

**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 100 mg/150 mg filmuhúðaðar töflur.

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð 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)

Gul, hylkislaga 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, 150 mg töflum, fyrir sjúklinga með slímseigjusjúkdóm (cystic fibrosis) 12 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 slímseigjusjúkdóms 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

*Fullorðnir og unglingar 12 ára og eldri*

*Í samsettri meðferð með 150 mg töflum af ivacaftori*

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Symkevi (tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg) að morgni og ein tafla af ivacaftori 150 mg að kvöldi, með um það bil 12 klukkustunda millibili, með mat sem inniheldur fitu (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 eða erytrómýcíni), skal aðlaga skammtinn samkvæmt töflu 1 (sjá kafla 4.4 og 4.5).

<b>Tafla 1: Ráðlagðir skammtar samhliða notkun miðlungsöflugra CYP3A hemla</b>				
	<b>Dagur 1</b>	<b>Dagur 2</b>	<b>Dagur 3</b>	<b>Dagur 4*</b>
<b>Morgunskammtur</b>				
Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tafla	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg tafla	-	✓	-	✓
<b>Kvöldskammtur</b>				
Ivacaftor 150 mg tafla	-	-	-	-
*Haldið áfram að gefa til skiptis tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg töflu annan daginn og ivacaftor 150 mg töflu hinn daginn.				

Þegar þau eru gefin samhliða öflugum CYP3A hemlum (t.d. ketókónazóli, ítrakónazóli, posakónazóli, vorikónazóli, telitrómýcíni eða klaritrómýcíni), skal aðlaga skammtinn í eina Symkevi töflu tvisvar í viku, sem taka skal með 3 til 4 daga millibili. Ekki á að taka kvöldskammt af ivacaftori (sjá kafla 4.4 og 4.5).

### Sérstakir hópar

#### Aldraðir

Öryggi, verkun og lyfjahvörf Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori 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 nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Skert lifr starfsemi

Sjá skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifr starfsemi í töflu 2. Engin reynsla er af notkun Symkevi hjá sjúklingum með verulega skerta lifr starfsemi (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).

<b>Tafla 2: Ráðlagðir skammtar fyrir sjúklinga með skerta lifr starfsemi</b>			
	<b>Vægt skert (Child-Pugh flokkur A)</b>	<b>Miðlungsmikið skert (Child-Pugh flokkur B)</b>	<b>Verulega skert (Child-Pugh flokkur C)</b>
<b>Að morgni</b>	Engin skammtaáðlögun	Ein tafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring	Upphafsskammtur: Ein tafla af tezacaftori 100 mg/ivacaftori 150 mg einu sinni á sólarhring. Aðlaga skal tímabil á milli skammta að klínískri svörun og þoli.
<b>Að kvöldi</b>	Engin skammtaáðlögun	Enginn ivacaftor 150 mg skammtur	Enginn ivacaftor 150 mg skammtur

### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Symkevi hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir (sjá kafla 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.

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

Forðast skal mat sem inniheldur greipaldin eða Seville appelsínur (beiskjuappelsínur) 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 í samsettri meðferð með ivacaftori 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.

#### Áhrif á lifrarpróf

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. Mælt er með því að meta transamínasa (ALAT eða ASAT) 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 transamínasahækkunar skal íhuga tíðara eftirlit. Ef verulegar hækkunar 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 náíð eftirlit með niðurstöðum blóðrannsóknna þar til óeðlileg gildi ganga til baka. Eftir að transamínasahækkunar 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 Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori 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 cíklósporín 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 verunar Symkevi og ivacaftors. Því er samhliða gjöf 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 1 í kafla 4.2).

## 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 með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og einnig börnum á ivacaftor einlyfjameðferð. 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).

## Natríum

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. Samhliða gjöf 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 samhliða gjöf öflugra CYP3A-virkja.

Dæmi um öfluga CYP3A-virkja eru m.a.:

- rifampicín, rífabútín, 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 1 í kafla 4.2).

Dæmi um öfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- ketókónazól, ítrakónazól, posakónazól og vorikónazól
- telitrómýcín og claritrómýcín.

Lífeðlisfræðileg lyfjahvarfálíkön bentu til þess að gjöf samhliða flúkónazóli, sem er miðlungsöflugur CYP3A-hemill geti aukið útsetningu (AUC) fyrir tezacaftori um það bil 2-falt. Samhliða gjöf flúkónazóls hækkaði AUC-gildi ivacaftors 3-falt. Aðlaga skal skammta Symkevi og ivacaftors þegar þau eru gefin samhliða miðlungsöflugum CYP3A-hemlum (sjá töflu 1 í kafla 4.2).

Dæmi um miðlungsöfluga CYP3A-hemla eru m.a.:

- flúkónazól
- erytrómýcín.

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 eða Seville appelsínur (beiskjuappelsínur) 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 útlæðisflutningspróteinin 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 samhliða gjöf 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.

Symkevi getur hamlað OATP1B1 og aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru hvarfefni OATP1B1. Gæta skal varúðar við notkun samhliða hvarfefnum OATP1B1.

#### *Cíprófloxasín*

Samhliða gjöf cíprófloxasíns hafði ekki áhrif á útsetninguna fyrir ivacaftori eða tezacaftori. Ekki er þörf á aðlögun skammta þegar Symkevi er gefið samhliða cíprófloxasíni.

#### 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 cíklósporín, everolímus, sirolímus og takrolímus 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.

#### 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. Dýrannsóknir 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 lyfjahvörf og eiturefnafræði 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 fyrr 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 samanlögðum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru höfuðverkur (14% samanborið við 11% á lyfleysu) og nefkoksbólga (12% samanborið við 10% á lyfleysu).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir hjá sjúklingum á aldrinum 12 ára og eldri sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, samkvæmt samanlögðum niðurstöðum úr þremur tvíblindum, 3. stigs klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Tafla 4 sýnir aukaverkanir sem komu fyrir í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum á ivacaftor einlyfjameðferð. 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 fyrirliggjandi gögnum).

<b>Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum á meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori</b>		
<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkun</b>	<b>Tíðni</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Nefkoksbólga	Mjög algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Sundl	Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Skútabólga	Algengar
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar

<b>Tafla 4: Aukaverkanir hjá sjúklingum á ivacaftor einlyfjameðferð</b>		
<b>MedDRA flokkun eftir líffærum</b>	<b>Aukaverkun</b>	<b>Tíðni</b>
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarfæra, nefkoksbólga	Mjög algengar
	Nefslímhúðarbólga	Algengar
Taugakerfi	Höfuðverkur, sundl	Mjög algengar
Eyru og völundarhús	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
Lifur og gall	Transamínasahækkunar	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

Upplýsingar um öryggi sem fengnar eru með bráðabirgðagreiningu á öryggi hjá 867 sjúklingum í framlengdri rannsókn (rannsókn 3) á langtímaöryggi og verkun, þ.m.t. 326 sjúklingum sem höfðu fengið  $\geq 48$  vikur samanlagt af meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, voru í samræmi við upplýsingar um öryggi úr 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

##### *Transamínasahækkunar*

Meðan á 3. stigs samanburðarrannsóknunum með lyfleysu 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 í samsettri meðferð með ivacaftori og sjúklingum sem fengu lyfleysu; 0,2%, 1,0% og 3,4% hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori, 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 í samsettri meðferð með ivacaftori fengu transamínasahækkunar  $>3$ -föld eðlileg efri mörk í tengslum við hækkun á heildarbilirúbíni  $>2$ -föld eðlileg efri mörk.

#### Börn

Almennt er samræmi á milli öryggisupplýsinga hjá unglíngum og fullorðnum sjúklingum.

#### 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 FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>) 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 Ofskömmtun

Engin áhætta af völdum ofskömmtunar af Symkevi er þekkt og ekkert sértækt mót efni er til við ofskömmtun. Meðferð við ofskömmtun 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 yfirborði frumuhimunnar, sem leiðir til aukins flutnings klóríðs *in vitro*.

Ivacaftor er CFTR hvati (potentiator) sem eykur líkurnar á að CFTR opni göng (gating) á yfirborði frumunnar til þess að auka klóríðflutning. Til þess að verkun ivacaftors eigi sér stað þarf CFTR prótein að vera til staðar á yfirborði frumunnar. Ivacaftor getur aukið það magn CFTR próteins sem tezacaftor flytur að yfirborði frumunnar, 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 yfirborði frumunnar 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) sjúklunga með slímseigjusjúkdóm 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 1 (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 2 (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  $P < 0,0001^*$ ).

\*Nafngildi p-gildis, byggt á stigskiptri prófunaraðferð.

##### *Mat á hjartalínuriti*

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

#### Klínísk verkun

Sýnt var fram á verkun Symkevi í samsettri meðferð með 150 mg töflu af ivacaftori hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm í tveimur 3. stigs, tvíblindum, samanburðarrannsóknum (rannsókn 1 og rannsókn 2) og einni 3. stigs opinni framhaldsrannsókn (rannsókn 3).

Rannsókn 1 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 fráblásturs (ppFEV<sub>1</sub>), þegar skimun fór fram, á bilinu 40 til 90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 60,0% (á bilinu: 27,8% til 96,2%).

Rannsókn 2 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 ppFEV<sub>1</sub> þegar skimun fór fram á bilinu 40 til 90%. Að meðaltali var upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub> 62,3% (á bilinu: 34,6% til 93,5%).

Sjúklingar í rannsóknum 1 og 2 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 3). 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  $\geq 3$ -föld eðlileg efri mörk eða heildarbilirúbín  $\geq 2$ -föld eðlileg efri mörk) eða ASAT eða ALAT  $\geq 5$ -föld eðlileg efri mörk, voru útilokaðir frá báðum rannsóknunum.

#### **Rannsókn hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru arfhreinir m.t.t. F508del stökkbreytingarinnar á CFTR geninu (rannsókn 1)**

Í rannsókn 1 leiddi samsett meðferð með Symkevi og ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> (tafla 5). Munurinn á milli meðferðar með Symkevi (í samsettri meðferð með ivacaftori) og lyfleysu, fyrir aðalendapunktinn sem var heildarbreyting að meðaltali (95% CI) á ppFEV<sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku, var 4,0 prósentustig (95% CI: 3,1; 4,8;  $P < 0,0001$ ). Meðalaukning á ppFEV<sub>1</sub> kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 24 vikna meðferðartímenn. Aukning á ppFEV<sub>1</sub> átti sér stað óháð aldri, kyni, upphafsgildi ppFEV<sub>1</sub>, bólfestu *Pseudomonas*, samhliða notkun hefðbundinna lyfja við slímseigjusjúkdómi sem og landfræðilegu svæði. Sjá samantekt á aðalniðurstöðum og helstu aukaniðurstöðum í töflu 6.

<b>Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 1)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N=256</b>	<b>Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=248</b>
<b>Aðalniðurstöður</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Upphafsgildi	n/N	256/256	247/248
	Meðaltal (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Heildarbreyting að meðaltali frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)**	n/N	256/256	245/248
	Breyting innan hóps LS meðaltal (95% CI)	-0,6 (-1,3; 0,0)	3,4 (2,7; 4,0)
	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI)	4,0 (3,1; 4,8)	
	P-gildi	$P < 0,0001^*$	

<b>Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 1)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N=256</b>	<b>Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=248</b>
<b>Helstu aukaniðurstöður</b>			
ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> frá upphafi til og með 24. viku (prósentustig)**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) <i>P</i> -gildi	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> <0,0001*	
Versnanir sjúkdóms í lungum	Fjöldi einstaklinga með tilvik (n)/N Fjöldi tilvika (áætluð tíðni tilvika á ári <sup>†</sup> )	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) <i>P</i> -gildi	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =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 <sup>2</sup> )**	Mismunur á milli meðferða LS meðaltal (95% CI) <i>P</i> -gildi	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127#	

<b>Tafla 5: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 1)</b>			
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N=256</b>	<b>Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=248</b>
CFQ-R öndunarfæragildi 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 $P < 0,0001^{\pm}$	
<p>ppFEV<sub>1</sub>: prósentuhlutfall af áætluðum einnar sekúndu fráblæstri (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); SD: staðalfrávik (standard deviation); LS meðaltal: meðaltal minnstu kvaðrata (least squares mean); CI: öryggismörk (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).</p> <p>** Líkan með blönduðum áhrifum (mixed effects model) fyrir endurtekna mælingar þar sem meðferð, heimsókn, samskipti í meðferðarheimsóknum (treatment-by-visit interaction), kyn, aldurshópur (&lt;18, &gt;=18 ára) við skimun, upphafsgildi og upphafsgildi fyrir samskipti í meðferðarheimsóknum eru bundin áhrif (fixed effect).</p> <p>*Sýnir tölfræðilega marktækni staðfesta með stigskiptri prófunaraðferð.</p> <p>†Áætluð tíðni tilvika á ári reiknuð út frá 48 vikum á ári.</p> <p>#P-gildi ekki tölfræðilega marktækt.</p> <p>±Nafngildi p-gildis, byggt á stigskiptri prófunaraðferð.</p>			

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/m<sup>2</sup>, lyfleysa: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Munurinn á milli meðferða sem var 0,06 kg/m<sup>2</sup> 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 öndunarfæragildi (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 hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. F508del stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni (rannsókn 2)**  
Hjá þeim 244 sjúklingunum sem teknir voru inn í rannsókn 2 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 2 leiddi samsett meðferð með Symkevi og ivacaftori til tölfræðilega marktækrar aukningar á ppFEV<sub>1</sub> (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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> kom fram við fyrsta matið á 15. degi og hélst út 8 vikna meðferðartímum. Aukning á ppFEV<sub>1</sub> 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.

<b>Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 2)</b>				
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N=161</b>	<b>Ivacaftor N=156</b>	<b>Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=161</b>
ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 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)

<b>Tafla 6: Aðalniðurstöður og helstu aukaniðurstöður greiningar á verkun, niðurstöður heildargreiningar (full analysis set) (rannsókn 2)</b>				
<b>Greining</b>	<b>Tölfræði</b>	<b>Lyfleysa N=161</b>	<b>Ivacaftor N=156</b>	<b>Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori N=161</b>
CFQ-R öndunarfærugildi 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 öndunarfærugildi frá upphafi rannsóknar til meðaltals 4. viku og 8. viku (stig)**	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir lyfleysu (95% CI) P-gildi	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) P<0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) P<0,0001*
	Mismunur á milli meðferða samanborið við LS meðaltal fyrir IVA (95% CI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
<p>ppFEV<sub>1</sub>: prósentuhlutfall af áætluðum einnar sekúndu fráblæstri (percent predicted forced expiratory volume in 1 second); SD: staðalfrávik (standard deviation); LS meðaltal: meðaltal minnstu kvaðrata (least squares mean); CI: öryggismörk (confidence interval); NA: á ekki við (not applicable); IVA: ivacaftor; CFQ-R: spurningarlisti sem er sértækur fyrir mælingar á heilsutengdum lífsgæðum hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised).</p> <p>**Línulegt líkan með blönduðum áhrifum (linear mixed effects model) þar sem meðferð, tímabil og ppFEV<sub>1</sub> 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 (ppFEV<sub>1</sub> <40)**

Í rannsókn 1 og rannsókn 2 voru 39 sjúklingar sem fengu meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori sem höfðu ppFEV<sub>1</sub> <40. Í rannsókn 1 voru 23 sjúklingar með ppFEV<sub>1</sub> <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 ppFEV<sub>1</sub> til og með 24. viku í þessum undirhópi var 3,5 prósentustig (95% CI: 1,0; 6,1). Í rannsókn 2 voru 16 sjúklingar með ppFEV<sub>1</sub> <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 ppFEV<sub>1</sub> 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).

### **Framlengingarrannsókn á langtímaöryggi og verkun (rannsókn 3)**

Áframhaldandi, 3. stigs, opin, fjölsetra, 96-vikna framlengingarrannsókn til þess að meta öryggi og verkun langtímameðferðar með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori stendur nú yfir hjá sjúklingum úr rannsóknnum 1 (n=459) og 2 (n=226). **Bráðabirgðagreining** var gerð til og með 24. viku fyrir sjúklinga úr rannsókn 1 og 16. viku fyrir sjúklinga úr rannsókn 2. Vegna þess að verkun var aukamarkmið í rannsókn 3 var engin aðlögun gerð vegna margfeldni (multiplicity adjustment).

Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu bæði í rannsókn 1 og rannsókn 2 varð aukning á ppFEV<sub>1</sub> þegar þeir fengu meðferð með Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 3 [rannsókn 1: breyting innan hóps = 4,2 (0,5) prósentustig, rannsókn 2: breyting innan hóps = 4,9 (0,6) prósentustig]. Hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 1 og rannsókn 2 og

héldu meðferðinni áfram hélst aukningin á ppFEV<sub>1</sub> í 48 vikur í rannsókn 1 (24. vika í rannsókn 3) og í 24 vikur í rannsókn 2 (16. vika í rannsókn 3).

Svipuð leitni kom fram fyrir CFQ-R öndunarfæragildi, tíðni versnunar 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***

Heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> 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 1. Hjá sjúklingum sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 1 og héldu meðferðinni áfram hélst aukningin á ppFEV<sub>1</sub> í 48 vikur [breyting innan hóps = -0,8 (0,8) prósentustig frá upphafi rannsóknar 3]. Sjúklingar sem áður fengu meðferð með lyfleysu og fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 3 sýndu aukningu sem nam 5,3 (0,7) prósentustigum.

Heildarbreyting frá upphafi á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul var að meðaltali -0,01 (0,05) kg/m<sup>2</sup> í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori og 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> í lyfleysuhópnum í rannsókn 1. Í rannsókn 3 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 0,10 (0,05) kg/m<sup>2</sup>.

#### ***Sjúklingar á unglingsaldri með slímseigjusjúkdóm sem voru arfblendnir m.t.t. F508del stökkbreytingarinnar og annarrar stökkbreytingar í tengslum við CFTR afgangsvirkni***

Heildarbreyting að meðaltali á ppFEV<sub>1</sub> 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 2. Sjúklingar sem fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 2 og héldu meðferðinni áfram hélst aukningin á ppFEV<sub>1</sub> í 24 vikur [breyting innan hóps = 0,7 (1,5) prósentustig frá upphafi rannsóknar 3]. Sjúklingar sem áður fengu meðferð með ivacaftori og lyfleysu og fengu Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori í rannsókn 3 sýndu aukningu sem nam 1,6 (1,6) prósentustigum og 7,2 (1,2) prósentustigum, talið upp í sömu röð.

Heildarbreyting frá upphafi á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul var að meðaltali 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> í ivacaftor hópnum og 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> í lyfleysuhópnum í rannsókn 2. Í rannsókn 3 hélst breytingin á z-gildi fyrir líkamsþyngdarstuðul í hópnum sem fékk Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori.

### Börn yngri en 12 ára

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknnum á Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hjá börnum yngri en 12 ára við slímseigjusjúkdómi, eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendinguna. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Lyfjahvörf tezacaftors og ivacaftors eru svipuð hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfbodaliðum og sjúklingum með slímseigjusjúkdóm. Eftir að sjúklingum með slímseigjusjúkdóm er skammtað tezacaftor einu sinni á sólarhring og ivacaftor tvisvar á sólarhring, nær plasmabéttni 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 7.

<b>Tafla 7: Meðaltal (staðalfrávik) lyfjahvarfabreyta tezacaftors og ivacaftors við jafnvægi hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm</b>				
	<b>Lyf</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (klst.)</b>	<b>AUC<sub>0-24klst.</sub> eða AUC<sub>0-12klst.</sub> (µg·klst./ml)*</b>
<b>Tezacaftor 100 mg einu sinni á sólarhring/ivacaftor 150 mg á 12 klst. fresti</b>	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC <sub>0-24klst.</sub> fyrir tezacaftor og AUC <sub>0-12klst.</sub> fyrir ivacaftor				

### Frásog

Tezacaftor frásogaðist með miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþéttni (t<sub>max</sub>) um það bil 4 klst. (2 til 6 klst.) eftir stakan skammt hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru ekki fastandi. Miðgildi (bil) t<sub>max</sub> 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 mat sem inniheldur fitu 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 mat sem inniheldur fitu; því skal gefa Symkevi og ivacaftor með mat sem inniheldur fitu.

### 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 (±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 umbrotnar mikið hjá mönnum. *In vitro* niðurstöður benda til þess að tezacaftor umbrotni aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP3A5. Eftir að heilbrigðir karlkyns einstaklingar tóku inn stakan 100 mg skammt af <sup>14</sup>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 og M1-TEZ, og M5-TEZ er ekki talið vera lyfjafræðilega virkt. Annað minniháttar umbrotsefni í blóði, M3-TEZ myndast við beina glúkúróníðtengingu tezacaftors.

Ivacaftor umbrotnar líka mikið hjá mönnum. *In vitro* og *in vivo* niðurstöður sýna að ivacaftor umbrotnar 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 mögulega minnkaðrar virkni CYP3A4 hjá sjúklingum sem bera CYP3A4\*22 afbrigðið á útsetningu fyrir tezacaftori og ivacaftori eru ekki þekkt.

### 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 (±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  $^{14}\text{C}$ -tezacaftors, útskildist mestur hluti skammtsins (72%) með hægðum (óbreyttur eða sem umbrotsefnið M2-TEZ) og um 14% komu fram 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 endurtekinnna 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

Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori hefur hvorki verið rannsakað hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun  $\leq 30$  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 147 sjúklingum á meðferð með tezacaftori eða tezacaftori í samsettri meðferð með ivacaftori í klínískum 2/3. stigs rannsóknum að vægt skert nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði, áætlaður með breytingu á mataræði skv. aðferð fyrir nýrnasjúkdóm, 60 til  $\leq 89$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) hafði ekki marktæk áhrif á úthreinsun tezacaftors. Ekki er mælt með skammtaáætlun 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

Eins og fram kemur í töflu 8 eru lyfjahvarfabreytur tezacaftors og ivacaftors hjá unglíngum (12 til 17 ára) sambærilegar við lyfjahvarfabreytur hjá fullorðnum þegar lyfin eru gefin í samsettri meðferð. Lyfjahlvörð tezacaftors/ivacaftors hjá börnum yngri en 12 ára hafa ekki verið rannsökuð.

<b>Tafla 8. Meðalútsetning (staðalfrávik) fyrir tezacaftori og ivacaftori eftir aldurshópi</b>			
<b>Aldurs- hópur</b>	<b>Skammtur</b>	<b>Tezacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC<sub>τ,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>	<b>Ivacaftor meðaltal (staðalfrávik) AUC<sub>τ,ss</sub> (µg·klst./ml)</b>
Unglingar	TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/IVA 150 mg á 12 klst. fresti	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Fullorðnir	TEZ 100 mg einu sinni á sólarhring/IVA 150 mg á 12 klst. fresti	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Tezacaftor

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

Ivacaftor tengdist vægri minnkun á þyngd sáðblaðra, lækkunum 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 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 varð lækkun á mælikvörðum fyrir lífslíkur og mjólkurmyndun af völdum ivacaftors sem og minnkun á þyngd unga. Mörkin um engin merkjanleg áhrif (NOAEL) fyrir lífvænleika og vöxt unga sýndu 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 kanínum.

Drer kom fram hjá ungum rottum sem fengu skammta af ivacaftori sem var 0,25-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn á grundvelli altækra 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 rottanna sem fengu meðferð með ivacaftori frá 7. degi til 17. dags meðgöngu, ekki hjá 7 vikna gömlum rottuungum sem voru útsettir fyrir ivacaftori í gegnum 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 samhliða gjöf tezacaftors og ivacaftors til þess að meta hugsanlegar samlegðar og/eða samverkandi eiturverkanir sýndu ekki neinar óvæntar eiturverkanir eða milliverkanir.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

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

#### Filmuhúð

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

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

30 mánuðir.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnur úr PCTFE (pólýklórpríflúoretýlen)/PVC (pólývínýlklóríð), pappírshlið með álþynnulokun.

Pakkingastærð 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1306/001

**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 Ltd  
20 Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
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**

Ávísun 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 lágmarkun 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 filmuhúðaðar töflur  
tezacaftor/ivacaftor

**2. VIRK EFNI**

1 tafla: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

Takið töflurnar með mat sem inniheldur fitu.

Opnið  
Stingið inn flípanum hér fyrir neðan til að loka

Þú mátt byrja að taka 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1306/001

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Symkevi 100 mg, 150 mg

**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 filmuhúðaðar töflur  
tezacaftor/ivacaftor

**2. VIRK EFNI**

1 tafla: 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 mat sem inniheldur fitu.

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

Þú mátt byrja að taka 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/18/1306/001

**13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>**

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. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### 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 frumuhimnunni. Symkevi er venjulega tekið með öðru lyfi, ivacaftori.

Symkevi tekið ásamt ivacaftori er til langtímameðferðar fyrir sjúklinga 12 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 lækninn**, án þess að taka töflurnar, ef þetta á við um þig.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

- **Ræddu við lækinn ef þú ert með lifrарvandanál**, eða hefur einhvern tíma haft þau. Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn þinn.
- Læknirinn mun láta gera **blóðrannsóknir til þess að fylgjast með lifrарstarfsemi**ni áður en meðferð með Symkevi hefst og meðan á henni stendur, sérstaklega ef blóðrannsóknir hafa áður sýnt hækkun gildi lifrарensíma. Hækkun gildi lifrарensíma í blóði hafa komið fram hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm sem fá meðferð með Symkevi.

**Láttu lækinn vita án tafar** ef þú ert með einhver einkenni um lifrарvandanál. 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 unglingum sem fengu þessa meðferð.
- **Ræddu við lækinn ef þú ert með nýrnavandanál**, eða ef þú hefur einhvern tíma haft þau.
- **Ræddu við lækinn** áður en þú byrjar á meðferðinni ef þú hefur fengið **líffæraígræðslu**.

### Börn yngri en 12 ára

Symkevi má ekki gefa börnum yngri en 12 ára. Ekki er þekkt hvort Symkevi er öruggt eða hefur verkun hjá börnum yngri en 12 ára.

### Notkun annarra lyfja samhliða Symkevi

**Látíð 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. ketókonazol, ítrakónazol, posakónazol, vorikónazol og flúkónazol.
- **Sýklalyf** (notuð til meðferðar við bakteríusýkingum). Það eru m.a. telitrómýcin, claritrómýcin, erytrómýcin, rifampicín og rífabútín.
- **Krampastillandi lyf** (notuð til meðferðar við flogaveiki og flogakrömpum eða flogum). Þetta eru m.a. fenóbarbítal, karbamasepín og fenýtóín.
- **Jurtalyf**. Það eru m.a. jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*).
- **Ónæmisbælandi lyf** (notuð eftir líffæraígræðslu). Það eru m.a. cíklósporín, takrólímus, sírólímus og everólímus.
- **Hjartaglykósíð** (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 glipizíð.

### Notkun Symkevi með mat og drykk

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

### Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningum 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.
- **Brjóstgjöf**: Ekki er þekkt hvort tezacaftor eða ivacaftor skilst út í brjóstamjólk. Læknirinn mun íhuga ávinning af brjóstgjöfinni fyrir barnið og ávinning af meðferðinni fyrir þig til að hjálpa þér að ákveða hvort þú eigir að hætta brjóstgjöf eða hætta á meðferðinni.



### **Akstur og notkun véla**

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

### **Mikilvægar upplýsingar um innihaldsefni Symkevi**

**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 lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

#### **Ráðlagður skammtur:**

Symkevi er venjulega tekið með ivacaftori.

- **Að morgni tekurðu eina gula Symkevi töflu.** Hún er stimpluð með „V100“.
- **Að kvöldi tekurðu eina ivacaftor 150 mg töflu.**

Taktu töflurnar með um það bil 12 klukkustunda millibili.

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

**Kyndu 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 lækurinn segi þér að hætta notkun einhverra lyfja.

**Ef þú ert með lifrарvandanál,** annaðhvort miðlungsmikil eða mjög mikil gæti lækurinn 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 læknum 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 að 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**

Lækurinn segir þér hve lengi þú þarft að halda áfram að nota Symkevi. Mikilvægt er að taka lyfið reglulega. Ekki gera breytingar á því nema lækurinn 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 lifrarvandamála**

Hækkuð gildi lifrarendsímna í blóði eru mjög algeng hjá sjúklingum með slímseigjusjúkdóm.

Eftirfarandi einkenni geta bent til lifrarvandamála:

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

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

##### **Aukaverkanir sem hafa komið fyrir af Symkevi í samsettri meðferð með ivacaftori:**

###### **Mjög algengar aukaverkanir**

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

- Höfuðverkur
- Almennt kvef

###### **Algengar aukaverkanir**

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

- Ógleði
- Nefstífla (skútabólga)
- Sundl

##### **Aukaverkanir sem hafa komið fyrir af ivacaftori:**

###### **Mjög algengar aukaverkanir**

- Sýking í efri öndunarfarum (almennt kvef), þ.m.t. hálssærindi og nefstífla
- Höfuðverkur
- Sundl
- Verkur í maga (kvið)
- Niðurgangur
- Aukin lifrarendsím í blóði
- Útbrot
- Breytingar á tegundum baktería í slími

###### **Algengar aukaverkanir**

- 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 aukaverkanir**

(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 lækninn 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 geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir 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 innihaldsefni eru tezacaftor og ivacaftor. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af tezacaftori og 150 mg af ivacaftori.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Hýprómellósaasetat súkkínat, natríumlárylsúlfat (E487), hýprómellósi (E464), örkristallaður sellulósi (E460(i)), natríumkroskarmellósi (E468) og magnesíumsterat (E470b).
  - Filmuhúð: Hýprómellósi (E464), hýdroxýprópýlsellulósi (E463), títantvíoxíð (E171), talkúm (E553b) og gult járnnoxíð (E172).

Sjá mikilvægar upplýsingar um innihald Symkevi í lok kafla 2.

### **Lýsing á útliti Symkevi og pakkningastærðir**

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

Symkevi er fáanlegt í eftirfarandi pakkningastærðum:  
Pakkningastærð með 28 töflum (4 þynuspjöld, hvert með 7 töflum).

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Markaðsleyfishafi:

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