínískum rannsóknum voru höfuðverkur (14% samanborið við 11% á lyfleysu) og nefkoksbólga (12% samanborið við 10% á lyfleysu).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og ivacaftor einlyfjameðferð í klínískum rannsóknum. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir		
MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefkoksbólga*	Mjög algengar
	Nefslímhúðarbólga	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur*, sundl*	Mjög algengar
Eyru og vöndarhús	Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum, eyrnasuð, blóðsókni í hljóðhimnu, truflun á jafnvægisstarfsemi (vestibular disorder)	Algengar
	Eyrnastífla	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Verkur í koki, nefstífla	Mjög algengar
	Skútabólga*, roði í koki	Algengar
Meltingarfæri	Kviðverkir, niðurgangur	Mjög algengar
	Ógleði*	Algengar

Tafla 4: Aukaverkanir		
MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Lifur og gall	Transamínasahækkunir	Mjög algengar
Húð og undirhúð	Útbrot	Mjög algengar
Æxlunarfæri og brjóst	Fyrirferð í brjósti	Algengar
	Bólgumyndun í brjóstum, brjóstastækkun hjá körlum, kvillar í geirvörtu, verkur í geirvörtu	Sjaldgæfar
Rannsóknaniðurstöður	Bakteríur í hráka	Mjög algengar

*Aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum með IVA/TEZ ásamt ivacaftor.

Upplýsingar um öryggi frá 1042 fullorðnum og 130 börnum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára, sem fengu meðferð með Symkevi ásamt ivacaftori í allt að 96 vikur til viðbótar í tveimur framlengdum rannsóknum á langtímaöryggi og verkun (661-110 og 661-116 hluta A, talið upp í sömu röð) voru í samræmi við upplýsingar um öryggi úr 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Transamínasahækkunir

Meðan á 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu hjá fullorðnum stóð (í allt að 24 vikur) var tíðni hæstu gilda transamínasa (ALAT og ASAT) >8-, >5- eða >3-föld eðlileg efri mörk svipuð hjá sjúklingum sem fengu Symkevi og sjúklingum sem fengu lyfleysu; 0,2%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum sem fengu Symkevi, og 0,4%, 1,0%, og 3,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Einn sjúklingur (0,2%) á meðferð og tveir sjúklingar (0,4%) á lyfleysu hættu á meðferð til frambúðar vegna hækkaðra transamínasa. Engir sjúklingar sem fengu Symkevi fengu transamínasahækkunir >3-föld eðlileg efri mörk í tengslum við hækkan á heildarbilirúbíni >2-föld eðlileg efri mörk.

Börn

Öryggi Symkevi ásamt ivacaftor var metið hjá 124 sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára. Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg og ivacaftor 150 mg skammtur hefur ekki verið rannsakaður í klínískum rannsóknum hjá börnum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru 30 til < 40 kg að þyngd.

Almennt er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá börnum og unglingum og samræmist einnig fullorðnum sjúklingum.

Í 24-vikna, opinni 3. stigs rannsókn á sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (rannsókn 661-113 hluti B, n=70), var tíðni hámarks transamínasa (ALAT eða ASAT) >8-, >5- og >3-föld eðlileg efri mörk voru 1,4%, 4,3% og 10,0% talið upp í sömu röð. Engir sjúklingar sem fengu Symkevi fengu transamínasa hækkan >3-föld eðlileg efri mörk, sem tengdist hækkuðu heildar bilirúbíni >2-föld eðlileg efri mörk, eða hættu meðferð með Symkevi vegna hækkan transamínasa. Hlé var gert á meðferð hjá einum sjúkling vegna hækkan transamínasa og meðferð síðan hafin að nýju með Symkevi með góðum árangri (sjá kafla 4.4 um meðhöndlun hækkaðra transamínasa).

Aðrir sérstakir hópar

Upplýsingar um öryggi notkunar Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, þ.m.t. aukaverkanir á öndunarfæri (t.d. óþægindi fyrir brjósti, mæði og óeðlileg öndun) voru almennt svipaðar hjá öllum undirhópum sjúklinga, þ.m.t. greining eftir aldri, kyni og prósentuhlutfalli áætlaðs FEV₁ (ppFEV₁) í upphafi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin áhætta af völdum ofskömmtnunar af Symkevi er þekkt og ekkert sértækt mótefni er til við ofskömmtnun. Meðferð við ofskömmtnun felst í almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur öndunarfæralyf, ATC-flokkur: R07AX31.

Verkunarháttur

Tezacaftor er valbundinn CFTR bætir (corrector) sem binst við fyrsta svæðið sem spannar frumuhimnu CFTR (MSD-1). Tezacaftor auðveldar vinnslu og flutning frumna á eðlilegum eða ýmsum stökkbreyttum formum af CFTR (þ.m.t. *F508del-CFTR*) til þess að auka magn CFTR próteins sem flutt er að frumuyfirborðinu, sem leiðir til aukins flutnings klóríðs *in vitro*.

Ivacaftor er CFTR hvati (potentiator) sem eykur líkurnar á að CFTR opni göng (gating) á frumuyfirborðinu til þess að auka klóríðflutning. Til þess að verkun ivacaftors eigi sér stað þarf CFTR prótein að vera til staðar á frumuyfirborðinu. Ivacaftor getur aukið það magn CFTR próteins sem tezacaftor flytur að frumuyfirborðinu, en það leiðir til enn frekari aukningar á klóríðflutningi en yrði af hvoru virka efninu fyrir sig, einu sér. Samsetningin miðar á óeðlilega CFTR próteinið með því að auka magn og virkni CFTR á frumuyfirborðinu og eykur þar með yfirborðshæð vökva á yfirborði loftvega og tíðni hreyfinga bifhára *in vitro* í þekjufrumum manna úr berkjum (human bronchial epithelial (HBE) cells) sjúklinga með slímseigisjúkdóm sem eru arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar. Ekki er vitað með nákvæmum hætti hvernig tezacaftor bætir vinnslu og flutning frumna á *F508del-CFTR* og hvernig ivacaftor hvatar *F508del-CFTR*.

Lyfhrif

Áhrif á klóríð í svita

Í rannsókn 661-106 (sjúklingar arfhreinir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar), var munur á milli samsettrar meðferðar með Symkevi og ivacaftori og lyfleysu á heildarbreytingu að meðaltali frá upphafsgildum klóríðs í svita eftir 24 vikur -10,1 mmól/l (95% CI: -11,4; -8,8; nafngildi $P < 0,0001$).

Í rannsókn 661-108 (sjúklingar arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni (residual activity)), var munur á milli samsettrar meðferðar með Symkevi og ivacaftori og lyfleysu á heildarbreytingu að meðaltali frá upphafsgildum klóríðs í svita eftir 8 vikur -9,5 mmól/l (95% CI: -11,7; -7,3; nafngildi $P < 0,0001$) og á milli ivacaftors og lyfleysu -4,5 mmól/l (95% CI: -6,7; -2,3; nafngildi $P < 0,0001$).

Í rannsókn 661-115 (sjúklingar á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem voru arfhreinir eða arfblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni) var munur innan meðferðar á heildarbreytingu að meðaltali frá upphafsgildum klóríðs í svita við viku 8 var -12,3 mmól/l (95% CI: -15,3; -9,3; nafngildi $P < 0,0001$). Í sértækum undirhópsgreiningum

var meðalbreyting -12,9 mmól/l (95% CI: -16,0; -9,9) hjá sjúklingum með F/F og hjá sjúklingum með F/RF var meðalbreytingin -10,9 mmól/l (95% CI: -20,8; -0,9).

*Nafngildi p-gildis, byggt á stigskiptri prófunaraðferð.

Í rannsókn 661-116 hluta A, héldu sjúklingar (á aldrinum 6 ára og eldri) áfram úr rannsóknnum 661-113 hluta B og 661-115. Breytingum á klóríði í svita sem komu fram í rannsókn 661-113 hluta B og 661-115 var viðhaldið í 96 vikna samsettri meðferð með Symkevi og ivacaftori. Í viku 96 var heildarbreyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildum klóríðs í svita hjá sjúklingum úr rannsókn 661-113 hluta B -16,2 mmól/l (95% CI: -21,9; -10,5) og hjá sjúklingum úr rannsókn 661-115 -13,8 mmól/l (95% CI: -17,7; -9,9).

Mat á hjartalínuriti

Hvorki tezacaftor né ivacaftor lengja QTcF bilið hjá heilbrigðum einstaklingum við 3-faldan meðferðarskammt.

Verkun og öryggi

Sýnt var fram á verkun Symkevi í samsettri meðferð með 150 mg töflu af ivacaftori hjá fullorðnum og unglingum með slímseigjusjúkdóm í tveimur 3. stigs, tvíblindum, samanburðarrannsóknnum (rannsókn 661-106 og rannsókn 661-108) og einni 3. stigs opinni framhaldsrannsókn (rannsókn 661-110).

Rannsókn 661-106 var 24- vikna, slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu. Alls var 504 sjúklingum, 12 ára og eldri (meðalaldur 26,3 ár), arfhreinum m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar á CFTR geninu slembiraðað (1:1 slembiröðun: 248 Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori; 256 lyfleysa). Sjúklingar höfðu prósentuhlutfall áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (ppFEV₁), þegar skimun fór fram, á bilinu 40 til 90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV₁ 60,0% (á bilinu: 27,8% til 96,2%).

Rannsókn 661-108 var slembiröðuð, tvíblind, samanburðarrannsókn með lyfleysu, 2-tímabila, 3-meðferða, 8- vikna víxlrannsókn. Alls var 244 sjúklingum, 12 ára og eldri (meðalaldur 34,8 ár), arfblendnum m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni slembiraðað til að fá röð af meðferðum sem fólu í sér Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, ivacaftor og lyfleysu. Sjúklingar höfðu ppFEV₁ þegar skimun fór fram á bilinu 40 til 90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV₁ 62,3% (á bilinu: 34,6% til 93,5%).

Sjúklingar í rannsóknnum 661-106 og 661-108 héldu áfram á sinni hefðbundnu meðferð við slímseigjusjúkdómi meðan á rannsóknunum stóð (t.d. berkjuvíkkandi lyfjum, sýklalyfjum til innöndunar, alfa dornasa, og ofþrýstnu saltvatni), og uppfylltu skilyrði til að halda áfram yfir í 96- vikna opna framhaldsrannsókn (rannsókn 661-110). Sjúklingarnir voru með staðfesta arfgerð af CFTR stökkbreytingu sem var skilgreind í rannsóknaráætluninni og staðfesta greiningu á slímseigjusjúkdómi.

Sjúklingar með sögu um bólfestu lífvera sem tengjast hraðari versnun lungnaástands svo sem *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa*, eða *Mycobacterium abscessus*, eða sem höfðu óeðlilegar niðurstöður úr tveimur eða fleiri lifrarprófum þegar skimun fór fram (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 -föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín ≥ 2 -föld eðlileg efri mörk) eða ASAT eða ALAT ≥ 5 -föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá báðum rannsóknunum.

Rannsókn 661-106

Í rannsókn 661-106 leiddi samsett meðferð með Symkevi og ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV₁ (tafla 5). Munurinn á milli meðferðar með Symkevi (í samsettri meðferð með ivacaftori) og lyfleysu, fyrir aðalendapunkturinn sem var heildarbreyting að meðaltali (95% CI) á ppFEV₁ frá upphafi til og með 24. viku, var 4,0 prósentustig (95% CI: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Meðalaukning á ppFEV₁ kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 24 vikna meðferðartímann.

Aukning á ppFEV₁ átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV₁, bólfestu *Pseudomonas*, samhliða notkun hefðbundinna lyfja við slímseigjusjúkdómi sem og landfræðilegu svæði. Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í töflu 5.

Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 661-106)			
Greining	Tölfræði	Lyfleysa N=256	Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=248
Aðalniðurstöður			
ppFEV ₁ Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) P-gildi	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*	
Helstu aukaniðurstöður			
ppFEV ₁ Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
Hlutfallsleg breyting á ppFEV ₁ frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) P-gildi	6,8 (5,3; 8,3) P<0,0001*	
Versnanir sjúkdóms í lungum	Fjöldi einstaklinga með tilvik (n)/N Fjöldi tilvika (áætluð tíðni tilvika á ári [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Fjöldi versnana sjúkdóms í lungum frá upphafi til og með 24. viku	Tíðnihlutfall (RR) (95% CI) P-gildi	0,65 (0,48; 0,88) P=0,0054*	
BMI Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
Heildarbreyting frá upphafi fram í 24. viku (kg/m ²)**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) P-gildi	0,06 (-0,08; 0,19) P=0,4127 [#]	

Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 661-106)			
Greining	Tölfræði	Lyfleysa N=256	Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=248
CFQ-R öndunarfærageildi Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Heildarbreyting frá upphafi til og með 24. viku (stig)**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) P-gildi	5,1 (3,2; 7,0) nafngildi $P < 0,0001^\pm$	

ppFEV₁: prósentuhlutfall áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); SD: staðalfrávik (standard deviation); LS meðaltal: meðaltal minnstu fervika (least squares mean); CI: öryggisbil (confidence interval); BMI: líkamsþyngdarstuðull (body mass index); CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).

** Líkan með blönduðum áhrifum (mixed effects model) fyrir endurtekna mælingar þar sem meðferð, heimsókn, samskipti í meðferðarheimsóknum (treatment-by-visit interaction), kyn, aldurshópur (<18, ≥18 ára) við skimun, upphafsgildi og upphafsgildi fyrir samskipti í meðferðarheimsóknum eru bundin áhrif (fixed effect).

*Sýnir tölfræðilega marktækni staðfesta með stigskiptri prófunaraðferð.

†Áætluð tíðni tilvika á ári reiknuð út frá 48 vikum á ári.

#P-gildi ekki tölfræðilega marktækt.

±Nafngildi p-gildis, byggt á stigskiptri prófunaraðferð.

Tíðni tilvika verulegra versnana á lungnasjúkdómi, sem þörfuðust sjúkrahúsinnlagnar eða gjafar sýklalyfja í æð var lægri í tengslum við Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori (0,29) samanborið við lyfleysu (0,54). Tíðnihlutfallið samanborið við lyfleysu var 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; nafngildi $P = 0,0042$). Tíðni versnana á lungnasjúkdómi sem þörfuðust gjafar sýklalyfja í æð var lægri hjá meðferðarhópnum samanborið við lyfleysu (RR: 0,53 [95% CI: 0,34; 0,82]; nafngildi $P = 0,0042$). Tíðni versnana á lungnasjúkdómi sem þörfuðust sjúkrahúsinnlagnar var svipuð hjá báðum meðferðarhópnum (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36]; nafngildi $P = 0,3801$).

Líkamsþyngdarstuðull hækkaði í báðum meðferðarhópnum (Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori: 0,18 kg/m², lyfleysa: 0,12 kg/m²). Munurinn á milli meðferða sem var 0,06 kg/m² fyrir meðalbreytingu á líkamsþyngdarstuðli frá upphafsgildi þar til í 24. viku (95% CI: -0,08; 0,19) var ekki tölfræðilega marktækur ($P = 0,4127$).

Fyrir CFQ-R öndunarfærageildi (mæling á einkennum frá öndunarfærum sem skipta máli fyrir sjúklinga með slímseigjusjúkdóm þ.m.t. hósti, hrákamyndun og öndunarerfiðleikar) var prósentuhlutfall einstaklinga með a.m.k. 4 stiga aukningu frá upphafsgildi (lágmarksmunur sem skiptir máli klínískt) 51,1% fyrir Symkevi og 35,7% for lyfleysu í 24. viku.

Rannsókn 661-108

Hjá þeim 244 sjúklingunum sem teknir voru inn í rannsókn 661-108 voru eftirfarandi stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni til staðar: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G og 3849+10kbC→T*.

Í rannsókn 661-108 leiddi samsett meðferð með Symkevi og ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV₁ (tafla 6). Munurinn á milli meðferða hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í

samsettri meðferð með ivacaftori og sjúklingum sem fengu lyfleysu, fyrir aðalendapunkturinn sem var heildarbreyting að meðaltali á ppFEV₁ frá upphafi meðferðar til meðaltals 4. viku og 8. viku var 6,8 prósentustig (95% CI: 5,7; 7,8; $P<0,0001$). Munurinn á milli meðferða hjá sjúklingum sem fengu ivacaftor einlyfjameðferð og sjúklinga sem fengu lyfleysu var 4,7 prósentustig (95% CI: 3,7; 5,8; $P<0,0001$) og 2,1 prósentustig (95% CI: 1,2; 2,9) milli sjúklinga sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og sjúklinga sem fengu ivacaftor einlyfjameðferð. Meðalaukning á ppFEV₁ kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 8 vikna meðferðartímann. Aukning á ppFEV₁ átti sér stað óháð aldri, alvarleika sjúkdóms, kyni, flokki stökkbreytingar, bólfestu *Pseudomonas*, samhliða notkun hefðbundinna lyfja við slímseigjusjúkdómi sem og landfræðilegu svæði. Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í töflu 6.

Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 661-108)				
Greining	Tölfræði	Lyfleysa N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=161
ppFEV ₁ Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (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)
Heildarbreyting á ppFEV ₁ frá upphafi rannsóknar til meðaltals 4. viku og 8. viku (prósentustig)**	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir lyfleysu (95% CI) <i>P</i> -gildi	NA	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir IVA (95% CI)	NA	$P<0,0001^*$	$P<0,0001^*$
		NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)

Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 661-108)				
Greining	Tölfræði	Lyfleysa N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=161
CFQ-R öndunarfærageildi Upphafsgildi	n/N Meðaltal (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Breyting innan hóps LS meðaltal (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)
Heildarbreyting á CFQ-R öndunarfærageildi frá upphafi rannsóknar til meðaltals 4. viku og 8. viku (stig)**	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir lyfleysu (95% CI) <i>P</i> -gildi	NA	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir IVA (95% CI)	NA	<i>P</i> <0,0001*	<i>P</i> <0,0001*
<p>ppFEV₁: prósentuhlutfall áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); SD: staðalfrávik (standard deviation); LS meðaltal: meðaltal minnstu fervika (least squares mean); CI: öryggisbil (confidence interval); NA: á ekki við (not applicable); IVA: ivacaftor; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigisjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).</p> <p>**Línulegt líkan með blönduðum áhrifum (linear mixed effects model) þar sem meðferð, tímabil og ppFEV₁ í upphafi rannsóknar eru bundin áhrif (fixed effect) og einstaklingur er slembiáhrif (random effect).</p> <p>*Sýnir tölfræðilega marktækni staðfesta með stigskiptri prófunaraðferð.</p>				

Greining undirhópa sjúklinga með verulega skerta lungnastarfsemi (ppFEV₁ <40)

Í rannsókn 661-106 og rannsókn 661-108 voru 39 sjúklingar sem fengu meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori sem höfðu ppFEV₁ <40. Í rannsókn 661-106 voru 23 sjúklingar með ppFEV₁ <40 í upphafi sem fengu Symkevi og 24 sjúklingar fengu lyfleysu. Meðalmunur milli meðferða hjá sjúklingum sem fengu Symkevi og sjúklingum sem fengu lyfleysu á heildarbreytingu á ppFEV₁ til og með 24. viku í þessum undirhópi var 3,5 prósentustig (95% CI: 1,0; 6,1). Í rannsókn 661-108 voru 16 sjúklingar með ppFEV₁ <40 í upphafi sem fengu Symkevi, 13 fengu ivacaftor og 15 fengu lyfleysu. Meðalmunur á milli meðferða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Symkevi og sjúklingum sem fengu lyfleysu á heildarbreytingu á ppFEV₁ fram að meðaltali 4. viku og 8. viku var 4,4 prósentustig (95% CI: 1,1; 7,8). Meðalmunur á milli meðferða hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ivacaftori og sjúklingum sem fengu lyfleysu var 4,4 prósentustig (95% CI: 0,9; 7,9).

Rannsókn 661-110

Rannsókn 661-110 var 3. stigs, opin, fjölsetra, 96-vikna framlengingarrannsókn til þess að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hjá sjúklingum úr rannsóknnum 661-106 (n=462) og 661-108 (n=227). Verkun var aukamarkmið í rannsókn 661-110 og endapunktur verkunar voru ekki aðlagðir vegna margfeldni.

Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu bæði í rannsókn 661-106 og rannsókn 661-108 varð aukning á ppFEV₁ þegar þeir fengu meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í

rannsókn 661-110 [rannsókn 661-106: breyting innan hóps = 2,1 (95% CI: 0,8; 3,3) prósentustig, rannsókn 661-108: breyting innan hóps = 4,1 (95% CI: 2,2; 6,0) prósentustig]. Hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í frumrannsóknunum og héldu meðferðinni áfram, dró lítilsháttar úr áhrifum á ppFEV₁ í framhaldsrannsókninni, en heildaráhrif meðferðarinnar voru samt sem áður jákvæð í 120 vikur fyrir rannsókn 661-106 og í 104 vikur fyrir rannsókn 661-108.

Svipuð leitni kom fram fyrir CFQ-R öndunarferagildi, tíðni versunar á lungnasjúkdómi og líkamsþyngdarstuðul.

Börn

Unglingar 12 ára og eldri

Unglingar voru teknir inn með fullorðnum í rannsóknunum.

Sjúklingar á unglingsaldri með slímseigjusjúkdóm sem voru arfhreinir m.t.t. F508del stökkbreytingarinnar á CFTR geninu (rannsókn 661-106)

Heildarbreyting að meðaltali á ppFEV₁ frá upphafi var 3,5 (0,6) prósentustig í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og -0,4 (0,6) prósentustig í lyfleysuhópnum í rannsókn 661-106. Hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 661-106 og héldu meðferðinni áfram hélst aukningin á ppFEV₁ í 96 vikur í rannsókn 661-110 [breyting innan hóps = 1,5 (1,6) prósentustig]. Sjúklingar sem áður fengu meðferð með lyfleysu og fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 661-110 sýndu aukningu sem nam 0,9 (1,7) prósentustigum.

Heildarbreyting frá upphafi á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul var að meðaltali -0,01 (0,05) kg/m² í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og 0,00 (0,05) kg/m² í lyfleysuhópnum í rannsókn 661-106. Í rannsókn 661-110 hélst breytingin á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og sjúklingar sem áður fengu meðferð með lyfleysu sýndu aukningu sem nam 0,12 (0,07) kg/m².

Sjúklingar á unglingsaldri með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. F508del stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni (rannsókn 661-108)

Heildarbreyting að meðaltali á ppFEV₁ frá upphafi var 11,7 (1,2) prósentustig í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, 7,6 (1,2) prósentustig í ivacaftor hópnum og -0,4 (1,2) prósentustig í lyfleysuhópnum í rannsókn 661-108. Sjúklingar sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 661-108 og héldu meðferðinni áfram hélst aukningin á ppFEV₁ í 96 vikur í rannsókn 661-110 [breyting innan hóps = 16,9 (4,0) prósentustig]. Sjúklingar sem áður fengu meðferð með ivacaftori eða lyfleysu og fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 661-110 sýndu aukningu sem nam 4,1 (4,5) prósentustigum og 6,0 (3,5) prósentustigum, talið upp í sömu röð.

Heildarbreyting frá upphafi á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul var að meðaltali 0,24 (0,07) kg/m² í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori 0,20 (0,07) kg/m² í ivacaftor hópnum og 0,04 (0,07) kg/m² í lyfleysuhópnum í rannsókn 661-108. Í rannsókn 661-110 hélst breytingin á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori (0,29 (0,22) kg/m², í ivacaftor hópnum 0,23 (0,27) kg/m² í ivacaftor hópnum og 0,23 (0,19) kg/m² í lyfleysuhópnum).

Börn á aldrinum 6 til <12 ára

Rannsókn 661-115

Rannsókn 661-115 var 8-vikna, tvíblind, 3. stigs rannsókn hjá 67 sjúklingum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára (meðalaldur 8,6 ára) sem var slembiraðað 4:1 ýmist í Symkevi hópinn eða blindaða hópinn. Symkevi hópurinn náði til sjúklinga sem voru arfhreindir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar (F/F) (n=42) eða afblendnir m.t.t. *F508del* stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni (F/RF) (n=12). Blindaðir hópar voru lyfleysa ef arfhreindir F/F (n=10), eða ivacaftor ef arfblendnir F/RF (n=3). Fimmtíu og fjórir sjúklingar fengu annað hvort tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg og ivacaftor 75 mg (sjúklingar sem voru <40 kg í upphafi) eða tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg og ivacaftor 150 mg (sjúklingar sem voru ≥40 kg í upphafi), með 12 klukkustunda millibili. Sjúklingar sem fengu tezacaftor/ivacaftor voru skimaðir ppFEV₁ ≥70% [meðalupphafsgildi ppFEV₁ af 86,5% (á bilinu: 57,9; 124,1%)], upphafsgildi LCI_{2.5} (lægsta styrks sem skiptir máli) af 9,56 (á bilinu: 6,95; 15,52), og þyngd ≥15 kg. Sjúklingar með óeðlilega lifrar- eða nýrnastarfsemi voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Óeðlileg skerðing á lifrarstarfsemi var skilgreind sem tvennt eða fleira af ≥3-föld eðlileg efri mörk fyrir ASAT, ALAT, GGT, ALP; ≥2-föld eðlileg efri mörk heildar bilirúbíns; eða ≥5-föld eðlileg efri mörk fyrir ALAT eða ASAT. Óeðlileg nýrnastarfsemi var skilgreind sem GFR ≤45 ml/min/1,73 m² reiknað með Counahan-Barratt jöfnunni.

Í rannsókn 661-115, meðferð með Symkevi ásamt ivacaftor leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar innan hóps frá upphafsgildi í LCI_{2.5} til viku 8. Lækkun LCI_{2.5} kom fram á viku 2 og var viðvarandi út viku 8. Sjá töflu 7 til að fá yfirlit yfir aðalendapunkta og helstu aukaendapunkta. Vaxtarbreytur, sem voru rannsóknarendapunktur, héldust stöðugar í 8 vikna meðferð með Symkevi.

Tafla 7: Áhrif Symkevi á virknibreytur (rannsókn 661-115)		
Breyta	Meðalupphafsgildi (SD) N=54	Heildarbreyting út viku 8* Meðaltal (95% CI) N=54
Aðalendapunktur		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P<0,0001
Aukaendapunktur og aðrir helstu endapunktur		
CFQ-R öndunarfærægildi (stig)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: staðalfrávik (standard deviation); CI: öryggisbil; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised); FEV ₁ : áætlaðs einnar sekúndu fráblástursrúmmáls (forced expiratory volume in 1 second)		
* breyting innan hóps		

Í sértækum undirhópagreiningum sjúklinga með F/F og F/RF var meðalbreytingin innan hóps í LCI_{2.5} -0,39 (95% CI: -0,67; -0,10) og -0,92 (95% CI: -1,65; -0,20), í þeirri röð. Meðalbreytingin innanhóps í CFQ-R öndunarfærægilda F/F og F/RF sjúklinga var 1,4 punktar (95% CI: -1,9; 4,7) og 5,6 punktar (95% CI: -2,8; 13,9), í þeirri röð.

Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg og ivacaftor 150 mg skammturinn hefur ekki verið rannsakaður í klínískum rannsóknum hjá börnum á aldrinum 6 til yngri en 12 ára sem eru 30 til < 40 kg að þyngd.

Rannsókn 661-116 hluti A

Rannsókn 661-116 hluti A var 3. stigs, opin, fjölsetra, 96-vikna framlengingarrannsókn til þess að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hjá sjúklingum 6 ára og eldri. Sjúklingar í rannsókn 661-116 hluta A fluttust yfir úr rannsóknum 661-113 hluta B (n=64) og 661-115 (n=66). Rannsókn 661-113 var 3. stigs opin rannsókn til þess að meta

öryggi og verkun Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hjá sjúklingum 6 til yngri en 12 ára. Áætlað meðaltal minnstu fervika fyrir þá sem fluttust yfir úr rannsókn 661-115 var reiknað fyrir sjúklinga sem var slembiraðað í tezacaftor/ivacaftor hópinn í frumrannsókninni (n=53). Verkun var aukamarkmið í rannsóknarhluta A.

Breytingarnar sem komu fram í frumrannsóknunum héldust í 96 vikna samsettri meðferð með Symkevi og ivacaftori:

Í viku 96 var heildarbreyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi fyrir LCI_{2,5} hjá sjúklingum úr rannsókn 661-115 -0,95 (95% CI: -1,38; -0,52).

Heildarbreyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi fyrir CFQ-R öndunarferagildi hjá sjúklingum úr rannsókn 661-113 hluta B var 6,0 stig (95% CI: 1,1; 10,8) og hjá sjúklingum úr rannsókn 661-115 6,4 stig (95% CI : 3,5; 9,3).

Heildarbreyting á meðaltali minnstu fervika frá upphafsgildi fyrir z-stig BMI hjá sjúklingum úr rannsókn 661-113 hluta B var -0,07 (SD: 0,61) og hjá sjúklingum í rannsókn 661-115 0,05 (SD: 0,52).

Börn yngri en 6 ára

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknunum á Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hjá einum eða fleiri undirhópum barna við slímseigjusjúkdómi. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tezacaftors og ivacaftors eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir að sjúklingum með slímseigjusjúkdóm er skammtað tezacaftor einu sinni á sólarhring og ivacaftor tvisvar á sólarhring, nær plasmáþétti tezacaftors jafnvægi innan 8 daga og ivacaftors innan 3 til 5 daga eftir að meðferð hefst. Við jafnvægi er uppsöfnunarhlutfallið um það bil 2,3 fyrir tezacaftor og 3,0 fyrir ivacaftor. Útsetning fyrir tezacaftori (gefnu einu sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori) eykst í um það bil réttu hlutfalli við skammta með stækkandi skömmtum frá 10 mg til 300 mg einu sinni á sólarhring. Lykilbreytur í lyfjahvörfum tezacaftors og ivacaftors við jafnvægi eru sýndar í töflu 8.

Tafla 8: Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfabreyta tezacaftors og ivacaftors við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm				
	Lyf	C _{max} (µg/ml)	t _½ (klst.)	AUC _{0-24klst.} eða AUC _{0-12klst.} (µg·klst./ml)*
Tezacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring/ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24klst.} fyrir tezacaftor og AUC _{0-12klst.} fyrir ivacaftor				

Frásög

Tezacaftor frásogaðist með miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþétti (t_{max}) um það bil 4 klst. (2 til 6 klst.) eftir stakan skammt hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru ekki fastandi. Miðgildi (bil) t_{max} ivacaftors var um það bil 6 klst. (3 til 10 klst.) hjá einstaklingum sem voru ekki fastandi. AUC tezacaftors var óbreytt hvort sem það var gefið með fiturikum mat eða á fastandi maga. AUC ivacaftors, þegar það var gefið í samsettri meðferð með tezacaftori, jókst um það bil 3-falt þegar það var gefið með fiturikum mat; því skal gefa Symkevi og ivacaftor með fiturikum mat.

Dreifing

Próteinbinding tezacaftors í plasma er um það bil 99%, það binst aðallega albúminí. Ivacaftor er um það bil 99% bundið plasmapróteinum, aðallega alfa 1-sýruglýkópróteini og albúminí. Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn 100 mg af tezacaftori einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með 150 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti án þess að vera fastandi, var meðalgildi

dreifingarrúmmáls (\pm SD) tezacaftors 271 (157) l og ivacaftors 206 (82,9) l. Hvorki tezacaftor né ivacaftor dreifast (partition) frekar inn í rauð blóðkorn hjá mönnum.

Umbrot

Tezacaftor umbrotar mikið hjá mönnum. *In vitro* niðurstöður benda til þess að tezacaftor umbroti aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 100 mg skammt af 14 C-tezacaftori voru M1-TEZ, M2-TEZ, og M5-TEZ þrjú helstu umbrotsefni tezacaftors í blóði hjá mönnum, en þau gefa 15%, 31%, og 33% af heildargeislavirkninni, talið upp í sömu röð. Við jafnvægi, fyrir hvert þessara umbrotsefna, er útsetning fyrir M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ um það bil 1,5-falt hærri en útsetning fyrir tezacaftori. M1-TEZ er álíka virkt og tezacaftor og er talið lyfjafræðilega virkt. M2-TEZ er miklu minna lyfjafræðilega virkt en tezacaftor eða M1-TEZ, og M5-TEZ er ekki talið vera lyfjafræðilega virkt. Annað minniháttar umbrotsefni í blóði, M3-TEZ myndast við beina glúkúróníðtengingu tezacaftors.

Ivacaftor umbrotar líka mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* gögn sýna að ivacaftor umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. M1-IVA og M6-IVA eru tvö helstu umbrotsefni ivacaftors hjá mönnum. M1-IVA hefur um það bil einn sjötta af virkni ivacaftors og er talið lyfjafræðilega virkt. M6-IVA er ekki talið lyfjafræðilega virkt.

Áhrif arfblendinnar arfgerðar CYP3A4*22 á útsetningu fyrir tezacaftor og ivacaftor er sambærileg við áhrif af samhliðagjöf vægs CYP3A4 hemils, sem er ekki klínískt mikilvægt. Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta af tezacaftor og ivacaftor. Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með arfhreina arfgerð CYP3A4*22.

Brotthvarf

Eftir að sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn 100 mg af tezacaftori einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með 150 mg af ivacaftori á 12 klst. fresti án þess að vera fastandi, var meðalgildi úthreinsunar (\pm staðalfrávik) tezacaftors 1,31 (0,41) l/klst. og ivacaftors 15,7 (6,38) l/klst. Þegar sjúklingar með slímseigjusjúkdóm tóku inn tezacaftor í samsettri meðferð með ivacaftori, við jafnvægi, var lokahelmingunartími tezacaftors að meðaltali (staðalfrávik) um það bil 156 (52,7) klst. og ivacaftors um það bil 9,3 (1,7) klst. Meðalhelmingunartímar (staðalfrávik) M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ voru svipaðir og helmingunartími óbreytta efnisins. Meðalhelmingunartímar (staðalfrávik) M1-IVA og M6-IVA voru 11,3 (2,12) klst. og 14,4 (6,14) klst., talið upp í sömu röð.

Eftir inntöku 14 C-tezacaftors, útskildist mestur hluti skammtsins (72%) með hægðum (óbreyttur eða sem umbrotsefnið M2-TEZ) og um 14% endurheimtist í þvagi (aðallega sem M2-TEZ umbrotsefnið), sem leiddi til að meðaltali um 86% heildarútskilnaðar allt að 21 degi eftir inntöku. Innan við 1% af skammtinum sem gefinn var útskildist í þvagi sem óbreytt tezacaftor, en það sýnir að útskilnaður um nýru er ekki meginferli brotthvarfs tezacaftors hjá mönnum.

Eftir inntöku ivacaftors eins sér varð brotthvarf ivacaftors að mestu leyti (87,8%) með hægðum eftir umbrot þess. Útskilnaður óbreytts ivacaftors í þvagi var hverfandi.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir inntöku endurtekinna skammta af tezacaftori og ivacaftori í 10 daga varð um það bil 36% hækkun á AUC-gildi og 10% hækkun á C_{max} fyrir tezacaftor og 50% hækkun á AUC-gildi ivacaftors hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B, stig 7 til 9) samanborið við heilbrigða einstaklinga paraða með tilliti til lýðfræðilegra þátta. Í ljósi þessara niðurstaðna er mælt með breyttri skammtaáætlun fyrir Symkevi hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Áhrif verulega skertrar lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, stig 10 til 15) á lyfjahvörf tezacaftors og ivacaftors hafa ekki verið rannsökuð. Ekki er þekkt hve mikið útsetning er aukin hjá þessum sjúklingum en búist er við að aukningin sé meiri en fram hefur komið hjá sjúklingum með

miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi. Því er ekki mælt með notkun Symkevi hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi nema ávinningurinn vegi þyngra en áhættan (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Ekki er talið nauðsynlegt að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Tezacaftor eitt sér eða í samsettri meðferð með ivacaftori hefur hvorki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.) né hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Í rannsókn á lyfjahvörfum sem gerð var hjá mönnum sem fengu tezacaftor eitt sér var brotthvarf tezacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 13,7% af heildargeislavirkninni kom fram í þvagini og þar af 0,79% sem óbreytt lyf).

Í rannsókn á lyfjahvörfum sem gerð var hjá mönnum á ivacaftori einu sér var brotthvarf ivacaftors og umbrotsefna þess í þvagi í lágmarki (aðeins 6,6% af heildargeislavirkninni kom fram í þvagini).

Í greiningu á lyfjahvörfum hópa sýndu niðurstöður frá 665 sjúklingum á meðferð með tezacaftori eða tezacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori í klíniskum 2/3. stigs rannsóknum að vægt skert nýrnastarfsemi [N=147; áætlaður gaukulsúnarhraði (eGFR), áætlaður með breytingu á mataræði skv. aðferð fyrir nýrnasjúkdóm, 60 til ≤ 89 ml/mín./1,73 m²] og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (N=7; eGFR 30 til < 60 ml/mín./1,73 m²) hafði ekki marktæk áhrif á úthreinsun tezacaftors. Ekki er mælt með skammtaaðlögun vegna vægrar og miðlungsmikillar skerðingar á nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar þegar Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori er gefið sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi.

Kyn

Lyfjahvarfabreytur tezacaftors og ivacaftors eru svipaðar hjá körlum og konum.

Kynþáttur

Mjög takmarkaðar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar sýna sambærilega útsetningu fyrir tezacaftori hjá hvítum (n=652) og ekki hvítum (n=8) sjúklingum. Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf ivacaftors hjá hvítum (n=379) og ekki hvítum (n=29) sjúklingum samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hópa.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori tók ekki til sjúklinga eldri en 75 ára. Lyfjahvarfabreytur tezacaftors í samsettri meðferð með ivacaftori hjá öldruðum sjúklingum (65 til 72 ára) eru sambærilegar við lyfjahvarfabreytur hjá yngri fullorðnum einstaklingum.

Börn

Lyfjahvarfabreytur tezacaftors og ivacaftors koma fram í töflu 9. Lyfjahvörf tezacaftors/ivacaftors hjá börnum yngri en 6 ára hafa ekki verið rannsökuð.

Tafla 9. Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir tezacaftor og ivacaftor eftir aldurshópi				
Aldurshópur	Skammtur	Tezacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₂₄ klst. (µg·klst./ml)	Ivacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₁₂ klst. (µg·klst./ml)	M1-TEZ meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₂₄ klst. (µg·klst./ml)
6 til < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg einu sinni á sólarhring/ IVA 75 mg á 12 klst. fresti	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 til < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ IVA 150 mg á 12 klst. fresti	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)

Tafla 9. Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir tezacaftor og ivacaftor eftir aldurshópi				
Aldurshópur	Skammtur	Tezacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₂₄ klst. (µg·klst./ml)	Ivacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₁₂ klst. (µg·klst./ml)	M1-TEZ meðaltal (staðalfrávik) AUC₀₋₂₄ klst. (µg·klst./ml)
Unglingar	TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ IVA 150 mg á 12 klst. fresti	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Fullorðnir	TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/ IVA 150 mg á 12 klst. fresti	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Útsetning fyrir ≥ 30 kg til < 40 kg þyngdarbilið eru forspárgildi byggð á eftirlíkingum úr lyfjahvarfalíkani.				

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tezacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafraeðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska. Tezacaftor fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum.

Ivacaftor

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafraeðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Ivacaftor tengdist vægri minnkun á þyngd sáðblaðra, lækunum á mælikvarðanum fyrir frjósemi og fækkun þungana hjá kvenkyns rottum sem paraðar voru með karlkyns rottum sem höfðu fengið meðferð og marktækri fækkun gulbúa og bólfestustaða og þar með minnkun á meðalfjölda unga í hverju goti og meðalfjölda lífvænlegra fóstura í hverju goti hjá kvenkyns rottum sem höfðu fengið meðferð. Mörkin um engin merkjanleg skaðleg áhrif (NOAEL) fyrir frjósemi sýndu útsetningu sem var u.þ.b. 5 sinnum altæk útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það var gefið fullorðnum einstaklingum sem tezacaftor/ivacaftor við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD).

Í rannsókninni sem gerð var fyrir og eftir got olli ivacaftor lækun á mælikvörðum fyrir lífslíkur og mjólkurmyndun sem og minnkun á þyngd unga. Mörkin um engin merkjanleg áhrif (NOAEL) fyrir lífvænleika og vöxt unga gáfu útsetningu sem var u.þ.b. 4 sinnum altæk útsetning fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það var gefið fullorðnum einstaklingum sem tezacaftor/ivacaftor við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD). Ivacaftor fór yfir fylgju hjá ungafullum rottum og kaninum.

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af ivacaftori sem var 0,25-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli altæktrar útsetningar fyrir ivacaftori og umbrotsefnum þess þegar það er gefið í samsettri meðferð með tezacaftori sem tezacaftor/ivacaftor frá 7. degi eftir fæðingu til og með 35. degi. Þetta hefur ekki komið fram hjá fósturum kvenkyns rottana sem fengu meðferð með ivacaftori frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottuungum sem voru útsettir fyrir ivacaftori með mjólk upp að ákveðnu marki og fram að 20. degi eftir fæðingu, né heldur hjá 3,5 til 5 mánaða gömlum hundum sem fengu meðferð með ivacaftori. Hugsanlegt mikilvægi þessara niðurstaðna fyrir menn er ekki þekkt.

Tezacaftor/ivacaftor

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta samsettrar meðferðar hjá rottum og hundum sem fólu í sér samhliðagjöf tezacaftors og ivacaftors til þess að meta hugsanlegar samlegðar og/eða samverkandi eiturverkanir sýndu engar óvæntar eiturverkanir eða milliverkanir.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýprómellósaasetat súkkínat
Natríumlárýlsúlfat (E487)
Hýprómellósi 2910 (E464)
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Natríumkroskarmellósi (E468)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð (Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur)

Hýprómellósi 2910 (E464)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)

Filmuhúð (Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur)

Hýprómellósi 2910 (E464)
Hýdroxýprópýlsellulósi (E463)
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm (E553b)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur

4 ár

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur úr PCTFE (pólýklórþríflúoretýlen)/PVC (pólývínýlklóríð), pappírskahlið með álþynnulokun.

Pakkningastærð með 28 töflum (4 þynnuspjöld með 7 töflum hvert).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. október 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávisun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Symkevi 100 mg/150 mg filmhúðaðar töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

1 tafla: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Opnið
Stingið inn flípanum hér fyrir neðan til að loka

Hefja má töku Symkevi á hvaða vikudegi sem er.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1306/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Symkevi 100/150

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUSPJALD

1. HEITI LYFS

Symkevi 100 mg/150 mg filmhúðaðar töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

Hefja má töku Symkevi á hvaða vikudegi sem er.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1306/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Symkevi 100 mg/150 mg töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Symkevi 50 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Opnið
Stingið inn flípanum hér fyrir neðan til að loka

Hefja má töku Symkevi á hvaða vikudegi sem er.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1306/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Symkevi 50/75

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

ÞYNNUSPJALD

1. HEITI LYFS

Symkevi 50 mg/75 mg filmhúðaðar töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Takið töflurnar með fituríkum mat.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

Hefja má töku Symkevi á hvaða vikudegi sem er.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1306/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Symkevi 50 mg/75 mg töflur
tezacaftor/ivacaftor

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Vertex

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur
Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur
tezacaftor/ivacaftor

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Symkevi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Symkevi
3. Hvernig nota á Symkevi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Symkevi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Symkevi og við hverju það er notað

Symkevi inniheldur tvö virk efni, tezacaftor og ivacaftor. Lyfið hjálpar frumum í lungunum að vinna betur hjá sumum sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Slímseigjusjúkdómur er arfgengur sjúkdómur sem veldur því að lungun og meltingarfærin geta stíflast af þykku, límkenndu slími.

Symkevi verkar á prótein sem nefnist CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), sem er skemmt hjá sumum einstaklingum með slímseigjusjúkdóm (sem hafa stökkbreytingu á CFTR geninu). Ivacaftor eykur verkun próteinsins en tezacaftor eykur magn próteinsins á frumuyfirborðinu. Symkevi er venjulega tekið með öðru lyfi, ivacaftori.

Symkevi tekið ásamt ivacaftori er til langtímameðferðar fyrir sjúklinga 6 ára og eldri sem hafa slímseigjusjúkdóm með áveðnum stökkbreytingum á genum sem leiða til minna magns og/eða virkni CFTR próteinsins.

Symkevi tekið ásamt ivacaftori hjálpar þér að anda með því að bæta lungnastarfsemina. Þú gætir einnig tekið eftir því að þú veikist ekki eins oft og/eða að það er auðveldara að þyngjast.

2. Áður en byrjað er að nota Symkevi

Ekki má nota Symkevi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tezacaftori, ivacaftori eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ræddu við lækinn, án þess að taka töflurnar, ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Ræddu við lækinn ef þú ert með** eða hefur einhvern tíma verið með lifrarsjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn.
- Læknirinn mun láta gera **blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrarstarfsemi**ni áður en meðferð með Symkevi hefst og meðan á henni stendur, sérstaklega ef blóðrannsóknir hafa áður sýnt hækkuð gildi lifrarensíma. Hækkuð gildi lifrarensíma í blóði hafa komið fram hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem fá meðferð með Symkevi.
- Lifrarskemmdir og versnun á lifrarstarfsemi hefur sést hjá sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma sem fengu aðra lyfjagjöf sem hefur mótandi áhrif á *CFTR*. Versnun á lifrarstarfsemi getur verið alvarleg og ígræðsla gæti reynst nauðsynleg.

Láttu lækinn vita án tafar ef þú ert með einhver einkenni um lifrarsjúkdóm. Þau eru talin upp í kafla 4.

- **Læknirinn framkvæmir ef til vill augnskoðanir** áður en meðferð með Symkevi hefst og meðan á henni stendur. Ský á augasteini (drer) án nokkurra áhrifa á sjón hefur komið fyrir hjá sumum börnum og unglíngum sem fengu þessa meðferð.
- **Ræddu við lækinn ef þú ert með** eða ef þú hefur einhvern tíma verið með nýrnasjúkdóm.
- **Ræddu við lækinn** áður en þú byrjar á meðferðinni ef þú hefur fengið **liffæraígræðslu**.

Börn yngri en 6 ára

Symkevi má ekki gefa börnum yngri en 6 ára. Ekki er þekkt hvort Symkevi er öruggt eða hefur verkun hjá börnum yngri en 6 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Symkevi

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á það hvernig Symkevi virkar eða geta aukið líkurnar á aukaverkunum. Sérstaklega skaltu láta lækinn vita ef þú tekur einhver af lyfjunum sem talin eru upp hér fyrir neðan. Læknirinn gæti breytt skammti einhvers lyfs ef þú ert að taka einhver þessara lyfja.

- **Sveppasýkingalyf** (notuð til meðferðar við sveppasýkingum). Það eru m.a. ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól, vorikónazól og flúkónazól.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. telitrómýcin, claritrómýcin, erýtrómýcin, rífampicín og rífabútín.
- **Krampastillandi lyf** (notuð til meðferðar við flogaveiki og flogakrömpum eða flogum). Þetta eru m.a. fenóbarbítal, karbamasepín og fenýtóin.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir liffæraígræðslu). Það eru m.a. cíklósporín, takrólímus, sírólímus og everólímus.
- **Hjartaglúkósíð** (notuð til meðferðar við tilteknum hjartasjúkdómum). Það er m.a. dígoxín.
- **Segavarnarlyf** (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa). Það er m.a. warfarín.
- **Lyf við sykursýki**. Það eru m.a. glimepíríð og glipízíð.

Notkun Symkevi með mat og drykk

Forðast skal mat og drykk sem inniheldur greipaldin meðan á meðferð stendur þar sem þessir ávextir geta aukið við aukaverkanir Symkevi með því að auka magn Symkevi í líkamanum.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- **Meðganga:** Það gæti verið betra að forðast að nota þetta lyf á meðgöngu. Læknirinn getur aðstoðað þig við að ákveða hvað sé best fyrir þig og barnið.
- **Brjóstagjöf:** Ekki er þekkt hvort tezacaftor eða ivacaftor skiljast út í brjóstamjólki. Læknirinn mun íhuga ávinning af brjóstagjöfinni fyrir barnið og ávinning af meðferðinni fyrir þig til að hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstagjöf eða hætta á meðferðinni.

Akstur og notkun véla

Symkevi getur valdið sundli. Ef þú finnur fyrir sundli áttu ekki að aka, hjóla eða nota vélar nema þú finnur ekki fyrir þessum áhrifum.

Symkevi inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Symkevi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Það eru mismunandi styrkleikar af Symkevi fyrir mismunandi aldurshópa. Gakktu úr skugga um að þú hafir fengið réttan skammt (að neðan).

Symkevi er venjulega tekið með ivacaftori.

Aldur	Morgun (1 tafla)	Kvöld (1 tafla)
6 til <12 ára sem eru <30 kg að þyngd	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 til <12 ára sem eru ≥30 kg að þyngd	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 ára og eldri	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Taktu töflurnar með um það bil 12 klukkustunda millibili.

Taktu bæði Symkevi og ivacaftor töflurnar með fituríkum mat. Máltíðir og millibitar sem innihalda fitu eru meðal annars matur sem er eldaður með smjöri eða olíu og matur sem inniheldur egg. Annar fituríkur matur er:

- Ostur, nýmjólk, mjólkurvörur úr nýmjólk, jógúrt, súkkulaði
- Kjöt, feitur fiskur
- Avókadó, kjúklingabaunamauk (hummus), vörur úr soja (tófú)
- Hnetur, orkustangir eða drykkir sem innihalda fitu.

Töflurnar eru til inntöku.

Kyngdu töflunni í heilu lagi. Ekki tyggja, mylja eða brjóta töfluna áður en þú kyngir henni.

Þú verður að halda áfram að nota öll önnur lyf sem þú notar, nema læknirinn segi þér að hætta notkun þeirra.

Ef þú ert með lifrarsjúkdóm, annaðhvort miðlungsmikinn eða mjög mikinn gæti læknirinn þurft að minnka skammtinn af töflunum vegna þess að lifrin mun ekki vinna jafn hratt úr lyfinu og venjulega.

Ef tekinn er stærri skammtur af Symkevi en mælt er fyrir um

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing til að fá ráðgjöf. Ef mögulegt er skaltu taka lyfið og þennan fylgiseðil með þér. Þú gætir fengið aukaverkanir, þ.á m. þær sem nefndar eru í kafla 4 hér fyrir neðan.

Ef gleymist að taka Symkevi

- Ef þú gleymir að taka annað hvort Symkevi að morgni eða ivacaftor töflu að kvöldi og þú manst eftir því **innan 6 klst.** frá þeim tíma sem þú tekur lyfið venjulega, taktu þá gleymdu töfluna strax.
- Ef **meira en 6 klst.** eru liðnar áttu ekki að taka gleymdu töfluna. Þá áttu að bíða og taka næstu töflu á venjulegum tíma.
- **Taktu ekki 2** töflur til að bæta upp gleymdan skammt.

Ef hætt er að nota Symkevi

Læknirinn segir þér hve lengi þú þarft að halda áfram að nota Symkevi. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega. Ekki gera breytingar á því nema læknirinn ráðleggi þér það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hugsanleg einkenni lifrarsjúkdóms

Hækkuð gildi lifrarendíma í blóði eru mjög algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarsjúkdóms:

- Verkur eða óþægindi hægra megin í efri hluta kviðar
- Gulnun húðar eða hvítunnar í augunum
- Lystarleysi
- Ógleði eða uppköst
- Dökkt þvag

Láttu lækinn vita án tafar ef þú ert með einhver af þessum einkennum.

Aukaverkanir sem hafa komið fram með Symkevi:

Mjög algengar

(geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Höfuðverkur
- Almenn kvef

Algengar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Nefstífla (skútabólga)
- Sundl

Aukaverkanir sem hafa komið fram með ivacaftori:

Mjög algengar

- Sýking í efri öndunarferum (almennt kvef), þ.m.t. hálssærindi og nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl

- Verkur í maga (kvið)
- Niðurgangur
- Aukin lifrarensím í blóði
- Útbrot
- Breytingar á tegundum baktería í slími

Algengar

- Nefrennsli
- Eyrnaverkur, óþægindi í eyrum
- Eyrnasuð
- Roði inni í eyra
- Truflun á starfsemi innra eyra (sundl eða eins og allt hringsnúist)
- Skútabólga
- Roði í koki
- Fyrirferð í brjósti

Sjaldgæfar

(geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Eyrnastífla
- Bólgumyndun í brjóstum
- Brjóstastækkun hjá körlum
- Breytingar á geirvörtu eða verkur

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Aukaverkanir hjá börnum og unglíngum eru svipaðar og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Symkevi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Symkevi inniheldur

Virku innihaldsefnin eru tezacaftor og ivacaftor.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg af tezacaftori og 75 mg af ivacaftori.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: Hýprómellósaasetat súkkínat, natríumlárýlsúlfat (E487), hýprómellósi 2910 (E464), örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríumkroskarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E470b).
- Filmuhúð: Hýprómellósi 2910 (E464), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b).

Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tezacaftori og 150 mg af ivacaftori.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: Hýprómellósaasetat súkkínat, natríumlárýlsúlfat (E487), hýprómellósi (E464), örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríumkroskarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E470b).
- Filmuhúð: Hýprómellósi 2910 (E464), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Symkevi og pakkningastærðir

Symkevi 50 mg/75 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, sporöskjulaga töflur með „V50“ stimpluðu á aðra hliðina en sléttar á hinni hliðinni.

Symkevi 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga töflur með „V100“ stimpluðu á aðra hliðina en sléttar á hinni hliðinni.

Symkevi er fáanlegt í eftirfarandi pakkningastærðum:

Pakkningastærð með 28 töflum (4 þynnuspjöld, hvert með 7 töflum).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tezacaftor/ivacaftor eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Tilkynningar hafa borist um mjög alvarleg tilvik lifrabilunar, ígræðslu og dauða hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (CF) og langt genginn lifrarsjúkdóm á meðan þeir fengu CFTR miðlana ELX/TEZ/IVA (ásamt IVA) og LUM/IVA. Í ljósi þess hve umrædd tilvik eru alvarleg, er talið að þrátt fyrir skort á sértækum gögnum um TEZ/IVA þurfi þessar upplýsingar að endurspeglast í lyfjaupplýsingunum fyrir Symkevi til að vekja athygli á hugsanlegri versnun lifrarstarfsemi, þannig að hægt sé að fylgjast með sjúklingum og grípa tímanlega til aðgerða til að lágmarka hættu á alvarlegri útkomu.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tezacaftor/ivacaftor telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur tezacaftor/ivacaftor, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.