

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tezacaftorum 100 mg a ivacaftorum 150 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Symkevi je v kombinovaném režimu s tabletami ivakaftoru 150 mg indikován k léčbě pacientů s cystickou fibrózou (*cystic fibrosis*, CF) ve věku od 12 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 genotypování, aby bylo možné potvrdit přítomnost indikované mutace.

Dávkování

Dospělí a dospívající ve věku od 12 let

V kombinovaném režimu s tabletami ivakaftoru 150 mg

Doporučená dávka je jedna tableta přípravku Symkevi (tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg) užívaná ráno a jedna tableta ivakaftoru 150 mg užívaná večer 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 jakákoli tableta.

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) musí být dávka upravena podle tabulky 1 (viz body 4.4 a 4.5).

Tabulka 1: Doporučené dávkování při souběžném použití se středně silnými inhibitory CYP3A				
	1. den	2. den	3. den	4. den*
Ranní dávka				
Tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	✓	-	✓	-
Tableta ivakaftor 150 mg	-	✓	-	✓
Večerní dávka				
Tableta ivakaftor 150 mg	-	-	-	-
*V ostatních dnech pokračujte střídavě v podávání tablet tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg, respektive ivakaftor 150 mg.				

Pokud je přípravek podáván souběžně se silnými inhibitory CYP3A (např. ketokonazolem, itraconazolem, posakonazolem, vorikonazolem, telithromycinem a klarithromycinem), má být dávka upravena na jednu tabletu přípravku Symkevi dvakrát týdně užívanou v časových intervalech přibližně 3 až 4 dny. Večerní dávka ivakaftoru se nemá užívat (viz body 4.4 a 4.5).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem byly hodnoceny u malého počtu starších pacientů. V souvislosti s touto populací pacientů není nutná 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 opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Úpravy dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater viz tabulka 2. 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).

Tabulka 2: Doporučené dávkování pro pacienty s poruchou funkce jater			
	Lehká (třída A podle Childa-Pugha)	Středně těžká (třída B podle Childa-Pugha)	Těžká (třída C podle Childa-Pugha)
Ráno	Žádná úprava dávky	Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg jednou denně	Počáteční dávka: Jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg jednou denně. Dávkovací intervaly mají být upraveny v závislosti na klinické odpovědi a snášenlivosti.
Večer	Žádná úprava dávky	Žádná dávka ivakaftoru 150 mg	Žádná dávka ivakaftoru 150 mg

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Symkevi u dětí ve věku do 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání. Pacienty je nutné poučit, aby polykali tablety vcelku. Tablety se před spolknutím nesmí žvýkat, drtit ani lámat.

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 nebo plodů pomerančovníku hořkého (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem 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.

Vliv na jaterní testy

U pacientů s CF jsou často zvýšené hladiny aminotransferáz, což bylo pozorováno u některých pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, stejně jako u pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii. U všech pacientů se doporučuje stanovit hladiny aminotransferáz (ALT nebo AST) před zahájením léčby, každé 3 měsíce v průběhu prvního roku léčby, a poté pravidelně každý rok. U pacientů se zvýšenými hladinami aminotransferáz v anamnéze je nutné zvážit častější sledování. 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 by přínosy léčby převážily nad jejími riziky (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění se při použití přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem doporučuje postupovat opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantaci orgánů

Podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem nebylo testováno 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 sníženy 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 1 v bodu 4.2).

Katarakta

U pediatrických pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, stejně jako u pediatrických pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii, byly pozorovány 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).

Sodík

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 expozicím 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:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná (*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 1 v bodě 4.2).

Příklady silných inhibitorů CYP3A:

- 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 1 v bodě 4.2).

Příklady středně silných inhibitorů CYP3A:

- flukonazol
- erythromycin

Při souběžném podávání s grapefruitovou šťávou, která obsahuje jednu nebo více složek, jenž 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 nebo plodů pomerančovníku hořkého (viz bod 4.2).

Potenciál tezakafтору/ivakaftoru interagovat s transportéry

Studie *in vitro* prokázaly, že tezakafтор 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). Tezakafтор není substrátem OATP1B3. Neočekává se, že by expozice tezakafтору 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 tezakafтору) 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 mohly být klinicky relevantní.

Přípravek Symkevi může inhibovat OATP1B1 a zvyšovat expozice léčivými přípravky, které jsou substráty OATP1B1. Při souběžném podávání se substráty OATP1B1 je třeba postupovat s opatrností.

Ciprofloxacin

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

Léčivé přípravky ovlivněné působením tezakafтору 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 testován 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.

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

Není známo, zda se tezakaftor, ivakaftor nebo jejich metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly u laktujících samic potkanů vylučování tezakaftoru a ivakaftoru do mléka (viz bod 5.3). 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 lidí nejsou k dispozici. Tezakaftor neměl u samců a samic potkana žádný vliv na parametry fertility a reprodukční výkonnosti při dávkách do 100 mg/kg/den.

Ivakaftor

Údaje týkající se účinku ivakaftoru na fertilitu u lidí 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 nevyzmizí.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u pacientů ve věku od 12 let užívající přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem v souhrnných, placebem kontrolovaných 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 3 shrnuje nežádoucí účinky pozorované u pacientů ve věku od 12 let, užívajících přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem, vycházející ze souhrnných údajů ze tří dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií fáze 3. Tabulka 4 shrnuje nežádoucí účinky pozorované v klinických studiích u pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii. 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 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem		
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	velmi časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	velmi časté
	Závrať	časté

Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem		
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Překrvení vedlejší nosní dutiny	časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	časté

Tabulka 4: Nežádoucí účinky u pacientů léčených ivakaftorem v monoterapii		
Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida	velmi časté
	Rinitida	časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	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
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
	Zánět prsu, gynekomastie, porucha bradavky, bolest bradavky	méně časté
Vyšetření	Bakterie ve sputu	velmi časté

Údaje o bezpečnosti z předběžné bezpečnostní analýzy provedené u 867 pacientů zařazených do dlouhodobé pokračovací studie bezpečnosti a účinnosti (studie 3), včetně 326 pacientů s délkou kumulativní léčby přípravkem Symkevi podávaným v kombinaci s ivakafotrem \geq 48 týdnů, odpovídaly údajům o bezpečnosti zjištěným v placebech kontrolovaných studiích fáze 3.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Abnormality laboratorních vyšetření

Zvýšené hladiny aminotransferáz

V placebem kontrolovaných studiích fáze 3 (trvajících až 24 týdnů) byly incidence maximálních hladin aminotransferáz (ALT nebo AST) činitích > 8 násobek, > 5 násobek nebo > 3 násobek ULN podobné u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a u pacientů léčených placebem; 0,2 %, 1,0 % a 3,4 % u pacientů léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem 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 v kombinaci s ivakaftorem nebylo zaznamenáno zvýšení hladin aminotransferáz > 3 x ULN společně se zvýšením celkového bilirubinu > 2 x ULN.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil je celkově konzistentní u dospívajících a dospělých pacientů.

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 1 (pacienti homozygotními 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 2 (pacienti heterozygotními nosiči mutace F508del a s druhou mutací spojenou 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 $p < 0,0001^*$).

*Nominální hodnota p , založená na hierarchickém postupu testování.

Hodnocení EKG

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

Klinická účinnost

Účinnost přípravku Symkevi v kombinaci s tabletami ivakaftoru 150 mg u pacientů s CF byla prokázána ve dvou kontrolovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 (studii 1 a studii 2) a v jedné nezaslepené prodloužené studii fáze 3 (studii 3).

Studie 1 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 2 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 1 a 2 během studií pokračovali ve své standardní léčbě CF (např. bronchodilancií, inhalačními antibiotiky, dornázou alfa, a hypertonickým roztokem) a byli vhodnými kandidáty pro zařazení do nezaslepené prodloužené studie v délce 96 týdnů (studie 3). Pacienti měli potvrzený genotyp mutace *CFTR* specifikované protokolem a potvrzenou diagnózu CF.

Pacienti, kteří měli v anamnéze kolonizaci mikroorganismy přispívajícími ke 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 $\geq 3x$ ULN nebo celkový bilirubin $\geq 2x$ ULN) nebo AST nebo ALT $\geq 5x$ ULN, byli z obou studií vyloučeni.

Studie u pacientů s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR (studie 1)

Ve studii 1 vedla léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení ppFEV₁ (tabulka 5). Léčebný rozdíl v primárním cílovém parametru v průměrné absolutní změně hodnoty (95% CI) ppFEV₁ ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě mezi 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 medikací v souvislosti s CF a geografický region. Souhrn primárních a klíčových sekundárních výsledků najdete v tabulce 5.

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 1)			
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	88/256	62/248
	Počet příhod (frekvence příhod za rok [†])	122 (0,99)	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 [#]	
Skóre v respirační doméně CFQ-R Počáteční hodnota	n/N Průměr (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	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)

Tabulka 5: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 1)			
Analýza	Statistika	Placebo n = 256	Symkevi v kombinaci s ivakaftorem n = 248
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 vyžadujících hospitalizaci nebo intravenózní terapii antibiotiky (0,29) v porovnání s placebem (0,54). Poměr frekvence oproti placebu 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. týdnů 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. týdnů oproti počáteční hodnotě (minimální klinický významný rozdíl) činilo 51,1 % u přípravku Symkevi a 35,7 % u placeba.

Studie u pacientů s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace F508del a druhé mutace související s reziduální aktivitou CFTR (studie 2)

U 244 pacientů zařazených do studie 2 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 2 vedla léčba přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ke statisticky významnému zlepšení ppFEV₁ (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 medikací

v souvislosti s CF a geografický region. Souhrn primárních a důležitých sekundárních výsledků viz tabulka 6.

Tabulka 6: Primární a klíčové sekundární analýzy účinnosti, úplný analyzovaný soubor (studie 2)				
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 <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 <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 1 a studie 2 bylo zařazeno celkem 39 pacientů s hodnotou ppFEV₁ < 40 léčených přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem. Ve studii 1 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 2 byl 16 pacientům s hodnotou ppFEV₁ < 40 na začátku studie podáván přípravek Symkevi, 13 pacientům byl podáván ivakaftor 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).

Dlouhodobá pokračovací studie bezpečnosti a účinnosti (studie 3)

U pacientů, kteří se zúčastnili studií 1 (n = 459) a 2 (n = 226), probíhá nezaslepená, multicentrická, pokračovací studie fáze 3 v délce 96 týdnů, která hodnotí bezpečnost a účinnost dlouhodobé léčby přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem. **Předběžná analýza** byla provedena u pacientů ze studie 1 ve 24. týdnu a u pacientů ze studie 2 v 16. týdnu. Jelikož byla účinnost ve studii 3 sekundárním cílem, neproběhla úprava zohledňující multiplicitu.

Pacienti, kterým bylo ve studii 1 i ve studii 2 podáváno placebo, vykázali při léčbě přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 3 zlepšení v hodnotě ppFEV₁ (studie 1: změna v rámci skupiny = 4,2 [0,5] procentních bodů; studie 2: změna v rámci skupiny = 4,9 [0,6] procentních bodů). Pacienti, kterým byl ve studii 1 a studii 2 podáván přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykázali přetrvávající zlepšení v hodnotě ppFEV₁ po dobu 48 týdnů (24. týden ve studii 3), respektive 24 týdnů (16. týden ve studii 3).

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 hodnocení společně s dospělými.

Dospívající pacienti s CF, kteří jsou homozygotními nosiči mutace F508del v genu CFTR

Ve studii 1 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 1 podáván přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykazovali trvalé zlepšování v hodnotě ppFEV₁ po dobu 48 týdnů (změna v rámci skupiny = -0,8 [0,8] procentních bodů oproti počáteční hodnotě ve studii 3). Pacienti, kterým bylo nejprve podáváno placebo, vykázali při léčbě přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 3 zlepšení o 5,3 (0,7) procentních bodů.

Ve studii 1 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 3 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 0,10 (0,05) kg/m².

Dospívající pacienti s CF, kteří jsou heterozygotními nosiči mutace F508del a druhé mutace související s reziduální aktivitou CFTR

Ve studii 2 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 2 podáván přípravek Symkevi v kombinaci s ivakaftorem a kteří pokračovali v léčbě, vykázali přetrvávající zlepšení v hodnotě ppFEV₁ po dobu 24 týdnů (změna v rámci skupiny = 0,7 [1,5] procentního bodu oproti počáteční hodnotě ve studii 3). Pacienti, kteří byli dříve léčení ivakaftorem nebo jim bylo podáváno placebo, vykázali při léčbě

přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem ve studii 3 zlepšení o 1,6 (1,6) procentního bodu, respektive o 7,2 (1,2) procentních bodů.

Ve studii 2 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 3 změna z-skóre BMI ve skupině léčené přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem přetrvávala.

Děti ve věku do 12 let

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Symkevi v kombinaci s ivakaftorem u dětí ve věku do 12 let s cystickou fibrózou v souladu s Plánem pediatrického výzkumu (PIP), ve schválené indikaci. Informace o použití u dětí 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 dávkou 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 7.

Tabulka 7: Průměrné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrů tezakaftoru a ivakaftoru v ustáleném stavu u pacientů s CF				
	Léčivo	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} nebo AUC_{0-12h} (µg·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 jedné 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 (± 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 jedné dávky 100 mg ¹⁴C-tezakaftoru zdravým mužům byly M1-TEZ, M2-TEZ, a M5-TEZ třemi hlavními

cirkulujícími metabolity tezakafтору 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 tezakafтору. 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 tezakafтору.

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 šestinovou potenci ivakaftoru a považuje se za farmakologicky aktivní. Metabolit M6-IVA není považován za farmakologicky aktivní.

Není znám účinek potenciálně snížené aktivity CYP3A4 u pacientů nesoucích variantu CYP3A4*22 na expozice tezakafтору a ivakaftoru.

Eliminace

Po perorálním podávání tezakafтору 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 tezakafтору 1,31 (0,41) l/h a ivakaftoru 15,7 (6,38) l/h. Po podání tezakafтору v kombinaci s ivakaftorem v ustáleném stavu pacientům s CF byl průměrný (SD) terminální poločas tezakafтору 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 parentální 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 ¹⁴C-tezakafтору 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 vyplavení 86 % do 21 dnů po podání dávky. Méně než 1 % podané dávky se vyloučilo v moči jako tezakaftor v nezměněné formě, což prokazuje, že renální exkrece není u člověka hlavní cestou eliminace tezakafтору.

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 tezakafтору 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 přibližně o 36 % a ke zvýšení C_{max} tezakafтору 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 2 v bodě 4.2).

Vliv těžké poruchy funkce jater (třídy C podle Childa-Pugha, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku tezakafтору 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 2 v bodě 4.2).

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

Porucha funkce ledvin

Podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem nebylo testováno u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu \leq 30 ml/min) ani u pacientů v konečném stádiu renálního onemocnění. Ve studii farmakokinetiky se samotným tezakafteorem u člověka byla zaznamenána minimální eliminace tezakafтору 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 s 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 147 pacientů léčených tezakaftorem nebo tezakaftorem v kombinaci s ivakaftorem z klinických studií fáze 2/3 naznačily, že lehká porucha funkce ledvin (vypočtená míra glomerulární filtrace, stanovená metodou modifikace diety při renálním onemocnění, $60 \text{ až } \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nemá významný vliv na clearance tezakaftoru. 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 opatrně.

Pohlaví

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

Pediatrická populace

Jak je uvedeno v tabulce 8, farmakokinetické parametry tezakaftoru a ivakaftoru u dospívajících (12 až 17 let) jsou srovnatelné s farmakokinetickými parametry tezakaftoru a ivakaftoru u dospělých pacientů, pokud jsou podávány v kombinaci. Farmakokinetika tezakaftoru/ivakaftoru u dětí ve věku do 12 let nebyla zkoumána.

Věková skupina	Dávka	Tezakaftor průměr (SD) AUCτ,ss ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Ivakaftor průměr (SD) AUCτ,ss ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Dospívající	TEZ 100 mg jednou denně / IVA 150 mg každých 12 hodin	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Dospělí	TEZ 100 mg jednou denně / IVA 150 mg každých 12 hodin	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

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.

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 tezakafotr/ivakaftor dospělým osobám v maximální doporučené dávce pro člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD).

V prenatální a postnatální 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 tezakafotr/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 tezakafotr/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.

Tezakafotr/ivakaftor

Kombinované studie toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů, jejichž součástí bylo souběžné podávání tezakafotru 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 (E 464)
Mikrokrytalická celulóza (E 460(i))
Sodná sůl kroskarmelosa (E 468)
Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

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 blistry 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1306/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. října 2018

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 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 ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
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

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci 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**VNĚJŠÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tezacaftorum 100 mg a ivacaftorum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA 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 jakýkoliv 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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 mg, 150 mg

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**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje tezacaftorum 100 mg a ivacaftorum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

7 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA 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 jakýkoliv 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
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
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

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Symkevi 100 mg / 150 mg potahované tablety tezacaftorum/ivacaftorum

- ▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 množstvím lepkavého hlenu.

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 přípravkem.

Přípravek Symkevi užívaný s ivakaftorem je dlouhodobou léčbou pro pacienty ve věku od 12 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

- **Porad'te se se svým lékařem, pokud máte poruchu funkce jater** nebo jste ji měl(a) v minulosti. Lékař Vám 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 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.
Pokud máte jakékoli příznaky poruchy funkce jater, **informujte ihned svého lékaře**. Tyto příznaky jsou uvedeny v bodě 4.
- Před zahájením léčby přípravkem Symkevi a v jejím průběhu **bude lékař 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 porad'te se svým lékařem**, pokud jste podstoupil(a) **transplantaci orgánů**.

Děti do 12 let

Přípravek Symkevi se nesmí používat u dětí ve věku do 12 let. Není známo, zda je přípravek Symkevi u dětí ve věku do 12 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 níže uvedené léčivé přípravky. Pokud některý z nich užíváte, může lékař změnit dávku jednoho z léků.

- **Antimykotika** (používaná k léčbě plísňových infekcí). Mezi ně patří ketokonazol, itrakonazol, 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 nebo plodů pomerančovníku hořkého, protože taková jídla a takové nápoje mnohou zesílit 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, porad'te 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:** Není známo, zda se tezakaftor nebo ivakaftor 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 v kombinaci s ivakaftorem může způsobit závrať. Pokud máte závrať, neřídíte dopravní prostředky, nejezdíte na kole ani nepoužívejte stroje.

Důležité informace o obsahu přípravku Symkevi

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.

Doporučená dávka:

Přípravek Symkevi se obvykle užívá s ivakaftorem.

- **Ráno užíjte jednu žlutou tabletu přípravku Symkevi.** Je na ní označení „V100“.
- **Večer užíjte jednu tabletu ivakaftoru 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, výživné 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)

Poradte 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, užíjte vynechanou tabletu ihned.
- Pokud uplynulo **více než 6 hodin**, vynechanou tabletu neužívejte. Pouze počkejte a užíjte 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.

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

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

Nežádoucí účinky pozorované při podávání přípravku Symkevi v kombinaci s ivakaftorem:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- Bolest hlavy
- Běžné nachlazení

Časté nežádoucí účinky

(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 nežádoucí účinky

- 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 nežádoucí účinky

- Rýma
- Bolest ucha, nepříjemný pocit v uchu
- Zvonění v uších
- Zarudnutí v uchu
- Porucha vnitřního ucha (závrať nebo motání hlavy)
- Překrvení vedlejší nosní dutiny
- Zarudnutí v krku
- Útvar v prsu

Méně časté nežádoucí účinky

(mohou postihnout až 1 z 100 pacientů)

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

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 tezacaftor a ivacaftor. Jedna potahovaná tableta obsahuje tezacaftor 100 mg a ivacaftor 150 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety: acetát-sukcinát hypromelosa, natrium-lauryl-sulfát (E 487), hypromelosa (E 464), mikrokrytalická celulóza (E 460(i)), sodná sůl kroskarmelosa (E 468) a magnesium-stearát (E 470b).
 - Potahová vrstva tablety: hypromelosa (E 464), hyprolosa (E 463), oxid titaničitý (E 171), mastek (E 553b) a žlutý oxid železitý (E 172).

Důležité informace o tom, co obsahuje přípravek Symkevi, jsou uvedeny v závěru bodu 2.

Jak přípravek Symkevi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Symkevi tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg potahované tablety jsou žluté, oválné tablety s vyraženým označením „V100“ na jedné straně a na druhé straně bez označení.

Přípravek Symkevi je k dispozici v následující velikosti balení:

Velikost balení 28 tablet (4 blistry po 7 tabletách).

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

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

County Armagh

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.