

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety
Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru a 150 mg ivakaftoru.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety

Bílá tableta ve tvaru tobolky s vyraženým označením „V50“ na jedné straně a hladká na druhé straně (rozměry 12,70 mm × 6,78 mm).

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

Žlutá tableta ve tvaru tobolky s vyraženým označením „V100“ na jedné straně a hladká na druhé straně (rozměry 15,9 mm × 8,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Symkevi je v kombinovaném režimu s tabletami ivakaftoru indikován k léčbě pacientů s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF) ve věku od 6 let, kteří jsou homozygotními nosiči mutace genu *F508del* nebo kteří jsou heterozygotními nosiči mutace *F508del* a mají jednu z následujících mutací v genu pro transmembránový regulátor vodivosti (*CFTR*): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A → G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G → A*, *3272-26A → G* a *3849+10kbC → T*.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Symkevi smí předepisovat pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou CF. Pokud je genotyp pacienta neznámý, je nutné použít přesnou a validovanou metodu genotypizace, aby bylo možné potvrdit přítomnost indikované mutace.

Dávkování

Dávkování u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 6 let se řídí dle tabulky 1.

Tabulka 1: Doporučené dávkování pro pacienty ve věku od 6 let		
Věk / Tělesná hmotnost	Ráno (1 tableta)	Večer (1 tableta)
6 až < 12 let s tělesnou hmotností < 30 kg	tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 až < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
≥ 12 let	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Ranní a večerní dávky se užívají v časových intervalech přibližně 12 hodin, s jídlem s obsahem tuku (viz Způsob podání).

Vynechaná dávka

Pokud od doby, kdy pacient ranní nebo večerní dávku obvykle užívá, uplynulo 6 hodin nebo méně, má pacient vynechanou dávku užít co nejdříve a dále pokračovat v původním schématu.

Pokud od doby, kdy pacient ranní nebo večerní dávku obvykle užívá, uplynulo více než 6 hodin, nemá pacient vynechanou dávku užít. Další plánovanou dávku je možné užít v obvyklém čase.

Ve stejné době se nesmí užít více než jedna dávka jedné tablety.

Souběžné použití inhibitorů CYP3A

Při souběžném podávání se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku přípravku Symkevi a ivakaftoru upravit.

Při souběžném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A (např. flukonazolem, erythromycinem, verapamilem) nebo se silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telithromycinem a klarithromycinem) musí být dávka snížena podle tabulky 2 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 2: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A		
Věk / Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
6 let až < 12 let, < 30 kg	Střídavě každé ráno: - jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg jednou denně první den - jedna tableta ivakaftor 75 mg další den. Pokračujte střídavě v podávání tablet každý den. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg ráno dvakrát týdně s odstupem přibližně 3 až 4 dnů. Bez večerní dávky.
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Střídavě každé ráno: - jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg jednou denně první den - jedna tableta ivakaftor 150 mg další den. Pokračujte střídavě v podávání tablet každý den. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno dvakrát týdně s odstupem přibližně 3 až 4 dnů. Bez večerní dávky.

Tabulka 2: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými nebo silnými inhibitory CYP3A		
Věk / Tělesná hmotnost	Středně silné inhibitory CYP3A	Silné inhibitory CYP3A
od 12 let	Střídavě každé ráno: - jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg jednou denně první den - jedna tableta ivakaftor 150 mg další den. Pokračujte střídavě v podávání tablet každý den. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno dvakrát týdně s odstupem přibližně 3 až 4 dnů. Bez večerní dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku Symkevi byly hodnoceny u omezeného počtu starších pacientů. V souvislosti s touto populací pacientů není nutná žádná zvláštní úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater viz tabulka 3. S používáním přípravku Symkevi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha) nejsou žádné zkušenosti; proto se jeho použití nedoporučuje, pokud přínosy léčby nepřeváží nad jejími riziky. V takových případech má být dávka přípravku Symkevi snížena (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (třídy A podle Childa-Pugha) není potřeba žádná úprava dávky.

Tabulka 3: Doporučené dávkování pro použití u pacientů s poruchou funkce jater		
Věk / Tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugha)	Těžká (třída C podle Childa-Pugha)
6 let až < 12 let, < 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg ráno jednou denně. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg ráno jednou denně nebo méně často. Intervaly dávkování se upraví podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky.
6 let až < 12 let, ≥ 30 kg	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno jednou denně. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno jednou denně nebo méně často. Intervaly dávkování se upraví podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky.

Tabulka 3: Doporučené dávkování pro použití u pacientů s poruchou funkce jater		
Věk / Tělesná hmotnost	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugha)	Těžká (třída C podle Childa-Pugha)
od 12 let	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno jednou denně. Bez večerní dávky.	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg ráno jednou denně nebo méně často. Intervaly dávkování se upraví podle klinické odpovědi a snášenlivosti. Bez večerní dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Symkevi u dětí ve věku do 6 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz body 4.8 a 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je nutné poučit, aby polykali tablety vcelku. Tablety se před spolknutím nesmí žvýkat, drtit ani lámat, protože v současnosti nejsou dostupné žádné klinické údaje, které by podporovaly použití jiných způsobů podání.

Přípravek Symkevi i tablety ivakaftoru se musí užívat s jídlem s obsahem tuku, např. s jídlem doporučeným standardními směrnicemi pro výživu (viz bod 5.2).

V průběhu léčby je třeba se vyhnout jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Symkevi se nesmí předepisovat pacientům s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace v genu *F508del* a zároveň jsou nosiči druhé mutace v genu *CFTR* neuvedené v bodě 4.1.

Zvýšené hladiny aminotransferáz a poškození jater

U pacientů s již existující cirhózou a portální hypertenzí byla v průběhu léčby v jiném režimu obsahujícím modulátory *CFTR* hlášena dekompenzace jaterních funkcí, včetně jaterního selhání vedoucího k transplantaci a úmrtí. TEZ/IVA v kombinaci s IVA se mají u pacientů s pokročilým onemocněním jater používat s opatrností a pouze pokud očekávané přínosy převáží nad riziky. Pokud se TEZ/IVA u těchto pacientů použijí, mají být pacienti po zahájení léčby pečlivě sledováni (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientů s CF jsou často zvýšené hladiny aminotransferáz a bylo to pozorováno u některých pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, stejně jako u pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii. U všech pacientů se proto doporučuje provádět jaterní testy před zahájením léčby, každé tři měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování hodnot jaterních testů. V případě významného zvýšení hladin aminotransferáz (např. u pacientů s ALT nebo AST > 5x horní hranice normálních hodnot [*upper limit of normal*, ULN], nebo ALT nebo AST > 3x ULN s hladinou bilirubinu > 2x ULN) se má podávání přerušit a má následovat pečlivá analýza

laboratorních vyšetření, dokud abnormality nevymizí. Po snížení zvýšených hladin aminotransferáz je nutné zvážit přínosy a rizika další léčby (viz bod 4.8).

Porucha funkce jater

Použití přípravku Symkevi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se nedoporučuje, pokud se neočekává, že přínosy léčby převáží nad jejími riziky (viz body 4.2 a 5.2).

Deprese

U pacientů léčených IVA/TEZ byly hlášeny deprese (včetně sebevražedných myšlenek a pokusu o sebevraždu), které se obvykle objevily do tří měsíců od zahájení léčby a u pacientů s psychiatrickými poruchami v anamnéze. V některých případech bylo pozorováno zlepšení příznaků po snížení dávky nebo přerušení léčby. Pacienti (a pečovatelé) mají být upozorněni na důležitost sledování depresivní nálady, sebevražedných myšlenek nebo neobvyklých změn chování a v případě výskytu těchto příznaků mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění se doporučuje postupovat s opatrností (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem nebylo hodnoceno u pacientů s CF, kteří podstoupili transplantaci orgánů. Proto se použití u pacientů po transplantaci nedoporučuje. Interakce s cyklosporinem nebo takrolimem viz bod 4.5.

Interakce s léčivými přípravky

Induktory CYP3A

Expozice tezakaftoru a ivakaftoru mohou být sniženy při souběžném použití induktorů CYP3A, což může vést ke snížené účinnosti přípravku Symkevi a ivakaftoru. Proto se souběžné užívání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje (viz bod 4.5).

Inhibitory CYP3A

Při souběžném použití se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku přípravku Symkevi a ivakaftoru upravit (viz bod 4.5 a tabulka 2 v bodě 4.2).

Pediatrická populace

Katarakta

U pediatrických pacientů léčených v režimu zahrnujícím ivakaftor byly hlášeny případy získaného zákalu čočky bez vlivu na zrak. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (např. použití kortikosteroidů a expozice záření), možné riziko souvislosti s léčbou nelze vyloučit. U pediatrických pacientů, u kterých se zahajuje léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, se doporučují vstupní a následná oftalmologická vyšetření (viz bod 5.3).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující farmakokinetiku tezakaftoru a ivakaftoru

Induktory CYP3A

Tezakaftor a ivakaftor jsou substráty CYP3A (ivakaftor je senzitivním substrátem CYP3A). Souběžné použití induktorů CYP3A může vést ke sníženým expozičním a tedy snížené účinnosti přípravku Symkevi a ivakaftoru. Souběžné podávání ivakaftoru s rifampicinem, silným induktorem CYP3A, významně snížilo expozici ivakaftoru (plochu pod křivkou [*area under the curve*, AUC]) o 89 %. Lze očekávat, že expozice tezakaftoru se při souběžném podávání se silnými induktory CYP3A také významně sníží; proto se souběžné podávání se silnými induktory CYP3A nedoporučuje.

Příklady silných induktorů CYP3A zahrnují rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Inhibitory CYP3A

Souběžné podávání s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A, zvýšilo expozici tezakaftoru (stanovenou pomocí AUC) 4násobně a zvýšilo AUC ivakaftoru 15,6násobně. Při souběžném použití se silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku přípravku Symkevi upravit (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

Příklady silných inhibitorů CYP3A zahrnují ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol, telithromycin a klarithromycin.

Farmakokinetické modelování na fyziologickém základě naznačilo, že při souběžném podávání s flukonazolem, středně silným inhibitorem CYP3A, se může expozice (AUC) tezakaftoru zvýšit přibližně 2násobně. Při souběžném podávání s flukonazolem se AUC ivakaftoru zvýšila 3násobně. Při souběžném použití se středně silnými inhibitory CYP3A je nutné dávku přípravku Symkevi a ivakaftoru upravit (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A zahrnují flukonazol, erythromycin a verapamil.

Při souběžném podávání s grapefruitovou šťávou, která obsahuje jednu nebo více složek, jež středně silně inhibují CYP3A, se může zvýšit expozice ivakaftoru a tezakaftoru; proto je třeba vyhnout se v průběhu léčby jídlům nebo nápojům s obsahem grapefruitu (viz bod 4.2).

Potenciál tezakaftoru/ivakaftoru interagovat s transportéry

Studie *in vitro* prokázaly, že tezakaftor je substrátem vychytávacího polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic-anion-transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1, efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Tezakaftor není substrátem OATP1B3. Neočekává se, že by expozice tezakaftoru byla významně ovlivněna souběžně podávanými inhibitory OATP1B1, P-gp nebo BCRP vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě. Expozice M2-TEZ (metabolitu tezakaftoru) však může být zvýšená působením inhibitorů P-gp. V případě použití inhibitorů P-gp s přípravkem Symkevi je proto nutné postupovat s opatrností.

Studie *in vitro* prokázaly, že ivakaftor není substrátem OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Ivakaftor a jeho metabolity jsou substráty BCRP v podmínkách *in vitro*. Vzhledem k jeho vysokému součiniteli propustnosti a nízké pravděpodobnosti vyloučení v intaktní formě se neočekává, že by souběžné podávání inhibitorů BCRP měnilo expozici ivakaftoru a M1-IVA a obdobně se neočekává, že by jakékoliv potenciální změny v expozici M6-IVA byly klinicky relevantní.

Ciprofloxacin

Souběžné podávání ciprofloxacinu nemělo vliv na expozici ivakaftoru ani tezakaftoru. Při současném podávání přípravku Symkevi s ciprofloxacinem není nutná žádná úprava dávky.

Léčivé přípravky ovlivněné působením tezakaftoru a ivakaftoru

Substráty CYP2C9

Ivakaftor může inhibovat CYP2C9, proto se při souběžném podávání warfarinu s přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem doporučuje sledovat mezinárodní normalizovaný poměr (*international normalized ratio*, INR). Mezi další léčivé přípravky, jejichž expozice může být zvýšená, patří glimepirid a glipizid; tyto léčivé přípravky je nutné používat s opatrností.

CYP3A, digoxin a jiné substráty P-gp

Substráty CYP3A

Souběžné podávání s (perorálním) midazolamem, senzitivním substrátem CYP3A, nemělo vliv na expozici midazolamu. Při souběžném podávání s přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem není nutná úprava dávky substrátů CYP3A.

Digoxin a jiné substráty P-gp

Souběžné podávání s digoxinem, senzitivním substrátem P-gp, zvýšilo expozici digoxinu 1,3násobně, což odpovídá slabé inhibici P-gp ivakaftorem. Podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem může zvýšit systémovou expozici léčivých přípravků, které jsou senzitivními substráty P-gp, což může zvyšovat nebo prodlužovat jejich terapeutický účinek a nežádoucí účinky. Při souběžném podávání s digoxinem nebo jinými substráty P-gp s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklosporinem, everolimem, sirolimem a takrolimem, je třeba postupovat s opatrností a doporučuje se vhodný monitoring.

Hormonální kontraceptiva

Přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem byl hodnocen s perorálním kontraceptivem s obsahem estrogenu/progesteronu a bylo zjištěno, že nemá žádný významný vliv na expozice hormonálního kontraceptiva. Neočekává se, že by přípravek Symkevi a ivakaftor modifikovaly účinnost hormonálních kontraceptiv.

Substráty OATP1B1

Přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem byl hodnocen s pitavastatinem, substrátem OATP1B1, a bylo zjištěno, že nemá žádný klinicky relevantní vliv na expozici pitavastatinu (1,24násobné zvýšení expozice na základě AUC). Při souběžném podávání s přípravkem Symkevi není nutná úprava dávky substrátů OATP1B1.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tezakaftoru nebo ivakaftoru těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech

nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Léčba se v těhotenství z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Omezené údaje ukazují, že se tezakaftor a ivakaftor vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu.

Fertilita

Tezakaftor

Údaje týkající se účinku tezakaftoru na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Tezakaftor neměl u samců a samic potkana žádný vliv na ukazatele fertility a reprodukční výkonnosti při dávkách do 100 mg/kg/den.

Ivakaftor

Údaje týkající se účinku ivakaftoru na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ivakaftor měl vliv na fertilitu u potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, stejně jako u pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii, byly hlášeny případy závratě (viz bod 4.8). Pacienti, u kterých se závrať objeví, musí být poučeni, aby neřídili dopravní prostředky ani neobsluhovali stroje, dokud příznaky neodezní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů ve věku od 12 let užívající přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem v klinických studiích fáze 3, byly bolest hlavy (14 % oproti 11 % při užívání placeba) a nazofaryngitida (12 % oproti 10 % při užívání placeba).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované při použití přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a ivakaftoru v monoterapii v klinických studiích. Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4: Nežádoucí účinky		
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida*	velmi časté
	Rinitida	časté
Psychiatrické poruchy	Deprese	není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy*, závrat'*	velmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolest ucha, ušní diskomfort, tinnitus, překrvení bubínku, vestibulární porucha	časté
	Otok ucha	méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Orofaryngeální bolest, nazální překrvení	velmi časté
	Překrvení vedlejší nosní dutiny*, faryngeální erytém	časté
Gastrointestinální poruchy	Bolest břicha, průjem	velmi časté
	Nauzea*	časté
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny aminotransferáz	velmi časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	velmi časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Útvar v prsu	časté
	Záněť prsu, gynekomastie, porucha bradavky, bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté

*Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií s IVA/TEZ v kombinaci s ivakaftorem.

Údaje o bezpečnosti od 1 042 dospělých a 130 dětí ve věku od 6 do méně než 12 let léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem po dobu dalších až 96 týdnů ve dvou dlouhodobých pokračovacích studiích bezpečnosti a účinnosti (studii 661-110 resp. části A studie 661-116) odpovídaly údajům o bezpečnosti zjištěným v placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Zvýšené hladiny aminotransferáz

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 u dospělých (trvajících až 24 týdnů) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) činitích > 8násobek, > 5násobek nebo > 3násobek ULN podobné u pacientů léčených přípravkem Symkevi a u pacientů léčených placebem; 0,2 %; 1,0 % a 3,4 % u pacientů léčených přípravkem Symkevi a 0,4 %; 1,0 % a 3,4 % u pacientů léčených placebem. Jeden pacient (0,2 %) na terapii a dva pacienti (0,4 %) na placebo trvale ukončili léčbu z důvodu zvýšených hladin aminotransferáz. U žádného z pacientů léčených přípravkem Symkevi nebylo zaznamenáno zvýšení hladin aminotransferáz > 3x ULN společně se zvýšením celkového bilirubinu > 2x ULN.

Pediatrická populace

Bezpečnost přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem byla hodnocena u 124 pacientů ve věku od 6 do méně než 12 let. Dávky tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg a ivakaftoru 150 mg nebyly v klinických studiích u dětí ve věku od 6 do méně než 12 let s tělesnou hmotností 30 až < 40 kg hodnoceny.

Bezpečnostní profil je celkově konzistentní u dětí a dospívajících a je také konzistentní s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů.

Během otevřené studie fáze 3 trvající 24 týdnů u pacientů ve věku od 6 do méně než 12 let (studie 661-113 část B, n = 70) byla incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) > 8, > 5 a > 3násobek ULN 1,4 %; 4,3 % resp. 10,0 %. U žádných pacientů léčených přípravkem Symkevi se neobjevilo zvýšení aminotransferáz na > 3násobek ULN spojené se zvýšeným celkovým bilirubinem na > 2násobek ULN ani nebyla ukončena léčba přípravkem Symkevi kvůli zvýšení hladin aminotransferáz. Jeden pacient přerušil léčbu kvůli zvýšeným hladinám aminotransferáz a následně úspěšně pokračoval v léčbě přípravkem Symkevi (viz bod 4.4 týkající se léčby při zvýšených hladinách aminotransferáz).

Jiné zvláštní populace

Bezpečnostní profil přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem byl včetně respiračních příhod (např. hrudního diskomfortu, dyspnoe a abnormálního dýchání) všeobecně podobný u všech podskupin pacientů, včetně analýzy podle věku, pohlaví a hodnoty FEV₁ vyjádřené v procentech předpokládané hodnoty (*percent predicted FEV₁*, ppFEV₁) na začátku studie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou známa rizika při předávkování přípravkem Symkevi a pro případ předávkování není dostupné specifické antidotum. Léčba předávkování sestává z obecných podpůrných opatření zahrnujících sledování životních funkcí a klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná léčiva respiračního systému, ATC kód: R07AX31

Mechanismus účinku

Tezakaftor je selektivním korektorem CFTR, který se váže na první transmembránovou doménu (*first membrane spanning domain*, MSD-1) CFTR. Tezakaftor usnadňuje zpracování a přenos normálních nebo různých mutantních forem CFTR (včetně F508del-CFTR) v buňce, čímž zvyšuje množství proteinu CFTR na buněčném povrchu, což vede *in vitro* ke zvýšenému transportu chloridových iontů.

Ivakaftor, který je potenciátorem proteinu CFTR, umocňuje pravděpodobnost otevírání kanálu tvořeného CFTR (*gating*) na buněčném povrchu, čímž zvyšuje transport chloridových iontů. Aby mohl ivakaftor působit, musí být protein CFTR přítomný na buněčném povrchu. Ivakaftor může potencovat protein CFTR, který byl na buněčný povrch dopraven působením tezakaftoru, což vede k většímu posílení transportu chloridových iontů, než jaké vyvolá pouze jedna z léčivých látek. Kombinace se zaměřuje na abnormální protein CFTR zvýšením množství a funkčnosti CFTR na buněčném povrchu a následně zvýšením úrovně kapaliny na povrchu dýchacích cest a frekvence pohybu řasinek *in vitro* u lidských bronchiálních epitelových buněk (*human bronchial epithel*, HBE) původem od pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči F508del. Přesné mechanismy, jakými tezakaftor zlepšuje zpracování a přenos F508del-CFTR v buňce a jakými ivakaftor potencuje F508del-CFTR, nejsou známy.

Farmakodynamické účinky

Účinky na množství chloridových iontů v potu

Ve studii 661-106 (pacienti, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del*) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a placebem -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8; nominální hodnota $p < 0,0001^*$).

Ve studii 661-108 (pacienti, kteří byli heterozygotní nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené s reziduální aktivitou CFTR) byl léčebný rozdíl v průměrné absolutní změně množství chloridových iontů v potu v 8. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a placebem -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; nominální hodnota $p < 0,0001^*$) a mezi ivakaftorem a placebem -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; nominální hodnota $p < 0,0001^*$).

Ve studii 661-115 (pacienti ve věku od 6 do méně než 12 let, kteří byli homozygotní nosiči mutace *F508del* nebo heterozygotní nosiči mutace *F508del* a druhé mutace spojené se zbytkovou aktivitou CFTR) byla v rámci léčby průměrná absolutní změna chloridů v potu v 8. týdnu -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3; nominální hodnota $p < 0,0001$) oproti počáteční hodnotě. V analýzách podskupin byla u pacientů s F/F (homozygotních nosičů mutace genu *F508del*) průměrná absolutní změna -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0; -9,9) a u pacientů s F/RF (heterozygotních nosičů mutace genu *F508del* a druhé mutace spojené se zbytkovou aktivitou CFTR) byla průměrná absolutní změna -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8; -0,9).

*Nominální hodnota p , založená na hierarchickém postupu testování.

V části A studie 661-116 pacienti (ve věku od 6 let) pokračovali ze studií 616-113 části B a 661-115. Změny množství chloridových iontů v potu pozorované ve studiích 661-113 části B a 661-115 se udržovaly po dobu 96 týdnů léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem. Průměrná absolutní změna množství chloridových iontů v potu metodou nejmenších čtverců byla v 96. týdnu oproti počáteční hodnotě v parentálních studiích -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9; -10,5) u pacientů z části B studie 661-113 a -13,8 mmol/l u pacientů ze studie 661-115 (95% CI: -17,7; -9,9).

Hodnocení EKG

Ani tezakaftor a ani ivakaftor v dávkách 3násobně převyšujících terapeutickou dávku neprodlužují zdravým osobám interval QTcF.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku Symkevi v kombinaci s tabletami ivakaftoru 150 mg u dospělých a dospívajících pacientů s CF byla prokázána ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 (studii 661-106 a studii 661-108) a v jedné otevřené prodloužené studii fáze 3 (studii 661-110).

Studie 661-106 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů. Bylo randomizováno celkem 504 pacientů ve věku od 12 let (průměr věku 26,3 let), kteří byli homozygotními nosiči mutace *F508del* v genu *CFTR*, (randomizace 1:1: pro přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem 248 pacientů, pro placebo 256 pacientů). Pacienti měli hodnotu objemu usilovného výdechu za jednu sekundu vyjádřenou v procentech předpokládané hodnoty (ppFEV₁) při screeningu v rozmezí 40 až 90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 60,0 % (rozmezí: 27,8 % až 96,2 %).

Studie 661-108 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná zkřížená studie se 2 obdobími a 3 typy léčby v délce 8 týdnů. Celkem 244 pacientů ve věku od 12 let (průměr věku 34,8 let), kteří byli heterozygotními nosiči mutace *F508del* s druhou mutací související s reziduální aktivitou CFTR, bylo randomizováno do skupin a bylo léčeno různými typy léčeb v určitém sledu. Typy léčeb zahrnovaly přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, ivakaftor a placebo. Pacienti

měli ppFEV₁ při screeningu v rozmezí 40 až 90 %. Průměrná hodnota ppFEV₁ na začátku studie byla 62,3 % (rozmezí: 34,6 % až 93,5 %).

Pacienti ve studiích 661-106 a 661-108 během studií pokračovali ve své standardní léčbě CF (např. bronchodilatancií, inhalačními antibiotiky, dornázou alfa a hypertonickým roztokem) a byli vhodnými kandidáty pro zařazení do otevřené prodloužené studie v délce 96 týdnů (studie 661-110). Pacienti měli potvrzený genotyp mutace *CFTR* specifikované protokolem a potvrzenou diagnózu CF.

Pacienti, kteří měli v anamnéze kolonizaci mikroorganismy přispívajícími k rychlejšímu zhoršení stavu plic, např. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* nebo *Mycobacterium abscessus*, nebo kteří měli při screeningu dvě nebo více zvýšených hodnot jaterních testů (ALT, AST, ALP, GGT ≥ 3 x ULN nebo celkový bilirubin ≥ 2 x ULN) nebo AST nebo ALT ≥ 5 x ULN, byli z obou studií vyloučeni.

Studie 661-106

Ve studii 661-106, vedla léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení ppFEV₁ (viz tabulka 5). Léčebný rozdíl v primárním cílovém parametru v průměrné absolutní změně hodnoty (95% CI) ppFEV₁ ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi přípravkem Symkevi (v kombinaci s ivakaftorem) a placebem byl 4,0 procentní body (95% CI: 3,1; 4,8; $p < 0,0001$). Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo pozorováno při prvním hodnocení 15. den a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 24 týdnů. Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, pohlaví, hodnotu ppFEV₁ na začátku studie, kolonizaci bakteriemi rodu *Pseudomonas*, souběžné použití standardních terapií v souvislosti s CF a zeměpisnou oblast. Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků najdete v tabulce 5.

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 661-106)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 256	Symkevi v kombinaci s ivakaftorem n = 248
Primární			
ppFEV ₁ Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Průměrná absolutní změna ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (procentní body)**	Průměr léčebného rozdílu metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>	4,0 (3,1; 4,8) <i>p</i> < 0,0001*
Klíčové sekundární			
ppFEV ₁ Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Relativní změna ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (%)**	Průměr léčebného rozdílu metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>	6,8 (5,3; 8,3) <i>p</i> < 0,0001*
Plicní exacerbace	Počet pacientů s příhodami (n/N) Počet příhod (frekvence příhod za rok [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Počet případů plicní exacerbace ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě	Poměr frekvence (<i>rate ratio</i> , RR) (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>p</i> = 0,0054*
BMI Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absolutní změna ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (kg/m ²)**	Průměr léčebného rozdílu metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>p</i> = 0,4127 [#]
	n/N Průměr (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 661-106)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 256	Symkevi v kombinaci s ivakaftorem n = 248
Skóre v respirační doméně CFQ-R Počáteční hodnota	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Absolutní změna ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (body)**	Průměr léčebného rozdílu metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>)	5,1 (3,2; 7,0) nominální hodnota <i>p</i> < 0,0001 [±]	
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>Standard Deviation</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>Confidence Interval</i>); BMI: index tělesné hmotnosti (<i>Body Mass Index</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>).</p> <p>**Model smíšených efektů pro opakované hodnoty s léčbou, návštěvou, interakcí léčby dle návštěvy, pohlaví, věkovou skupinou (< 18, ≥ 18 let) při screeningu, počáteční hodnotou a interakcí počáteční hodnoty dle návštěvy jako fixními efekty.</p> <p>*Indikuje statistickou významnost potvrzenou v hierarchickém postupu testování.</p> <p>†Odhadnutá frekvence výskytu příhod za rok vypočtená z údajů ze 48 týdnů za rok.</p> <p>#Hodnota <i>p</i> nebyla statisticky významná.</p> <p>±Nominální hodnota <i>p</i>, založená na hierarchickém postupu testování.</p>			

Podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem bylo spojeno s nižší frekvencí výskytu závažných příhod plicní exacerbace ročně vyžadujících hospitalizaci nebo intravenózní terapii antibiotiky (0,29) v porovnání s placebem (0,54). Poměr frekvence oproti placebo byl 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; nominální hodnota *p* = 0,0042). V léčené skupině bylo méně příhod plicní exacerbace vyžadujících intravenózní terapii antibiotiky ve srovnání se skupinou užívající placebo (RR: 0,53 [95% CI: 0,34; 0,82]; nominální hodnota *p* = 0,0042). Výskyt příhod plicní exacerbace vyžadujících hospitalizaci je v obou léčebných skupinách obdobný (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36]; *p* = 0,3801).

Hodnota BMI se zvýšila v obou léčebných skupinách (přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem: 0,18 kg/m²; placebo: 0,12 kg/m²). Léčebný rozdíl 0,06 kg/m² pro průměrnou změnu hodnoty BMI ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (95% CI: -0,08; 0,19) nebyl statisticky významný (*p* = 0,4127).

Pokud se týká skóre respirační domény dotazníku CFQ-R (míry respiračních příznaků relevantních u pacientů s CF, zahrnujících kašel, tvorbu sputa a dýchací potíže), procento pacientů se zlepšením nejméně o 4 body ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě (minimální klinický významný rozdíl) činilo 51,1 % u přípravku Symkevi a 35,7 % u placeba.

Studie 661-108

U 244 pacientů zařazených do studie 661-108 byly zjištěny následující mutace s reziduální aktivitou CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G a 3849+10kbC→T.

Ve studii 661-108, vedla léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení ppFEV₁ (viz tabulka 6). Léčebný rozdíl v primárním cílovém parametru v průměrné absolutní změně hodnoty ppFEV₁ u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a u pacientů léčených placebem v průměru 4. týdne a 8. týdne oproti počáteční hodnotě

byl 6,8 procentních bodů (95% CI: 5,7; 7,8; $p < 0,0001$). Léčebný rozdíl u pacientů léčených samotným ivakaftorem a u pacientů léčených placebem byl 4,7 procentních bodů (95% CI: 3,7, 5,8; $p < 0,0001$) a 2,1 procentních bodů (95% CI: 1,2; 2,9) u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a u pacientů léčených samotným ivakaftorem. Průměrné zlepšení hodnoty ppFEV₁ bylo pozorováno při prvním hodnocení 15. den a bylo zachováno po celé léčebné období trvající 8 týdnů. Zlepšení hodnot ppFEV₁ bylo pozorováno bez ohledu na věk, závažnost onemocnění, pohlaví, třídu mutace, kolonizaci bakteriemi rodu *Pseudomonas*, souběžné použití standardních terapií v souvislosti s CF a zeměpisnou oblast. Souhrn primárních a důležitých sekundárních výsledků viz tabulka 6.

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 661-108)					
Analýza	Statistika	Placebo n = 161	Ivakaftor n = 156	Symkevi v kombinaci s ivakaftorem n = 161	
ppFEV ₁ Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (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)	
	Absolutní změna v průměru 4. týdne a 8. týdne oproti počáteční hodnotě (procentní body)**	Průměr léčebného rozdílu oproti placebo metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA <i>p</i> < 0,0001*	4,7 (3,7; 5,8) <i>p</i> < 0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>p</i> < 0,0001*
	Průměr léčebného rozdílu oproti IVA metodou nejmenších čtverců (95% CI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)	
Skóre v respirační doméně CFQ-R Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Průměr změny v rámci skupiny metodou nejmenších čtverců (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)	
	Absolutní změna v průměru 4. týdne a 8. týdne oproti počáteční hodnotě (body)**	Průměr léčebného rozdílu oproti placebo metodou nejmenších čtverců (95% CI) Hodnota <i>p</i>	NA NA <i>p</i> < 0,0001*	9,7 (7,2; 12,2) <i>p</i> < 0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>p</i> < 0,0001*
	Průměr léčebného rozdílu oproti IVA metodou nejmenších čtverců (95% CI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)	
<p>ppFEV₁: hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu vyjádřená v procentech předpokládané hodnoty (<i>percent predicted Forced Expiratory Volume in 1 second</i>); SD: směrodatná odchylka (<i>Standard Deviation</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>Confidence Interval</i>); NA: neuplatňuje se; IVA: ivakaftor; CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised</i>).</p> <p>**Lineární model smíšených efektů s léčbou, obdobím a počáteční hodnotou ppFEV₁ ve studii jako fixními efekty a s pacientem jako náhodným efektem.</p> <p>*Indikuje statistickou významnost potvrzenou v hierarchickém postupu testování.</p>					

Analýza podskupiny pacientů se závažnou plicní dysfunkcí (ppFEV₁ < 40)

Do studie 661-106 a studie 661-108 bylo zařazeno celkem 39 pacientů s hodnotou ppFEV₁ < 40 léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem. Ve studii 661-106 byl 23 pacientům s hodnotou ppFEV₁ < 40 na začátku studie podáván přípravek Symkevi a 24 pacientům bylo podáváno placebo. Průměrný léčebný rozdíl v absolutní změně hodnoty ppFEV₁ ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě u pacientů léčených přípravkem Symkevi a u pacientů léčených placebem v této podskupině

byl 3,5 procentních bodů (95% CI: 1,0; 6,1). Ve studii 661-108 byl 16 pacientům s hodnotou ppFEV₁ < 40 na začátku studie podáván přípravek Symkevi, 13 pacientům byl podáván ivakaftorem a 15 pacientům bylo podáváno placebo. Průměrný léčebný rozdíl v absolutní změně hodnoty ppFEV₁ v průměru 4. týdne a 8. týdne u pacientů léčených přípravkem Symkevi a u pacientů léčených placebem byl 4,4 procentních bodů (95% CI: 1,1; 7,8). Průměrný léčebný rozdíl u pacientů léčených ivakaftorem a u pacientů léčených placebem byl 4,4 procentních bodů (95% CI: 0,9; 7,9).

Studie 661-110

Studie 661-110 byla otevřená, multicentrická, pokračovací studie fáze 3 v délce 96 týdnů, která hodnotila bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem u pacientů, kteří se zúčastnili studií 661-106 (n = 462) a 661-108 (n = 227). Účinnost byla ve studii 661-110 sekundárním cílem a u cílových parametrů účinnosti neproběhla úprava zohledňující multiplicitu.

Pacienti, kterým bylo ve studii 661-106 i ve studii 661-108 podáváno placebo, vykázali při léčbě přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 661-110 zlepšení v hodnotě ppFEV₁ (studie 661-106: změna v rámci skupiny = 2,1 procentních bodů [95% CI: 0,8; 3,3]; studie 661-108: změna v rámci skupiny = 4,1 procentních bodů [95% CI: 2,2; 6,0]). Pacienti, kterým byl v základních studiích podáván přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykázali v pokračovací studii mírný útlum hodnoty ppFEV₁, celkový účinek léčby byl však stále pozitivní po dobu 120 týdnů ve studii 661-106 a 104 týdnů ve studii 661-108.

Obdobný trend byl pozorován ve skóre respirační domény dotazníku CFQ-R, v míře plicní exacerbace a hodnotě BMI.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku od 12 let

Dospívající byli zahrnuti do studií společně s dospělými.

Dospívající pacienti s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR (studie 661-106)

Ve studii 661-106 byla průměrná absolutní změna (SE) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě 3,5 (0,6) procentních bodů ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a -0,4 (0,6) procentního bodu ve skupině léčené placebem. Pacienti, kterým byl ve studii 661-106 podáván přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykazovali trvalé zlepšování v hodnotě ppFEV₁ po dobu 96 týdnů ve studii 661-110 (změna v rámci skupiny = 1,5 [1,6] procentních bodů). Pacienti, kterým bylo nejprve podáváno placebo, vykázali při léčbě přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 661-110 zlepšení o 0,9 (1,7) procentního bodu.

Ve studii 661-106 byla průměrná absolutní změna (SE) z-skóre BMI oproti počáteční hodnotě -0,01 (0,05) kg/m² ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a 0,00 (0,05) kg/m² ve skupině léčené placebem. Ve studii 661-110 změna z-skóre BMI ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem přetrvávala a pacienti, kteří byli dříve léčení placebem, vykázali zvýšení hodnoty o 0,12 (0,07) kg/m².

Dospívající pacienti s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace F508del a druhé mutace související s reziduální aktivitou CFTR (studie 661-108)

Ve studii 661-108 byla průměrná absolutní změna (SE) hodnoty ppFEV₁ oproti počáteční hodnotě 11,7 (1,2) procentních bodů ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, 7,6 (1,2) procentních bodů ve skupině léčené ivakaftorem a -0,4 (1,2) procentního bodu ve skupině léčené placebem. Pacienti, kterým byl ve studii 661-108 podáván přípravek Symkevi v kombinaci

s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykázali přetrvávající zlepšení v hodnotě ppFEV₁ po dobu 96 týdnů ve studii 661-110 (změna v rámci skupiny = 16,9 [4,0] procentních bodů). Pacienti, kteří byli dříve léčeni ivakaftorem nebo jim bylo podáváno placebo, vykázali při léčbě přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 661-110 zlepšení o 4,1 (4,5) procentního bodu, respektive o 6,0 (3,5) procentních bodů.

Ve studii 661-108 byla průměrná absolutní změna (SE) z-skóre BMI oproti počáteční hodnotě 0,24 (0,07) kg/m² ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, 0,20 (0,07) kg/m² ve skupině léčené ivakaftorem a 0,04 (0,07) kg/m² ve skupině léčené placebem. Ve studii 661-110 přetrvávala změna z-skóre BMI ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem 0,29 (0,22) kg/m², ve skupině léčené ivakaftorem 0,23 (0,27) kg/m² a ve skupině, které bylo podáváno placebo, 0,23 (0,19) kg/m².

Pediatrickí pacienti ve věku od 6 do < 12 let

Studie 661-115

Studie 661-115 byla dvojitě zaslepená studie fáze 3 trvající 8 týdnů u 67 pacientů ve věku od 6 do 12 let (průměrný věk 8,6 roku), kteří byli randomizováni v poměru 4: 1 buď do skupiny užívající přípravek Symkevi, nebo do zaslepené skupiny. Skupina užívající přípravek Symkevi zahrnovala pacienty, kteří byli homozygotní nosiči mutace genu *F508del* (F/F) (n = 42) nebo heterozygotní nosiči mutace genu *F508del* a zároveň druhé mutace spojené se zbytkovou aktivitou CFTR (F/RF) (n = 12). Zaslepené skupiny užívaly placebo, pokud byli homozygotní nosiči F/F (n = 10), nebo ivakaftor, pokud byli heterozygotní nosiči F/RF (n = 3). Padesát čtyři pacientů dostávalo buď tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg a ivakaftor 75 mg (pacienti s tělesnou hmotností < 40 kg na začátku studie) nebo tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg a ivakaftor 150 mg (pacienti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg na začátku studie) v časovém intervalu 12 hodin. Pacienti, kterým byl podáván tezakaftor/ivakaftor, měli hodnotu screeningového ppFEV₁ ≥ 70 % [průměrná počáteční hodnota ppFEV₁ 86,5 % (rozmezí: 57,9; 124,1 %)], počáteční hodnotu LCI_{2,5} 9,56 (rozmezí: 6,95; 15,52) a tělesnou hmotnost ≥ 15 kg. Pacienti s abnormální funkcí jater nebo ledvin byli ze studie vyloučeni. Abnormální porucha funkce jater byla definována jako jakékoli dvě nebo více hladin AST, ALT, GGT, ALP ≥ 3násobek ULN; ≥ 2násobek ULN celkového bilirubinu; nebo hladiny ALT nebo AST ≥ 5násobek ULN. Abnormální funkce ledvin byla definována jako GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² vypočtená podle Counahanovy-Barrattovy rovnice.

Ve studii 661-115 vedla v rámci skupiny léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ke statisticky významnému snížení hodnoty LCI_{2,5} během 8 týdnů oproti počáteční hodnotě. Snížení LCI_{2,5} bylo pozorováno ve 2. týdnu a přetrvávalo do 8. týdne. Souhrn primárních a klíčových sekundárních cílových parametrů je uveden v tabulce 7. Parametry růstu, které byly exploratorními cílovými parametry, zůstaly po dobu 8 týdnů léčby přípravkem Symkevi stabilní.

Tabulka 7: Vliv přípravku Symkevi na parametry účinnosti (studie 661-115)		
Parametr	Počáteční hodnota průměr (SD) n = 54	Absolutní změna během 8 týdnů* průměr (95% CI) n = 54
Primární cílový parametr		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) <i>p</i> < 0,0001
Sekundární a další klíčové cílové parametry		
Skóre respirační domény CFQ-R (body)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: směrodatná odchylka (<i>Standard Deviation</i>); CI: interval spolehlivosti (<i>Confidence Interval</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník pro cystickou fibrózu (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised</i>); FEV ₁ : hodnota objemu usilovného výdechu za 1 sekundu		
* změna v rámci skupiny		

V analýzách podskupin byla u pacientů s F/F a F/RF průměrná absolutní změna $LCI_{2,5}$ v rámci skupiny -0,39 (95% CI: -0,67; -0,10), respektive -0,92 (95% CI: -1,65; -0,20). Průměrná změna skóre respirační domény CFQ-R v rámci skupiny u pacientů s F/F a F/RF byla 1,4 bodu (95% CI: -1,9; 4,7), respektive 5,6 bodu (95% CI: -2,8; 13,9).

Dávky tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg a ivakaftoru 150 mg nebyly v klinických studiích u dětí ve věku od 6 do méně než 12 let s tělesnou hmotností 30 až < 40 kg zkoumány.

Studie 661-116 část A

Část A studie 661-116 byla otevřená, multicentrická, pokračovací studie fáze 3 v délce 96 týdnů, která hodnotila bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem u pacientů ve věku od 6 let. Pacienti v části A studie 661-116 pokračovali ze studií 616-113 části B (n = 64) a 661-115 (n = 66). Studie 661-113 byla otevřená studie fáze 3, která hodnotila bezpečnost a účinnost léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem u pacientů ve věku od 6 let do méně než 12 let. Odhady průměru stanoveného metodou nejmenších čtverců pro pacienty pokračující ve studii 661-115 byly vypočítány u pacientů, kteří byli randomizováni do skupiny užívající tezakaftor/ivakaftor v parentální studii (n = 53). Účinnost byla sekundárním cílem části A studie.

Změny pozorované během parentálních studií byly udržovány po dobu 96 týdnů léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem.

Průměrná absolutní změna $LCI_{2,5}$ vypočtená metodou nejmenších čtverců v 96. týdnu byla u pacientů ze studie 661-115 oproti počáteční hodnotě v parentální studii -0,95 (95% CI: -1,38; -0,52).

Průměrná absolutní změna skóre respirační domény CFQ-R vypočtená metodou nejmenších čtverců byla u pacientů z části B studie 661-113 6,0 bodů (95% CI: 1,1; 10,8) a u pacientů ze studie 661-115 6,4 bodu (95% CI: 3,5; 9,3) oproti počáteční hodnotě v parentální studii.

Průměrná absolutní změna z-skóre BMI vypočtená metodou nejmenších čtverců byla u pacientů z části B studie 661-113 -0,07 (SD: 0,61) a u pacientů ze studie 661-115 0,05 (SD: 0,52) oproti počáteční hodnotě v parentální studii.

Děti ve věku do 6 let

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s cystickou fibrózou. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tezakaftoru a ivakaftoru je u zdravých dospělých dobrovolníků a pacientů s CF podobná. Po podávání tezakaftoru jednou denně a ivakaftoru dvakrát denně pacientům s CF dosáhly plazmatické koncentrace tezakaftoru a ivakaftoru ustáleného stavu za 8 dnů, respektive za 3 až 5 dnů po zahájení léčby. Akumulační poměr tezakaftoru v ustáleném stavu je přibližně 2,3 a ivakaftoru 3,0. Expozice tezakaftoru (podávaného samostatně nebo v kombinaci s ivakaftorem) se zvyšuje přibližně úměrně dávce při zvyšujících se dávkách od 10 mg do 300 mg jednou denně. Klíčové farmakokinetické parametry tezakaftoru a ivakaftoru v ustáleném stavu jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů tezakaftoru a ivakaftoru v ustáleném stavu u pacientů s CF				
	Léčivá látka	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} nebo AUC_{0-12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)*
Tezakaftor 100 mg jednou denně / ivakaftor 150 mg každých 12 hodin	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
* AUC_{0-24h} pro tezakaftor a AUC_{0-12h} pro ivakaftor				

Absorpce

Po jednorázové dávce podané zdravým osobám po jídle se tezakaftor absorboval s mediánem (rozmezím) času do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) přibližně 4 hodiny (2 hodiny až 6 hodin). Medián (rozmezí) t_{max} ivakaftoru byl přibližně 6 hodin (3 hodiny až 10 hodin) ve stavu po jídle. Hodnota AUC tezakaftoru se nezměnila při podání s jídlem s obsahem tuku v porovnání s podmínkami nalačno. Hodnota AUC ivakaftoru se po podání v kombinaci s tezakaftorem zvýšila přibližně 3násobně při podání s jídlem s obsahem tuku; proto se přípravek Symkevi a ivakaftor musí podávat s jídlem s obsahem tuku.

Distribuce

Tezakaftor se přibližně z 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy, převážně na albumin. Ivakaftor se přibližně z 99 % váže na bílkoviny krevní plazmy, převážně na alfa-1-kyselý glykoprotein a na albumin. Po perorálním podávání tezakaftoru v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s ivakaftorem v dávce 150 mg každých 12 hodin pacientům s CF po jídle byla průměrná hodnota (\pm směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) zdánlivého distribučního objemu tezakaftoru 271 (157) l a ivakaftoru 206 (82,9) l. Tezakaftor ani ivakaftor nevstupují přednostně do lidských červených krvinek.

Biotransformace

Tezakaftor je u člověka výrazně metabolizován. Údaje *in vitro* naznačují, že tezakaftor je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4 a CYP3A5. Po perorálním podání jednorázové dávky 100 mg ^{14}C -tezakaftoru zdravým mužům byly M1-TEZ, M2-TEZ, a M5-TEZ třemi hlavními cirkulujícími metabolity tezakaftoru u člověka a tvořily 15 %, 31 %, respektive 33 % celkové radioaktivity. V ustáleném stavu každého z metabolitů byly expozice M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ přibližně 1,5násobně vyšší než expozice tezakaftoru. Metabolit M1-TEZ má podobnou účinnost jako tezakaftor a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M2-TEZ vykazuje o mnoho méně farmakologické aktivity než tezakaftor nebo M1-TEZ a metabolit M5-TEZ se nepovažuje za farmakologicky aktivní. Další minoritní cirkulující metabolit, M3-TEZ, se tvoří přímou glukuronidací tezakaftoru.

Ivakaftor je u člověka také výrazně metabolizován. *In vitro* a *in vivo* údaje naznačují, že je ivakaftor převážně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 a CYP3A5. Dvěma hlavními metabolity ivakaftoru u člověka jsou M1-IVA a M6-IVA. M1-IVA má přibližně šestinou účinnost ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

Účinek heterozygotního genotypu CYP3A4*22 na expozici tezakaftoru a ivakaftoru je konzistentní s účinkem souběžného podávání slabého inhibitoru CYP3A4, které není klinicky relevantní. Není nutná žádná úprava dávek tezakaftoru nebo ivakaftoru. U pacientů s homozygotním genotypem CYP3A4*22 nejsou k dispozici žádné údaje.

Eliminace

Po perorálním podávání tezakaftoru v dávce 100 mg jednou denně v kombinaci s ivakaftorem v dávce 150 mg každých 12 hodin pacientům s CF po jídle byly průměrné hodnoty (\pm SD) zdánlivé clearance tezakaftoru 1,31 (0,41) l/h a ivakaftoru 15,7 (6,38) l/h. Po podání tezakaftoru v kombinaci s ivakaftorem v ustáleném stavu pacientům s CF byl průměrný (SD) terminální poločas tezakaftoru přibližně 156 (52,7) hodin a ivakaftoru 9,3 (1,7) hodin. Průměrné (SD) poločasy eliminace metabolitů M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ byly podobné jako poločasy eliminace mateřské sloučeniny. Průměrné (SD) poločasy eliminace metabolitů M1-IVA a M6-IVA byly 11,3 (2,12) h, respektive 14,4 (6,14) h.

Po perorálním podání ^{14}C -tezakaftoru se většina dávky (72 %) vyloučila ve stolici (v nezměněné formě nebo jako metabolit M2-TEZ) a přibližně 14 % bylo zjištěno v moči (převážně jako metabolit M2-TEZ), což má za následek průměrné celkové vyloučení 86 % do 21 dnů po podání dávky. Méně

než 1 % podané dávky se vyloučilo v moči jako tezaftor v nezměněné formě, což prokazuje, že renální exkrece není u člověka hlavní cestou eliminace tezaftoru.

Po perorálním podání samotného ivakaftoru se většina ivakaftoru (87,8 %) po metabolické přeměně vylučovala ve stolici. Byla zaznamenána zanedbatelná exkrece ivakaftoru močí v nezměněné formě.

Porucha funkce jater

Po opakovaném podávání tezaftoru a ivakaftoru po dobu 10 dnů došlo u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třídy B podle Childa-Pugha, skóre 7 až 9) ke zvýšení AUC tezaftoru přibližně o 36 % a ke zvýšení C_{max} tezaftoru o 10 % a ke zvýšení AUC ivakaftoru o 50 % v porovnání se zdravými osobami ve skupinách podle demografických parametrů. Na základě těchto výsledků se u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater doporučuje modifikovaný režim podávání přípravku Symkevi (viz tabulka 3 v bodě 4.2).

Vliv těžké poruchy funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku tezaftoru a ivakaftoru nebyl hodnocen. Velikost zvýšení expozice u těchto pacientů není známa, ale očekává se, že bude větší než u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater. Použití přípravku Symkevi u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se proto nedoporučuje, pokud přínosy léčby nepřeváží nad jejími riziky (viz tabulka 3 v bodě 4.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

Podávání tezaftoru samotného nebo v kombinaci s ivakaftorem nebylo hodnoceno u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≤ 30 ml/min) ani u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění. Ve studii farmakokinetiky se samotným tezaftorem u člověka byla zaznamenána minimální eliminace tezaftoru a jeho metabolitů močí (v moči bylo zjištěno pouze 13,7 % z celkové radioaktivity, přičemž 0,79 % byl léčivý přípravek v nezměněné formě).

Ve studii farmakokinetiky se samotným ivakaftorem u člověka byla zaznamenána minimální eliminace ivakaftoru a jeho metabolitů močí (v moči bylo zjištěno pouze 6,6 % z celkové radioaktivity).

V populační farmakokinetické analýze údaje 665 pacientů léčených tezaftorem nebo tezaftorem v kombinaci s ivakaftorem z klinických studií fáze 2/3 naznačily, že lehká porucha funkce ledvin [$n = 147$; vypočtená rychlost glomerulární filtrace (eGFR), stanovená metodou modifikace diety při renálním onemocnění, $60 \text{ až } \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] a středně těžká porucha funkce ledvin [$n = 7$; eGFR $30 \text{ až } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] nemá významný vliv na clearance tezaftoru. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není doporučena žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění se při podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem doporučuje postupovat s opatrností.

Pohlaví

Farmakokinetické parametry tezaftoru a ivakaftoru jsou u mužů a žen podobné.

Rasa

Velmi omezené farmakokinetické údaje naznačují, že u pacientů europoidní rasy ($n = 652$) a jiné než europoidní rasy ($n = 8$) jsou expozice tezaftoru srovnatelné. Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy rasa neměla klinicky významný účinek na farmakokinetiku ivakaftoru u pacientů europoidní rasy ($n = 379$) a jiné než europoidní rasy ($n = 29$).

Starší pacienti

Do klinických studií přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem nebyli zařazeni pacienti ve věku nad 75 let. Farmakokinetické parametry tezakaftoru v kombinaci s ivakaftorem u starších pacientů (ve věku 65 až 72 let) jsou srovnatelné s farmakokinetickými parametry tezakaftoru u mladších dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Farmakokinetické parametry tezakaftoru a ivakaftoru jsou uvedeny v tabulce 9. Farmakokinetika tezakaftoru/ivakaftoru u dětí ve věku do 6 let nebyla zkoumána.

Tabulka 9: Průměrná (SD) expozice tezakaftoru a ivakaftoru podle věkových skupin				
Věková skupina	Dávka	Tezakaftor průměr (SD) AUC_{0-24 h} (μg·h/ml)	Ivakaftor průměr (SD) AUC_{0-12 h} (μg·h/ml)	M1-TEZ průměr (SD) AUC_{0-24 h} (μg·h/ml)
6 až < 12 let < 30 kg	TEZ 50 mg jednou denně / IVA 75 mg každých 12 hodin	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 až < 12 let ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg jednou denně / IVA 150 mg každých 12 hodin	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Dospívající	TEZ 100 mg jednou denně / IVA 150 mg každých 12 hodin	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Dospělí	TEZ 100 mg jednou denně / IVA 150 mg každých 12 hodin	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*Expozice u osob s tělesnou hmotností v rozmezí ≥ 30 až < 40 kg jsou předpoklady odvozené z populačního PK modelu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tezakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U březích potkanů byl pozorován přestup tezakaftoru přes placentu.

Studie juvenilní toxicity u potkanů exponovaných v období 7. až 35. postnatálního dne (PND 7-35) prokázaly mortalitu a moribunditu, a to i při nízkých dávkách. Nálezy souvisely s dávkou a byly obecně závažnější, pokud bylo podávání tezakaftoru zahájeno dříve v postnatálním období. Expozice u potkanů v období PND 21-49 nevykazovala toxicitu ani při nejvyšší dávce, která byla přibližně dvakrát vyšší než zamýšlená expozice u člověka. Tezakaftor a jeho metabolit M1-TEZ jsou substráty pro P-gp. Nižší úroveň aktivity P-gp v mozku u mladších potkanů měla za následek vyšší hladiny tezakaftoru a M1-TEZ v mozku. Tato zjištění nejsou relevantní pro indikovanou pediatrickou populaci ve věku 6 až 11 let, u které je úroveň aktivity P-gp ekvivalentní úrovni pozorované u dospělých.

Ivakaftor

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Podávání ivakaftoru bylo spojeno s mírným snížením hmotnosti semenných váčků, se snížením indexu celkové plodnosti a počtu březostí u samic, které se pářily s léčenými samci, a s významným snížením počtu žlutých tělísek a implantačních míst s následným zmenšením průměrné velikosti vrhu a snížením průměrného počtu životaschopných embryí na vrh u léčených samic. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pro fertilitu je na úrovni hladiny expozice odpovídající přibližně 5násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání v kombinaci tezakaftor/ivakaftor dospělým osobám v maximální doporučené dávce pro člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD).

V prenatalní a postnatalní studii došlo působením ivakaftoru ke snížení indexů přežití a laktace a ke snížení tělesné hmotnosti mláďat. Hodnota NOAEL pro životaschopnost a růst potomků je na úrovni hladiny expozice odpovídající přibližně 4násobku systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání v kombinaci tezakaftor/ivakaftor dospělým osobám v MRHD. U březích potkanů a králíků byl pozorován přestup ivakaftoru přes placentu.

Nález katarakty byly pozorovány u juvenilních potkanů, kterým byl od 7. do 35. dne po porodu podáván ivakaftor vyvolávající hladiny expozice odpovídající 0,25násobku MRHD vycházející ze systémové expozice ivakaftoru a jeho metabolitů při podávání v kombinaci tezakaftor/ivakaftor. Tento nález nebyl pozorován u plodů samic potkanů, kterým byl podáván ivakaftor od 7. do 17. dne březosti, u mláďat potkanů, která byla exponovaná příjmem mléka do 20. dne po porodu, u potkanů ve věku 7 týdnů ani u psů ve věku 3,5 až 5 měsíců léčených ivakaftorem. Potenciální význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Tezakaftor/ivakaftor

Kombinované studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů, jejichž součástí bylo souběžné podávání tezakaftoru a ivakaftoru za účelem posouzení potenciálu aditivní a/nebo synergické toxicity, neodhalily žádné neočekávané toxicity ani interakce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Acetát-sukcinát hypromelosa
Natrium-lauryl-sulfát (E 487)
Hypromelosa 2910 (E 464)
Mikrokrytalická celulosa (E 460(i))
Sodná sůl kroskarmelosa (E 468)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety (Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety)

Hypromelosa 2910 (E 464)
Hyprolosa (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)

Potahová vrstva tablety (Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety)

Hypromelosa 2910 (E 464)
Hyprolosa (E 463)
Oxid titaničitý (E 171)
Mastek (E 553b)
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

4 roky

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr z PCTFE (polychlorotrifluorethylenu) / PVC (polyvinylchloridu) s krycí fólií hliník/papír.

Velikost balení: 28 tablet (4 blistrové karty po 7 tabletách).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. října 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 23. srpen 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg tezacaftoru a 150 mg ivacaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Otevřete.
Zavřete zasunutím této části.

S užíváním přípravku Symkevi můžete začít v kterýkoli den v týdnu.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1306/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Symkevi 100/150

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 100 mg tezacaftoru a 150 mg ivacaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Po Út St Čt Pá So Ne

S užíváním přípravku Symkevi můžete začít v kterýkoli den v týdnu.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1306/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 100 mg/150 mg tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Otevřete.
Zavřete zasunutím této části.

S užíváním přípravku Symkevi můžete začít v kterýkoli den v týdnu.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1306/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Symkevi 50/75

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

7 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Užívejte tablety s jídlem s obsahem tuku.

Po Út St Čt Pá So Ne

S užíváním přípravku Symkevi můžete začít v kterýkoli den v týdnu.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1306/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Symkevi 50 mg/75 mg tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vertex

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety
Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety
tezakaftor (*tezacaftorum*) / ivakaftor (*ivacaftorum*)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Symkevi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Symkevi užívat
3. Jak se přípravek Symkevi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Symkevi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Symkevi a k čemu se používá

Přípravek Symkevi obsahuje dvě léčivé látky, tezakaftor a ivakaftor. U některých pacientů s cystickou fibrózou (CF) tento přípravek pomáhá plicním buňkám lépe fungovat. CF je dědičné onemocnění, při kterém se mohou plíce a trávicí systém ucpávat hustým lepkavým hlenem.

Přípravek Symkevi působí na bílkovinu, která se označuje jako CFTR (transmembránový regulátor vodivosti, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), která je u některých pacientů s CF (kteří jsou nosiči mutace v genu CFTR) poškozená. Ivakaftor způsobuje, že bílkovina funguje lépe, zatímco tezakaftor zvyšuje množství bílkoviny na povrchu buněk. Přípravek Symkevi se obvykle užívá s ivakaftorem, dalším léčivým přípravkem.

Přípravek Symkevi užívaný s ivakaftorem je dlouhodobou léčbou pro pacienty ve věku od 6 let, kteří mají CF s určitými genetickými mutacemi, jejichž následkem je snížené množství bílkoviny CFTR a/nebo její zhoršená funkce.

Přípravek Symkevi užívaný s ivakaftorem pomáhá dýchání tím, že zlepšuje funkci plic. Můžete také zaznamenat, že nejste tak často nemocný(á), a/nebo že je pro Vás jednodušší přibrat na váze.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Symkevi užívat

Neužívejte přípravek Symkevi

- **Jestliže jste alergický(á) na tezakaftor, ivakaftor, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).**

Pokud se tato informace na Vás vztahuje, **porad'te se se svým lékařem**, aniž byste užil(a) tabletu.

Upozornění a opatření

- **Poradte se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce jater** nebo jste ji měl(a) v minulosti. Lékař Vám možná bude muset upravit dávku.
- Před zahájením léčby přípravkem Symkevi a v jejím průběhu bude Váš lékař provádět **krevní testy ke kontrole funkce jater**, obzvláště pokud jste v minulosti při krevním vyšetření měl(a) zvýšené hladiny jaterních enzymů. U pacientů s CF, kterým byl podáván přípravek Symkevi, byly pozorovány zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi.
- U pacientů se závažným onemocněním jater, kteří byli léčeni v jiném režimu obsahujícím modulátor *CFTR*, bylo pozorováno poškození jater a zhoršení funkce jater. Toto zhoršení funkce jater může být závažné a může vyžadovat transplantaci.

Pokud máte jakékoli příznaky poruchy funkce jater, **informujte ihned svého lékaře**. Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4.

- V průběhu užívání přípravku Symkevi byly u pacientů hlášeny deprese (zahrnující sebevražedné myšlenky a sebevražedné chování), které se obvykle objevily během prvních tří měsíců léčby. Okamžitě se poradte s lékařem, pokud se u Vás (nebo u někoho, kdo tento přípravek užívá) objeví některý z následujících příznaků: smutná nebo změněná nálada, úzkost, pocity emoční nepohody nebo myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, které mohou být známkami deprese.
- Před zahájením léčby přípravkem Symkevi a v jejím průběhu **bude lékař možná provádět vyšetření očí**. U některých dětí a dospívajících léčených těmito látkami se objevilo zakalení oční čočky (zákal čočky, katarakta) bez jakéhokoli vlivu na zrak.
- **Informujte svého lékaře, pokud máte poruchu funkce ledvin** nebo jste ji měl(a) v minulosti.
- Před zahájením léčby **se poradte se svým lékařem**, pokud jste podstoupil(a) **transplantaci orgánů**.

Děti ve věku do 6 let

Přípravek Symkevi se nesmí používat u dětí ve věku do 6 let. Není známo, zda je přípravek Symkevi u dětí ve věku do 6 let bezpečný a účinný.

Další léčivé přípravky a přípravek Symkevi

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky mohou ovlivnit působení přípravku Symkevi nebo způsobit vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z níže uvedených léčivých přípravků. Pokud kterýkoli z nich užíváte, může lékař změnit dávku jednoho z léků.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol a flukonazol.
- **Antibiotika** (používaná k léčbě bakteriálních infekcí). Mezi ně patří telithromycin, klarithromycin, erythromycin, rifampicin a rifabutin.
- **Antikonvulziva** (používaná k léčbě epilepsie a epileptických záchvatů). Mezi ně patří fenobarbital, karbamazepin a fenytoin.
- **Rostlinné přípravky**. Mezi ně patří třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresiva** (používaná po transplantaci orgánů). Mezi ně patří cyklosporin, takrolimus, sirolimus a everolimus.
- **Srdeční glykosidy** (používané k léčbě některých srdečních potíží). Mezi ně patří digoxin.
- **Antikoagulantia** (používaná k prevenci krevních sraženin). Mezi ně patří warfarin.
- **Léčivé přípravky k léčbě cukrovky**. Mezi ně patří glimepirid a glipizid.

Přípravek Symkevi s jídlem a pitím

V průběhu léčby nejezte jídla ani nepijte nápoje s obsahem grapefruitu, protože taková jídla a nápoje mnohou zesílí nežádoucí účinky přípravku Symkevi tím, že se zvýší množství přípravku Symkevi v organismu.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- **Těhotenství:** Užívání tohoto přípravku se v těhotenství nedoporučuje. Lékař Vám poradí, co je pro Vás a Vaše dítě nejlepší.
- **Kojení:** Tezakaftor a ivakaftor se vylučují do mateřského mléka. Váš lékař zváží přínos kojení pro dítě a výhody léčby pro Vás a pomůže Vám s rozhodnutím, zda ukončit kojení nebo léčbu.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Symkevi může způsobit závrať. Pokud máte závrať, neřid'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole ani nepoužívejte stroje až do odeznění příznaků.

Přípravek Symkevi obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Symkevi užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Pro různé věkové skupiny existují různé síly přípravku. Zkontrolujte, zda Vám byla vydána správná dávka (níže).

Přípravek Symkevi se obvykle užívá s ivakaftorem.

Věk / Tělesná hmotnost	Ráno (1 tableta)	Večer (1 tableta)
6 až < 12 let s tělesnou hmotností < 30 kg	tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 až < 12 let s tělesnou hmotností ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
od 12 let	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Tablety užívejte v časových intervalech přibližně 12 hodin.

Tablety přípravku Symkevi i tablety ivakaftoru užívejte s jídlem, které obsahuje tuk. Jídla nebo svačiny s obsahem tuku zahrnují pokrmy připravené na másle nebo oleji nebo pokrmy obsahující vejce. Další jídla s obsahem tuku jsou:

- Sýr, plnotučné mléko, výrobky z plnotučného mléka, jogurt, čokoláda
- Maso, tučné ryby
- Avokádo, hummus, výrobky na bázi sóji (tofu)
- Ořechy, výživové tyčinky nebo nápoje s obsahem tuku

Tablety se užívají perorálně (ústí).

Tabletu spolkněte vcelku. Tablety před spolknutím nežvýkejte, nedrťte ani nelámejte.

Nepřestávejte užívat žádný z léků, které užíváte, pokud Vám k tomu Váš lékař nedá pokyn.

Pokud máte poruchu funkce jater, buď středně těžkou, nebo těžkou, může Vám lékař snížit dávku tablet, protože Vaše játra nedokáží lék zpracovat tak rychle, jak je obvyklé.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Symkevi, než jste měl(a)

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud je to možné, přineste s sebou svůj lék a tuto příbalovou informaci. Mohou se objevit nežádoucí účinky včetně těch, které jsou uvedeny níže v bodě 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Symkevi

- Jestliže zapomenete užít buď ranní tabletu přípravku Symkevi, nebo večerní tabletu ivakaftoru, a vzpomenete si na to **do 6 hodin** od doby, kdy jste měl(a) tabletu užít, užijte vynechanou tabletu ihned.
- Pokud uplynulo **více než 6 hodin**, vynechanou tabletu neužívejte. Pouze počkejte a užijte další tabletu v obvyklé době.
- **Neužívejte 2 tablety**, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Symkevi

Lékař Vám sdělí, jak dlouho budete muset přípravek Symkevi užívat. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) pravidelně. Nic neměňte, pokud Vám k tomu lékař nedá pokyn.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Možné známky poruchy funkce jater

Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi jsou velmi časté u pacientů s CF. Toto mohou být známky poruchy funkce jater:

- Bolest nebo nepříjemný pocit v pravé horní části břicha
- Zežloutnutí kůže nebo očního bělma
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení nebo zvracení
- Tmavě zbarvená moč

Deprese

Známky deprese zahrnují smutnou nebo změněnou náladu, úzkost, pocity emoční nepohody.

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, **informujte ihned svého lékaře.**

Nežádoucí účinky pozorované při podávání přípravku Symkevi:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy
- Běžné nachlazení

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Pocit na zvracení (nauzea)
- Ucpaný nos (zduření sliznice nosních dutin)
- Závrať

Nežádoucí účinky pozorované při podávání ivakaftoru:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Infekce horních cest dýchacích (běžné nachlazení), zahrnující bolest v krku a překrvení nosní sliznice
- Bolest hlavy
- Závrať
- Bolest břicha
- Průjem
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- Vyrážka
- Změny typu bakterií v hlenu

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- Rýma
- Bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu
- Zvonění v uších
- Zarudnutí v uchu
- Porucha vnitřního ucha (závrať nebo motání hlavy)
- Překrvení sliznice vedlejších nosních dutin
- Zarudnutí v krku
- Útvar v prsu

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů)

- Otok ucha
- Zánět prsu
- Zvětšení prsu u mužů
- Změny bradavky nebo bolest bradavek

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Symkevi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Symkevi obsahuje

Léčivými látkami jsou tezakaftor (*tezacaftorum*) a ivakaftor (*ivacaftorum*).

Symkevi 50 mg / 75 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: acetát-sukcinát hypromelosa, natrium-lauryl-sulfát (E 487), hypromelosa 2910 (E 464), mikrokrytalická celulóza (E 460(i)), sodná sůl kroskarmelosa (E 468) a magnesium-stearát (E 470b) (viz bod 2 „Přípravek Symkevi obsahuje sodík“).
- Potahová vrstva tablety: hypromelosa 2910 (E 464), hyprolosa (E 463), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b).

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru a 150 mg ivakaftoru.

Dalšími složkami jsou:

- Jádru tablety: acetát-sukcinát hypromelosa, natrium-lauryl-sulfát (E 487), hypromelosa 2910 (E 464), mikrokrytalická celulóza (E 460(i)), sodná sůl kroskarmelosa (E 468) a magnesium-stearát (E 470b) (viz bod 2 „Přípravek Symkevi obsahuje sodík“).
- Potahová vrstva tablety: hypromelosa 2910 (E 464), hyprolosa (E 463), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b) a žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Symkevi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Symkevi 50 mg/75 mg potahované tablety jsou bílé, oválné tablety (rozměry 12,70 mm × 6,78 mm) s vyraženým označením „V50“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Symkevi 100 mg/150 mg potahované tablety jsou žluté, oválné tablety (rozměry 15,9 mm × 8,5 mm) s vyraženým označením „V100“ na jedné straně a hladké na druhé straně.

Přípravek Symkevi je k dispozici v následující velikosti balení:

Velikost balení 28 tablet (4 blistrové karty po 7 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tezakaftoru/ivakaftoru dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům o riziku výskytu deprese a souvisejících příhod získaných ze spontánních hlášení v rámci sledování po uvedení přípravku na trh, včetně některých případů s těsnou časovou souvislostí a pozitivní de-challenge a re-challenge, a s ohledem na aktualizaci informací o přípravku pro kombinaci ELX/TEZ/IVA výbor PRAC usoudil, že příčinná souvislost mezi IVA/TEZ a depresí je přinejmenším opodstatněně možná.

Kromě toho výbor PRAC doporučuje aktualizaci informací o přípravku tak, aby odrážely skutečnost, že tezakaftor a ivakaftor se vylučují do lidského mateřského mléka na základě údajů ze 2 publikací, které prokázaly vylučování obou léčivých látek do mateřského mléka 5 pacientek, . Z tohoto důvodu se od držitele rozhodnutí o registraci požaduje aktualizace znění bodu 4.6 týkající se kojení.

Výbor PRAC žádá, aby držitel rozhodnutí o registraci předložil v příštím PSUR pro přípravek Symkevi souhrnný přehled všech údajů týkajících se vylučování do mateřského mléka, včetně dostupných údajů z literatury. Dále má být stejný souhrnný přehled (včetně všech dostupných údajů a údajů z literatury) poskytnut také pro nadcházející PSUR pro přípravek Kaftrio (DLP 20. října 2023).

Výbor PRAC rovněž doporučil, aby informace o přípravku léčivých přípravků obsahujících kombinaci IVA/TEZ/ELX byly při nejbližší regulační příležitosti odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s celkovými závěry a důvody doporučení výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tezakaftoru/ivakaftoru výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tezakaftor/ivakaftor zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.