

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 150 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Żółta tabletki w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „V100” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 15,9 mm × 8,5 mm).

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 12 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezbłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T*.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symkevi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji.

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat*

*W schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w dawce 150 mg w postaci tabletek*

Zalecana dawka to jedna tabletki produktu leczniczego Symkevi (zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru) przyjmowana rano oraz jedna tabletki zawierająca 150 mg iwakaftoru przyjmowana wieczorem, po około 12 godzinach, z posiłkiem zawierającym tłuszcze (patrz „Sposób podawania”).

### *Pominięcie dawki*

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę można przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki dowolnej z tabletek.

### *Jednoczesne stosowanie inhibitorów cytochromu CYP3A*

Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru.

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna) dawkę należy dostosować zgodnie z tabelą 1 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

<b>Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A</b>				
	<b>Dzień 1</b>	<b>Dzień 2</b>	<b>Dzień 3</b>	<b>Dzień 4*</b>
<b>Dawka poranna</b>				
Tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru	✓	-	✓	-
Tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru	-	✓	-	✓
<b>Dawka wieczorna</b>				
Tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru	-	-	-	-
*Kontynuować podawanie tabletek zawierających 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru lub tabletek zawierających 150 mg iwakaftoru w naprzemienne dni.				

Podczas jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi, zmniejszając ją do jednej tabletki przyjmowanej dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3–4 dni. Nie należy przyjmować wieczornej dawki iwakaftoru (patrz punkty 4.4 i 4.5).

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz tabela 2. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takich przypadkach należy stosować produkt leczniczy Symkevi w zmniejszonej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.2).

<b>Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</b>			
	<b>Łagodne (klasa A w skali Childa-Pugha)</b>	<b>Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)</b>	<b>Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)</b>
<b>Dawka poranna</b>	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę	Dawka początkowa: jedna tabletką zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę. Odstępy pomiędzy kolejnymi podaniami należy modyfikować w zależności od odpowiedzi klinicznej na produkt leczniczy i tolerancji.
<b>Dawka wieczorna</b>	Nie ma konieczności dostosowania dawki	Nie podawać dawki 150 mg iwakaftoru	Nie podawać dawki 150 mg iwakaftoru

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symkevi u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

#### Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połyknięciem.

Zarówno tabletki produktu leczniczego Symkevi, jak i tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze, takim jak pokarmy zalecane w standardowych wytycznych dotyczących odżywiania (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.5).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i mają drugą mutację genu *CFTR* niewymienioną w punkcie 4.1.

#### Wpływ na wyniki testów czynności wątroby

Przypadki podwyższonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftorem w monoterapii. Ocena aktywności aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej [AlAT] lub aminotransferazy asparaginianowej [AspAT]) jest zalecana u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT  $>5 \times$  GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT  $>3 \times$  GGN przy stężeniu bilirubiny  $>2 \times$  GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkt 4.8).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem — patrz punkt 4.5.

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

##### *Induktory CYP3A*

Ekspozycja na tezakافتor i iwakaftor może być zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

##### *Inhibitory CYP3A*

Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru (patrz punkt 4.5 i tabela 1 w punkcie 4.2).

#### Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmnienienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftorem w monoterapii. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3).

#### Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę tezakافتoru i iwakaftoru

##### *Induktory CYP3A*

Tezakافتor i iwakaftor są substratami CYP3A (iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A). Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a tym samym zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru. Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, istotnie (o 89%) zmniejszało ekspozycję na iwakaftor (pole pod krzywą — ang. *area under the curve*, AUC). Można się również spodziewać, że ekspozycja na tezakافتor będzie istotnie zmniejszać się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A.

Przykłady silnych induktorów CYP3A:

- ryfampicyna, ryfabutylna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

### *Inhibitory CYP3A*

Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, powodowało zwiększenie ekspozycji na tezakaftor (mierzonej na podstawie AUC) o 4 razy i zwiększenie AUC iwakaftoru o 15,6 raza. Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi (patrz tabela 1 w punkcie 4.2).

Przykłady silnych inhibitorów CYP3A:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i worykonazol;
- telitromycyna i klarytromycyna.

Wyniki modelowania farmakokinetycznego opartego na badaniach fizjologicznych sugerowały, że jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, może około dwukrotnie zwiększać ekspozycję na tezakaftor (AUC). Jednoczesne stosowanie flukonazolu spowodowało trzykrotne zwiększenie AUC iwakaftoru. Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru (patrz tabela 1 w punkcie 4.2).

Przykłady umiarkowanych inhibitorów CYP3A:

- flukonazol;
- erytromycyna.

Jednoczesne stosowanie z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor i tezakaftor. Dlatego w trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze (patrz punkt 4.2).

### *Możliwość interakcji skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru z transporterami*

W badaniach *in vitro* wykazano, że tezakaftor jest substratem dla transportera wychwyty OATP1B1 (polipeptyd transportujący aniony organiczne, ang. *organic anion transport polypeptide*) oraz transporterów wypływu glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Tezakaftor nie jest substratem dla OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednocześnie podawanych inhibitorów OATP1B1, P-gp lub BCRP na ekspozycję na tezakaftor ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej. Jednakże ekspozycja na M2-TEZ (metabolit tezakaftoru) może zwiększyć się pod wpływem inhibitorów P-gp. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów P-gp z produktem leczniczym Symkevi.

W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Iwakaftor i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej nie należy się spodziewać, by jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniało ekspozycję na iwakaftor i M1-IVA ani by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Produkt leczniczy Symkevi może hamować transporter OATP1B1 i zwiększać ekspozycję na produkty lecznicze będące jego substratami. Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania z substratami OATP1B1.

### *Cyprofloksacyna*

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny nie wpływało na ekspozycję na iwakaftor lub tezakaftor. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Symkevi podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną.

### Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływają tezakaftor i iwakaftor

#### *Substraty CYP2C9*

Iwakaftor może hamować CYP2C9, dlatego w czasie jednoczesnego stosowania warfaryny z produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się monitorowanie wartości

międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, których ekspozycja może się zwiększyć, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

#### *CYP3A, digoksyna i inne substraty P-gp*

##### *Substraty CYP3A*

Jednoczesne stosowanie midazolamu (doustne), wrażliwego substratu CYP3A, nie wpływało na ekspozycję na midazolam. Nie jest konieczne dostosowanie dawki substratów CYP3A w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem.

##### *Digoksyna i inne substraty P-gp*

Jednoczesne podawanie z digoksyną, wrażliwym substratem P-gp, zwiększało ekspozycję na digoksynę o 1,3 raza. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez iwakaftor. Podawanie produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych. W czasie jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innymi substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus, należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem razem z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen/progesteron. Wykazano, że skojarzenie to nie wywiera istotnego wpływu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie należy się spodziewać, by produkt leczniczy Symkevi i iwakaftor wpływały na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania tezakaftoru lub iwakaftoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leczenia w okresie ciąży.

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tezakaftor, iwakaftor lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tezakaftoru i iwakaftoru do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leczenia, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

##### *Tezakaftor*

Brak danych dotyczących wpływu tezakaftoru na płodność u ludzi. Tezakaftor w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę nie wpływał na wskaźniki płodności ani zdolności reprodukcyjnych samców i samic szczura.

##### *Iwakaftor*

Brak danych dotyczących wpływu iwakaftoru na płodność u ludzi. Iwakaftor wpływał na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zawrotów głowy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftor w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, określonymi na podstawie zbiorczych danych z kontrolowanych placebo badań III fazy, były ból głowy (14% w porównaniu z 11% w przypadku placebo) oraz zapalenie nosa i gardła (12% w porównaniu z 10% w przypadku placebo).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 zestawiono działania niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, które określono na podstawie danych zebranych z trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych III fazy prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. W tabeli 4 przedstawiono działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	bardzo często
	Zawroty głowy	często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedrożność zatok	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	często



<b>Tabela 4. Działania niepożądane u pacjentów leczonych iwakaftorem w monoterapii</b>		
<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok, zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z cząstkowej analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej u 867 pacjentów w badaniu z powtórным udziałem badanych dotyczącym długookresowego bezpieczeństwa i skuteczności (badaniu 3), w tym 326 pacjentów, którzy byli leczeni produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem łącznie przez  $\geq 48$  tygodni, były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w kontrolowanych placebo badaniach III fazy.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

##### *Zwiększona aktywność aminotransferaz*

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy (trwających do 24 tygodni) częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT)  $> 8$ ,  $> 5$  lub  $> 3 \times$  GGN były podobne u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i u pacjentów otrzymujących placebo i wynosiła odpowiednio 0,2%, 1,0% oraz 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,4%, 1,0% i 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i dwóch pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U żadnego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz  $> 3 \times$  GGN związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej  $> 2 \times$  GGN.

#### Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u młodzieży i u dorosłych pacjentów.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, w tym w odniesieniu do objawów ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności i nieprawidłowości oddychania), był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, płci oraz początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV<sub>1</sub>).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie są znane zagrożenia związane z przedawkowaniem produktu leczniczego Symkevi i nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX31

#### Mechanizm działania

Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. *first membrane spanning domain*, MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR (w tym F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach *in vitro*.

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki. Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakaftorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii. Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego w badaniach *in vitro* (ang. *human bronchial epithelial cells*, HBE) pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*. Dokładne mechanizmy, dzięki którym tezakaftor usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, są nieznane.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu 1 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. włącznie między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo wynosiła -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8; nominalna wartość  $p < 0,0001^*$ ).

W badaniu 2 (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. łącznie wynosiła -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; nominalna wartość  $p < 0,0001^*$ ) między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo oraz -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; nominalna wartość  $p < 0,0001^*$ ) między iwakaftorem a placebo.

\*Nominalna wartość  $p$  określona w procedurze testów hierarchicznych.

#### *Badanie EKG*

Ani tezakaftor, ani iwakaftor nie powodują wydłużenia odstępu QTcF u zdrowych pacjentów przy trzykrotności dawki terapeutycznej.

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z tabletkami zawierającymi 150 mg iwakaftoru u pacjentów chorych na mukowiscydozę wykazano w dwóch kontrolowanych badaniach III fazy z podwójnie ślepą próbą (badanie 1 i 2) i jednym otwartym badaniem III fazy w fazie przedłużenia (badaniu 3).

Badanie 1 było trwającym 24 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Randomizacji poddano w sumie 504 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 26,3 lat), homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR* (randomizacja w stosunku 1:1: 248 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 256 pacjentów otrzymujących placebo). W czasie badań przesiewowych procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ppFEV<sub>1</sub>) u pacjentów wynosiła od 40 do 90%. Średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania wynosiła 60,0% (zakres: 27,8% do 96,2%).

Badanie 2 było randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 8 tygodni badaniem prowadzonym w układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby w 2 okresach i z zastosowaniem 3 opcji leczenia. Randomizacji poddano w sumie 244 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 34,8 lat), heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR. Uczestnicy otrzymywali sekwencje leczenia obejmujące produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, iwakaftor i placebo. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV<sub>1</sub> u pacjentów wynosiła od 40% do 90%. Średnia wartość ppFEV<sub>1</sub> na początku badania wynosiła 62,3% (zakres: 34,6% do 93,5%).

U pacjentów w badaniach 1 i 2 kontynuowano standardowe leczenie mukowiscydozy w czasie trwania badania (np. leki rozszerzające oskrzela, wziewne antybiotyki, dornaza alfa i hipertoniczny roztwór soli) i kwalifikowali się oni do wzięcia udziału w 96-tygodniowym otwartym badaniu w fazie przedłużenia (badaniu 3). U pacjentów potwierdzono genotyp mutacji genu *CFTR* określonej w protokole i rozpoznanie mukowiscydozy.

Pacjenci z obecnością w wywiadzie kolonizacji przez drobnoustroje związane z szybszym pogarszaniem stanu płuc, takie jak *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* czy *Mycobacterium abscessus*, lub co najmniej dwoma nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby w czasie badań przesiewowych (aktywność AlAT, AspAT, AP, GGT  $\geq 3 \times$  GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej  $\geq 2 \times$  GGN) bądź wynikami oznaczeń aktywności AspAT lub AlAT  $\geq 5 \times$  GGN byli wyłączeni z udziału w obu badaniach.

#### ***Badanie z udziałem pacjentów z mukowiscydozą, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji F508del genu CFTR (badanie 1)***

W badaniu 1 leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem spowodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV<sub>1</sub> (tabela 5). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi (w skojarzeniu z iwakaftorem) i grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) ppFEV<sub>1</sub> od początku badania do tygodnia 24. łącznie wynosiła 4,0 punkty procentowe (95% CI: 3,1; 4,8;



**Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. *full analysis set*, FAS) (badanie 1)**

Analiza	Statystyka	Placebo, N = 256	Produkt lecniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem N = 248
BMI Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Bezwzględna zmiana od początku badania do tygodnia 24 (kg/m <sup>2</sup> )**	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	0,06 (-0,08; 0,19)  p=0,4127 <sup>#</sup>	
Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Bezwzględna zmiana od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty)**	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	5,1 (3,2; 7,0)  Nominalna wartość p<0,0001 <sup>±</sup>	

ppFEV<sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*); SD — odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); CI — przedział ufności (ang. *confidence interval*); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. *Cystic Fibrosis Questionnaire Revised*);

\*\*Model mieszany dla powtarzanych pomiarów z leczeniem, wizytą, interakcją leczenie-wizyta, płcią, grupą wiekową (<18, >=18 lat) podczas badania przesiewowego, wartością początkową oraz interakcją pomiędzy wartością początkową a wizytą przyjętymi jako efekty stałe.

\*Oznacza istotność statystyczną potwierdzoną w procedurze testów hierarchicznych.

†Szacunkowy odsetek występowania zdarzenia na rok obliczono w odniesieniu do 48 tygodni na rok.

#Wartość p nieistotna statystycznie.

±Nominalna wartość p określona w procedurze testów hierarchicznych.

Stosowanie produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem wiązało się z mniejszą częstością występowania w ciągu roku ciężkich zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających hospitalizacji lub dożylniej antybiotykoterapii (0,29) w porównaniu z placebo (0,54). Częstość względna (ang. *rate ratio*, RR) w porównaniu z placebo wynosiła 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; nominalna wartość p = 0,0042). Częstość występowania zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających dożylniej antybiotykoterapii była mniejsza w grupie terapeutycznej niż w grupie placebo (RR: 0,53

[95% CI: 0,34; 0,82]; nominalna wartość  $p = 0,0042$ ). Częstość występowania zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających hospitalizacji była zbliżona w obu grupach terapeutycznych (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36];  $p = 0,3801$ ).

Wskaźnik BMI wzrósł w obu grupach terapeutycznych (produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem:  $0,18 \text{ kg/m}^2$ ; placebo:  $0,12 \text{ kg/m}^2$ ). Różnica między terapiami w zakresie średniej zmiany BMI od początku badania do tygodnia 24. wynosząca  $0,06 \text{ kg/m}^2$  (95% CI:  $-0,08$ ;  $0,19$ ) nie była statystycznie istotna ( $p = 0,4127$ ).

W ocenie punktacji w domenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (miara objawów ze strony układu oddechowego występujących u pacjentów chorych na mukowiscydozę, w tym kaszlu, wytwarzania plwociny i trudności w oddychaniu), odsetek pacjentów ze wzrostem wyniku o co najmniej 4 punkty od początku badania do tygodnia 24. (minimalna klinicznie istotna różnica) wynosił 51,1% w przypadku produktu leczniczego Symkevi i 35,7% w przypadku placebo.

***Badanie prowadzone u pacjentów z mukowiscydozą, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji F508del i występuje u nich druga mutacja związana z resztkową aktywnością CFTR (badanie 2)***

U 244 pacjentów włączonych do badania 2 obecne były następujące wskazane mutacje związane z resztkową aktywnością białka CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T*.

W badaniu 2 leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem powodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV<sub>1</sub> (tabela 6). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci średniej bezwzględnej zmiany ppFEV<sub>1</sub> od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni wynosiła 6,8 punktu procentowego (95% CI: 5,7; 7,8;  $p < 0,0001$ ). Różnica w leczeniu wynosiła 4,7 punktu procentowego (95% CI: 3,7; 5,8;  $p < 0,0001$ ) między grupą otrzymującą iwakaftor w monoterapii i grupą otrzymującą placebo oraz 2,1 punktu procentowego (95% CI: 1,2; 2,9) między pacjentami leczonymi produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a pacjentami leczonym iwakaftorem w monoterapii. Średnią poprawę ppFEV<sub>1</sub> obserwowano w czasie pierwszej oceny w dniu 15. i utrzymywała się ona w 8-tygodniowym okresie leczenia. Poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> obserwowano niezależnie od wieku, ciężkości choroby, płci, klasy mutacji, kolonizacji bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, jednoczesnego przyjmowania leków stosowanych w standardowym leczeniu mukowiscydozy oraz regionu geograficznego. Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli 6.

**Tabela 6. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 2)**

Analiza	Statystyka	Placebo N = 161	Iwakaftor N = 156	Produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem N = 161
ppFEV <sub>1</sub> Wartość na początku badania	n/N	161/161	156/156	161/161
	Średnia (SD)	62,2 (14,3)	62,1 (14,6)	62,1 (14,7)
	n/N	160/161	156/156	159/161
	Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-0,3 (-1,2; 0,6)	4,4 (3,5; 5,3)	6,5 (5,6; 7,3)
Bezwzględna zmiana od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni (punkty procentowe)**	Różnica między terapiami w porównaniu z placebo oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	wartość p	nd.	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*
	Różnica między terapiami w por. z IVA oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	nd.	2,1 (1,2; 2,9)
Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R Wartość na początku badania	n/N	161/161	156/156	161/161
	Średnia (SD)	68,7 (18,3)	67,9 (16,9)	68,2 (17,5)
	n/N	160/161	156/156	161/161
	Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	-1,0 (-2,9; 1,0)	8,7 (6,8; 10,7)	10,1 (8,2; 12,1)
Bezwzględna zmiana od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni (punkty)**	Różnica między terapiami w porównaniu z placebo oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	wartość p	nd.	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*
	Różnica między terapiami w porównaniu z IVA oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	nd.	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV <sub>1</sub> — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i> ); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> ); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> ); nd. — nie dotyczy; IVA — iwakaftor (ang. <i>ivacaftor</i> ); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i> ); **Model mieszany dla powtarzanych pomiarów z leczeniem, okresem i wartością początkową ppFEV <sub>1</sub> przyjętymi jako efekty stałe. *Oznacza istotność statystyczną potwierdzoną w procedurze testów hierarchicznych.				

### ***Analiza w podgrupach pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności płuc (ppFEV<sub>1</sub> < 40)***

W badaniu 1 i 2 w sumie uczestniczyło 39 pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, u których stwierdzono wartość ppFEV<sub>1</sub> < 40. W badaniu 1 odnotowano na początku badania 23 pacjentów z ppFEV<sub>1</sub> < 40 wśród osób otrzymujących produkt leczniczy Symkevi i 24 wśród osób otrzymujących placebo. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV<sub>1</sub> pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi i grupą otrzymującą placebo przez średnio do tygodnia 24 łącznie wynosiła w tej podgrupie 3,5 punktu procentowego (95% CI: 1,0; 6,1). W badaniu 2 odnotowano na początku badania 16 pacjentów z ppFEV<sub>1</sub> < 40 wśród osób otrzymujących produkt leczniczy Symkevi, 13 wśród osób otrzymujących iwakaftor i 15 wśród osób otrzymujących placebo. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV<sub>1</sub> pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi i grupą otrzymującą placebo do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni wynosiła 4,4 punktu procentowego (95% CI: 1,1; 7,8). Średnia różnica między grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo wynosiła 4,4 punktu procentowego (95% CI: 0,9; 7,9).

### ***Badanie z powtórным udziałem badanych dotyczące długookresowego bezpieczeństwa i skuteczności (badanie 3)***

Obecnie prowadzone jest trwające 96-tygodni, wielośrodkowe, otwarte badanie III fazy z powtórным udziałem badanych mające na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów pochodzących z badań 1 (n = 459) i 2 (n = 226). Przeprowadzono analizę cząstkową okresu do 24. tygodnia łącznie w przypadku pacjentów z badania 1 i do 16. tygodnia łącznie w przypadku pacjentów z badania 2. Jako że skuteczność była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu 3, nie zastosowano korekty uwzględniającej liczebność.

U pacjentów, którzy otrzymywali placebo zarówno w badaniu 1, jak i w badaniu 2, a w badaniu 3 byli leczeni z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem stwierdzano poprawę wartości ppFEV<sub>1</sub> (badanie 1: zmiana w obrębie grupy = 4,2 [0,5] punktu procentowego; badanie 2: zmiana w obrębie grupy = 4,9 [0,6] punktu procentowego). U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach 1 i 2 i kontynuowali leczenie, wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV<sub>1</sub> odpowiednio do 48. tygodnia (tydzień 24 badania 3) i 24. tygodnia łącznie (tydzień 16 badania 3).

Podobną zależność obserwowano przy ocenie punktacji w domenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, częstości zaostrzeń schorzeń płuc oraz wskaźnika BMI.

### ***Dzieci i młodzież***

#### **Młodzież w wieku 12 lat i starsza**

Pacjenci z grupy młodzieży uczestniczyli w badaniach razem z osobami dorosłymi.

#### ***Młodzież z mukowiscydozą, która jest homozygotyczna pod względem mutacji F508del w genie CFTR***

W badaniu 1 średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV<sub>1</sub> od wartości początkowej wynosiła 3,5 (0,6) punktu procentowego w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oraz -0,4 (0,6) punktu procentowego w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 1 i kontynuowali leczenie, wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV<sub>1</sub> w okresie 48 tygodni (zmiana wewnątrz grupy = -0,8 [0,8] punktu procentowego w stosunku do punktu początkowego w badaniu 3). U pacjentów wcześniej leczonych placebo, którzy otrzymali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 3 obserwowano zwiększenie o 5,3 (0,7) punktu procentowego.

W badaniu 1 średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości z dla BMI od wartości początkowej wynosiła -0,01(0,05) kg/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej placebo. W badaniu 3 zmiana wartości z dla BMI u



pacjentów otrzymujących produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem została utrzymana, a u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo obserwowano zwiększenie wartości o 0,10 (0,05) kg/m<sup>2</sup>.

***Badanie prowadzone u pacjentów z grupy młodzieży z mukowiscydozą, która jest heterozygotyczna pod względem mutacji F508del i występuje u niej druga mutacja związana z resztkową aktywnością CFTR***

W badaniu 2 średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV<sub>1</sub> od wartości początkowej wynosiła 11,7 (1,2) punktów procentowych w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 7,6 (1,2) punktów procentowych w grupie otrzymującej iwakaftor oraz -0,4 (1,2) punktu procentowego w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 2 i kontynuowali leczenie, wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV<sub>1</sub> w okresie 24 tygodni (zmiana wewnątrz grupy = 0,7 [1,5] punktu procentowego w stosunku do punktu początkowego w badaniu 3). U pacjentów wcześniej leczonych iwakaftorem lub placebo, którzy otrzymali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 3 obserwowano, odpowiednio, zwiększenie o 1,6 (1,6) oraz 7,2 (1,2) punktów procentowych.

W badaniu 2 średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości z dla BMI od wartości początkowej wynosiła 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej iwakaftor oraz 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> w grupie otrzymującej placebo. W badaniu 3 zmiana wartości z dla BMI u pacjentów otrzymujących produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem została utrzymana.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u dzieci w wieku poniżej 12 lat z mukowiscydozą, zgodnie z warunkami zawartymi w decyzji dotyczącej planu badań dzieci i młodzieży (PIP, ang. Paediatric Investigation Plan) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka tezakaftoru i iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. W przypadku dawkowania tezakaftoru raz na dobę i iwakaftoru dwa razy na dobę u pacjentów chorych na mukowiscydozę stężenia tezakaftoru i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny odpowiednio w ciągu 8 dni oraz 3 do 5 dni po rozpoczęciu leczenia. W stanie stacjonarnym współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 2,3 dla tezakaftoru i 3,0 dla iwakaftoru. Ekspozycja na tezakaftor (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy zwiększających się dawkach od 10 mg do 300 mg raz na dobę. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym przedstawiono w tabeli 7.

<b>Tabela 7. Wartości średnie (SD) parametrów farmakokinetycznych tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym u pacjentów chorych na mukowiscydozę</b>				
	<b>Lek</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> lub AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>Tezakaftor 100 mg raz na dobę/iwakaftor 150 mg co 12 godzin</b>	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Iwakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

\*AUC<sub>0-24h</sub> w przypadku tezakaftoru i AUC<sub>0-12h</sub> w przypadku iwakaftoru

Wchłanianie

Mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t<sub>max</sub>) tezakaftoru po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku wynosiła około 4 godzin (2 do 6 godzin). Mediana (zakres) wartości t<sub>max</sub> iwakaftoru po spożyciu posiłku wynosiła około 6 godzin (3 do 10 godzin). Wartość AUC tezakaftoru nie zmieniła się w przypadku podawania z pokarmami zawierającymi tłuszcze w porównaniu z podaniem na czczo. Wartość AUC iwakaftoru w przypadku podawania go

w skojarzeniu z tezakafteorem zwiększyła się około trzykrotnie w przypadku podawania razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze. Produkt leczniczy Symkevi i iwakaftor należy więc podawać razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze.

### Dystrybucja

Tezakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z  $\alpha$ -1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Po podawaniu doustnym tezakafteorem w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornej objętości dystrybucji tezakafteora i iwakaftora wynosiła odpowiednio 271 (157) l i 206 (82,9) l. Ani w przypadku tezakafteora, ani iwakaftora nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

### Metabolizm

Tezakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* sugerowały, że tezakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tezakafteora znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  zdrowym uczestnikom płci męskiej związku M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami tezakafteora obecnymi w krążeniu u ludzi, odpowiadając kolejno za 15%, 31% i 33% całkowitej radioaktywności. W stanie stacjonarnym ekspozycja na każdy z metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ jest w przybliżeniu 1,5 raza większa niż ekspozycja na tezakaftor. M1-TEZ ma podobną siłę działania do tezakafteora i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż tezakaftor lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji tezakafteora.

Iwakaftor także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Dwoma, głównymi metabolitami iwakaftora u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania iwakaftora i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.

Nie jest znany wpływ potencjalnie zmniejszonej aktywności CYP3A4 u pacjentów z wariantem CYP3A4\*22 na ekspozycję na tezakaftor i iwakaftor.

### Eliminacja

Po podawaniu doustnym tezakafteora w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia ( $\pm$  SD) wartość pozornego klirensu tezakafteora i iwakaftora wynosiła odpowiednio 1,31 (0,41) i 15,7 (6,38) l/h. Po podawaniu pacjentom chorym na mukowiscydozę tezakafteora w skojarzeniu z iwakaftorem w stanie stacjonarnym średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej tezakafteora i iwakaftora wynosiła w odpowiednio około 156 (52,7) godzin i 9,3 (1,7) godziny. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ była podobna do wartości obserwowanej w przypadku związku macierzystego. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-IVA i M6-IVA wynosiła odpowiednio 11,3 (2,12) h i 14,4 (6,14) h.

Po podaniu doustnym tezakafteora znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako metabolit M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako metabolit M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 21 dni po podaniu dawki. Mniej niż 1% podanej dawki było wydalane z moczem jako tezakaftor w niezmienionej postaci, co wskazuje, że wydalenie nerkowe nie jest główną drogą eliminacji tezakafteora u ludzi.

Po podaniu doustnym iwakaftora w monoterapii większość dawki iwakaftora (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej biotransformacji. W nieznacznym stopniu iwakaftor był wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

### Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC o około 36% i  $C_{max}$  o 10% w przypadku tezakaftoru oraz zwiększenie wartości AUC o 50% w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Na podstawie tych wyników zaleca się zmodyfikowany schemat stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów) na farmakokinetykę tezakaftoru i iwakaftoru. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie uważa się, by dostosowanie dawki było konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 30$  ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę tezakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi tezakaftor i jego metabolity w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 13,7% całkowitej dawki radioaktywności w moczu, a za 0,79% odpowiadał niezmienny produkt leczniczy).

W badaniu oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki dane uzyskane u 147 pacjentów przyjmujących tezakaftor lub tezakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach klinicznych II/III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego, ustalony za pomocą wzoru MDRD [ang. *Modification of Diet in Renal Disease*] w zakresie od 60 do  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie wpływał istotnie na klirens tezakaftoru. Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

### Płeć

Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.

### Rasa

Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakaftor u pacjentów rasy białej (n = 652) i innej niż biała (n = 8). Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.

### Osoby w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem nie włączano pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.

### Dzieci i młodzież

Zgodnie z danymi w tabeli 8 parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru u młodzieży (w wieku 12–17 lat) są porównywalne do obserwowanych u dorosłych w przypadku podawania tych leków w skojarzeniu. Nie badano farmakokinetyki skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

<b>Tabela 8. Średnia (SD) ekspozycja na tezakaftor i iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych</b>			
<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Dawka</b>	<b>Średnia (SD) AUC<math>\tau</math>,ss tezakaftoru (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}</math>)</b>	<b>Średnia (SD) AUC<math>\tau</math>,ss iwakaftoru (<math>\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}</math>)</b>
Młodzież	TEZ 100 mg raz na dobę/IVA 150 mg co 12 godzin	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Dorośli	TEZ 100 mg raz na dobę/IVA 150 mg co 12 godzin	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Tezakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie tezakaftoru przez łożysko.

#### Iwakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stosowanie iwakaftoru wiązało się z niewielkim zmniejszeniem masy pęcherzyków nasiennych, ze zmniejszeniem ogólnego wskaźnika płodności oraz liczby ciąży u samic kojarzonych z samcami poddawanych leczeniu oraz z istotnym zmniejszeniem liczby powstających ciałek żółtych i miejsc implantacji, a następnie ze zmniejszeniem średniej liczebności miotu oraz średniej liczby żywych embrionów przypadających na miot u samic poddawanych leczeniu. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności jest w przybliżeniu pięciokrotnie większy od ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania w postaci preparatu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru dorosłym ludziom przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu przed- i pourodzeniowym iwakaftor zmniejszał wskaźniki przeżywalności i laktacji, jak również powodował zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa jest równa w przybliżeniu czterokrotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania w postaci skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru dorosłym ludziom w dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez łożysko.

Obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy u młodych szczurów, którym od 7. do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki iwakaftoru 0,25 raza większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na iwakaftor i jego metabolity w przypadku stosowania w postaci preparatu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych iwakaftorem od 7. do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na iwakaftor poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, 7-tygodniowych szczurów ani u psów w wieku od 3,5 do 5 miesięcy leczonych iwakaftorem. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

### Tezakaftor z iwakaftorem

W badaniach toksyczności skojarzenia po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach, w których jednocześnie stosowano tezakaftor i iwakaftor w celu oceny możliwości toksyczności addytywnej i (lub) synergistycznej nie stwierdzono nieoczekiwanych działań toksycznych ani interakcji.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Hypromelozy octanobursztynian

Sodu laurylosiarczan (E487)

Hypromeloza (E464)

Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))

Kroskarmeloza sodowa (E468)

Magnezu stearynian (E470b)

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)

Hydroksypropyloceluloza (E463)

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk (E553b)

Żelaza tlenek żółty (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister wykonany z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i polichlorku winylu (PVC) z pokryciem z folii aluminiowej wzmocnionej papierem.

Wielkości opakowań: 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek).

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1306/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Almac Pharma Services Ltd  
20 Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
BT63 5UA  
Wielka Brytania

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

### **• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Otworzyć.  
Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1306/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Symkevi 100 mg, 150 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

### **BLISTER**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1306/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Vertex

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**



## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane tezakaftor (*tezacaftorum*)/iwakaftor (*ivacaftorum*)

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Symkevi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Symkevi
3. Jak przyjmować lek Symkevi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Symkevi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Symkevi i w jakim celu się go stosuje**

**Lek Symkevi zawiera dwie substancje czynne:** tezakaftor i iwakaftor. Lek ten poprawia działanie komórek płuc u niektórych pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza to choroba wrodzona, która może się wiązać z zaleganiem gęstego, lepkiego śluzu w płucach i układzie pokarmowym.

Lek Symkevi działa na białko nazywane CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa), które u niektórych osób chorych na mukowiscydozę jest uszkodzone (mają oni mutację w genie CFTR). Iwakaftor powoduje, że białko to działa lepiej, natomiast tezakaftor zwiększa ilość tego białka na powierzchni komórek. Lek Symkevi zwykle przyjmuje się razem z innym lekiem — iwakaftorem.

Lek Symkevi przyjmowany razem z iwakaftorem jest przeznaczony do stosowania w długotrwałym leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 12 lat, u których występują określone mutacje genetyczne prowadzące do zmniejszonej ilości i (lub) czynności białka CFTR.

Lek Symkevi przyjmowany razem z iwakaftorem pomaga pacjentowi oddychać dzięki poprawie czynności płuc. Pacjent może też zauważyć, że nie choruje tak często i (lub) łatwiej jest mu przybrać na wadze.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Symkevi**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Symkevi**

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na tezakaftor, iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W takiej sytuacji pacjent **powinien omówić to z lekarzem** i nie powinien przyjmować tabletek.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą** lub występowały one w przeszłości, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczna zmiana dawki przez lekarza.
- Lekarz będzie zlecał **badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Symkevi oraz w jego trakcie, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w przeszłości. U pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących lek Symkevi obserwowano przypadki wystąpienia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych we krwi.

**Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z objawów świadczących o problemach z wątrobą. Są one wymienione w punkcie 4.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Symkevi i w jego trakcie **lekarz może wykonywać badania oczu**. U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących to leczenie wystąpiło zmętnienie soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie (patrz punkt 4).
- **Jeśli u pacjenta występują** lub występowały w przeszłości **problemy z nerkami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi**.
- Jeśli pacjent miał **przeszczepiony narząd**, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Leku Symkevi nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Nie wiadomo, czy lek Symkevi jest bezpieczny i skuteczny u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

### Lek Symkevi a inne leki

**Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie** o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Symkevi lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zmienić dawkę jednego z tych leków, jeżeli pacjent je przyjmuje.

- **Leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol i flukonazol.
- **Antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna i ryfabutyna.
- **Leki przeciwdrgawkowe** (stosowane w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych). Na przykład fenobarbital, karbamazepina i fenytoina.
- **Leki ziołowe**, na przykład ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).
- **Leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu), na przykład cyklosporyna, takrolimus, syrolimus i ewerolimus.
- **Glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca), na przykład digoksyna.
- **Leki przeciwzkrzepowe** (stosowane w zapobieganiu zakrzepom), na przykład warfaryna.
- **Leki stosowane w cukrzycy**, na przykład glimepiryd i glipizyd.

### Lek Symkevi z jedzeniem i pićm

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty lub gorzkie pomarańcze, gdyż mogą one nasilać objawy niepożądane leku Symkevi poprzez zwiększanie ilości leku Symkevi w organizmie pacjenta.

### Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża:** Może być wskazane unikanie przyjmowania tego leku w okresie ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.
- **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy tezakaftor lub iwakaftor przenikają do mleka matki. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki i pomoże zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występują zawroty głowy.

### **Ważne informacje o niektórych składnikach leku Symkevi**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Symkevi**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Zalecana dawka:**

Lek Symkevi jest zazwyczaj przyjmowany z iwakaftorem.

- **Rano należy przyjąć jedną żółtą tabletkę leku Symkevi.** Wytłoczony jest na niej napis „V100”.
- **Wieczorem należy przyjąć jedną tabletkę zawierającą 150 mg iwakaftoru.**

Tabletki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

### **Tabletki leku Symkevi i iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.**

Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcze to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcze:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięso, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);
- orzechy, batony odżywcze lub napoje zawierające tłuszcze.

Tabletki przeznaczone są do podania doustnego.

**Tabletkę należy połknąć w całości.** Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu ich stosowania.

**Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby** (umiarkowane lub ciężkie), lekarz może zmniejszyć dawkę tabletek, ponieważ wątroba takiego pacjenta nie usuwa leku tak szybko jak zwykle.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Symkevi**

**Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.** Jeżeli to możliwe, należy zabrać ze sobą lek i niniejszą ulotkę. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym wymienione poniżej w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia leku Symkevi**

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć poranną tabletkę leku Symkevi lub wieczorną tabletkę iwakaftoru, a przypomni sobie o tym **w ciągu 6 godzin** od zaplanowanej pory przyjęcia tabletki, powinien natychmiast przyjąć pominiętą tabletkę.
- Jeśli upłynęło **więcej niż 6 godzin**, nie należy przyjmować zapomnianej tabletki. Należy po prostu poczekać i przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze.
- **Nie należy** przyjmować dwóch tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Symkevi**

Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo należy stosować lek Symkevi. Ważne jest, by przyjmować ten lek regularnie. Nie należy dokonywać żadnych zmian, chyba że zaleci je lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Objawy mogące świadczyć o problemach z wątrobą**

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi występuje bardzo często u pacjentów z mukowiscydozą. Następujące objawy mogą świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- zażółcenie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

W razie wystąpienia któregoś z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem**.

### **Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem:**

#### **Bardzo częste działania niepożądane**

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy;
- przeziębienie.

#### **Częste działania niepożądane**

(mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- nudności;
- zatkany nos (nieδροżność zatok);
- zawroty głowy.

### **Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakaftoru:**

#### **Bardzo częste działania niepożądane**

- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), w tym ból gardła i zatkany nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- ból brzucha;
- biegunka;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;
- wysypka;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta.

#### **Częste działania niepożądane**

- katar;
- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu;
- dzwonięcie w uszach;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy lub uczucie wirowania);
- nieδροżność zatok;
- zaczerwienienie gardła;

- guzek w piersi.

### **Niezbyt częste działania niepożądane**

(mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- niedrożność ucha;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi u mężczyzn;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej.

### **Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Symkevi**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Symkevi**

- Substancjami czynnymi leku są tezakaftor i iwakaftor. Każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: hypromelozy octanobursztynian, sodu laurylosiarczan (E487), hypromeloza (E464), celuloza mikrokryształiczna (E460(i)), kroskarmeloza sodowa (E468) i magnezu stearynian (E470b).
  - Otoczka tabletki: hypromeloza (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b) i żelaza tlenek żółty (E172).

Ważne informacje dotyczące niektórych składników leku Symkevi znajdują się na końcu punktu 2.

### **Jak wygląda lek Symkevi i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Symkevi zawierające 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru są żółtymi, owalnymi tabletkami z wytłoczonym napisem „V100” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Symkevi jest dostępny w następującej wielkości opakowania:

Wielkość opakowania: 28 tabletek (4 blistry, z których każdy zawiera 7 tabletek).

**Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Podmiot odpowiedzialny:  
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlandia  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Wielka Brytania

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.