

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori (*tezacaftorum*) ja 150 mg ivakaftoori (*ivacaftorum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Kollane kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „V100“ ja teine külg on märgistamata (mõõtmed 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Symkevi koos ivakaftoori 150 mg tablettidega on näidustatud tsüstilise fibroosi kombinatsioonraviks 12-aastastele ja vanematele patsientidele, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed või mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on selle geeni üks järgmistest mutatsioonidest: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A →G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G →A*, *3272-26A →G* ja *3849+10kbC →T*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Symkevit võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks genotüübi testiga.

Annustamine

Täiskasvanud ja 12-aastased ja vanemad noorukid

Kombinatsioonis ivakaftoori 150 mg tablettidega

Soovitav annus on üks Symkevi (tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg) tablett, mis võetakse hommikul, ja üks ivakaftoori 150 mg tablett, mis võetakse õhtul, ligikaudu 12-tunniste vahedega koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama algse ajakavaga.

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud rohkem kui 6 tundi, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Järgmise ettenähtud annuse võib võtta tavalisel ajal.

Kumbagi tabletti ei tohi võtta korraga mitu annust.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi ja ivakaftoori annust kohandada.

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin) tuleb annust kohandada tabeli 1 järgi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

	1. päev	2. päev	3. päev	4. päev*
Hommikune annus				
Tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg tablett	✓	-	✓	-
Ivakaftoor 150 mg tablett	-	✓	-	✓
Õhtune annus				
Ivakaftoor 150 mg tablett	-	-	-	-
* Jätkake annustamist tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg või ivakaftoori 150 mg tablettidega üle päeva.				

Samaaegsel kasutamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tuleb annust kohandada ühe Symkevi tabletini kaks korda nädalas, mida võetakse ligikaudu 3...4-päevaste vahedega. Ivakaftoori õhtune tablett tuleb võtmata jätta (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Eirirühmad

Eakad

Symkevi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga on uuritud vähestel eakatel patsientidel. Annuse kohandamine sellel patsiendirühmal ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kasutamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamise kohta maksakahjustusega patsientidel vt tabelit 2. Symkevi kasutamise kohta raske maksakahjustusega (Child-Pugh aste C) patsientidel kogemused puuduvad; seetõttu ei ole selle kasutamine soovitatav, välja arvatud, kui saadav kasu ületab riske. Sel juhul tuleb Symkevit kasutada vähendatud annuses (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

	Kerge (Child-Pugh aste A)	Mõõdukas (Child-Pugh aste B)	Raske (Child-Pugh aste C)
Hommikul	Annust ei kohandata	Üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas	Algannus: üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest.
Õhtul	Annust ei kohandata	Ivakaftoori 150 mg annust mitte võtta	Ivakaftoori 150 mg annust mitte võtta

Lapsed

Symkevi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks. Patsientidele tuleb anda korraldus tabletid tervelt alla neelata. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega murda.

Symkevi ja ivakaftoori tablette tuleb mõlemaid võtta koos rasva sisaldava toiduga, näiteks standardsetes toitumisjuhistes soovitatava toiduga (vt lõik 5.2).

Ravi ajal tuleb vältida greipi või pomerantsi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Symkevi kombinatsiooni ivakaftooriga ei tohi määrata tsüstilise fibroosiga patsientidele, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on teine *CFTR*-mutatsioon, mida ei ole lõigus 4.1 loetletud.

Mõju maksafunktsiooni analüüsidele

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli transaminaaside aktiivsuse tõusu ja seda on täheldatud mõningatel patsientidel, keda on ravitud Symkeviga kombinatsioonis ivakaftooriga ja ivakaftoori monoterapiaga. Kõigil patsientidel on soovitatav hinnata transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsust enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga 3 kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on varem esinenud transaminaaside aktiivsuse tõuse, tuleb kaaluda sagedamat jälgimist. Transaminaaside aktiivsuse olulise tõusu korral (nt patsiendid, kellel on ALAT või ASAT > 5 x üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT > 3 x üle normi ülempiiri ja bilirubiin > 2 x üle normi ülempiiri) tuleb annustamine katkestada ja jälgida hoolikalt laborianalüüsi kuni kõrvalekallete kadumiseni. Pärast transaminaaside aktiivsuse tõusu kadumist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõik 4.8).

Maksafunktsiooni kahjustus

Symkevi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevaid riske (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Symkevi kasutamist kombinatsioonis ivakaftooriga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Koostoimed ravimitega

CYP3A-d indutseerivad ained

CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada tesakaftoori ja ivakaftoori kontsentratsiooni, mille tulemusena võib Symkevi ja ivakaftoori efektiivsus potentsiaalselt väheneda. Seetõttu ei ole kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi ja ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 1 lõigus 4.2 ja lõik 4.5).

Kataraktid

Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga ning ivakaftoori monoterapiat kasutanud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud tuhmumist, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku raviga seotud riski välistada. Lastel on soovitatav Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga ravi alustamisel teha ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus (vt lõik 5.3).

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Tesakaftoor ja ivakaftoor on CYP3A substraadid (ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat). CYP3A indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad Symkevi ja ivakaftoori kontsentratsioon ja seega efektiivsus väheneda. Ivakaftoori samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga väheneb ivakaftoori kontsentratsioon [köveraalne pindala (AUC)] oluliselt, 89%. Tesakaftoori kontsentratsioonid samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A indutseerijatega eeldatavalt samuti vähenevad oluliselt; seetõttu ei ole samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav.

Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks:

- rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna (*Hypericum perforatum*)

CYP3A inhibiitorid

Samaaegne manustamine CYP3A tugeva inhibiitori itrakonooliga suurendas tesakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna AUC-ga) 4-kordselt ja suurendas ivakaftoori AUC-d 15,6-kordselt. Samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi annust kohandada (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- ketokonool, itrakonool, posakonool ja vorikonool
- telitromütsiin ja klaritromütsiin

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise mudeli kohaselt võib samaaegne manustamine mõõduka CYP3A inhibiitori flukonooliga suurendada tesakaftoori kontsentratsiooni (AUC) ligikaudu 2-kordselt. Samaaegne manustamine flukonooliga suurendas ivakaftoori AUC-d 3-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi ja ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 1 lõigus 4.2).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks:

- flukonool
- erütromütsiin

Samaaegne manustamine greibimahlaga, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori ja tesakaftoori kontsentratsiooni; seetõttu tuleb ravi ajal vältida greipi või pomerantsi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Tesakaftoori/ivakaftoori potentsiaalsed koostoimed transporteritega

In vitro uuringute kohaselt on tesakaftoor vastuvõtu transporteri OATP1B1 ja väljavoolu transporterite P-gp ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. Tesakaftoor ei ole OATP1B3 substraat. Samaaegne OATP1B1, P-gp või BCRP inhibiitorite kasutamine tesakaftoori kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele sisemiselt omase läbilaskvuse tõttu ja muutumatul kujul eritumise

vähese tõenäosuse tõttu. Kuid P-gp inhibiitorid võivad suurendada M2-TEZ-i (tesakaftoori metaboliit) kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb P-gp inhibiitorite kasutamisel koos Symkeviiga olla ettevaatlik.

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1, OATP1B3 või P-gp substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on BCRP substraadid *in vitro*. Sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatu kujul eritumise vähese tõenäosuse tõttu samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ei muuda ivakaftoori ja M1-IVA kontsentratsiooni, kuid M6-IVA potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt asjakohased.

Symkevi võib inhibeerida OATP1B1 ja suurendada OATP1B1 substraatideks olevate ravimite kontsentratsioone. Samaaegsel kasutamisel OATP1B1 substraatidega tuleb olla ettevaatlik.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ei mõjutanud ivakaftoori või tesakaftoori kontsentratsiooni. Symkevi samaaegsel kasutamisel tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tesakaftoori ja ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on soovitatav jälgida varfariini samaaegsel manustamisel Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (INR). Teised ravimid, mille kontsentratsioon võib tõusta, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

CYP3A, digoksiin ja teised P-gp substraadid

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku CYP3A substraadi, (suukaudse) midasolaamiga, midasolaami kontsentratsiooni ei mõjutanud. Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga samaaegsel manustamisel ei ole CYP3A substraatide annuse kohandamine vajalik.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Samaaegsel manustamisel tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini kontsentratsioon 1,3-kordselt kooskõlas ivakaftoori nõrga P-gp-d inhibeeriva mõjuga. Symkevi manustamine kombinatsioonis ivakaftooriga võib suurendada nende ravimite süsteemset kontsentratsiooni, mis on P-gp tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada sobivat jälgimist.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Symkevi kombinatsiooni ivakaftooriga on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamisega ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt hormonaalse rasestumisvastase vahendi kontsentratsioone. Symkevi ja ivakaftoor eeldatavalt ei muuda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tesakaftoori või ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida selle ravi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas tesakaftoor, ivakaftoor ja/või nende metaboliidid erituvad rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tesakaftoor ja ivakaftoor erituvad lakteerivate emaste rottide piima (vt lõik 5.3). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tesakaftoor

Andmed tesakaftoori mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Tesakaftoor ei mõjutanud rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid annuste kuni 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel.

Ivakaftoor

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas rottide fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Symkevi kombinatsioonis ivakaftooriga mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga või ivakaftoori monoterapiat kasutanud patsientidel on esinenud peeringlust (vt lõik 4.8). Peeringluse tekkimisel tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebokontrolliga III faasi uuringute koondandmete kohaselt olid kõige sagedamad kõrvaltoimed Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud 12-aastastel ja vanematel patsientidel peavalu (14% vs 11% platseebo kasutamisel) ja nasofarüngiit (12% vs 10% platseebo kasutamisel).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud kolme topeltpimedat, platseebokontrolliga III faasi kliinilise uuringu koondandmete põhjal Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga 12-aastastel ja vanematel patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Tabelis 4 on esitatud kliinilistes uuringutes ivakaftoori monoterapiaga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$), väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	nasofarüngiit	väga sage
Närvisüsteemi häired	peavalu	väga sage
	peeringlus	sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	nina kõrvalurgete kinnisus	sage
Seedetrakti häired	iiveldus	sage

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit	väga sage
	riniit	sage

Tabel 4. Ivakaftoori monoterapiiaga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Närvisüsteemi häired	peavalu, pearinglus	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas, tinnitus, kuulmekile hüperemia, tasakaaluhäire	sage
	kõrva ummistus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	orofarüngeaalne valu, ninakinnisus	väga sage
	ninakõrvalurgete kinnisus, neelupunetus	sage
Seedetrakti häired	kõhuvalu, kõhulahtisus	väga sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse tõus	väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve	väga sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	rinnanäärme mass	sage
	rinnapõletik, günekomastia, rinnanibu häire, rinnanibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	bakterite sisaldumine rögas	väga sage

867 patsiendiga läbiviidud pikaajalises ohutuse ja efektiivsuse ravimi asendamisega uuringus (3. uuring), milles 326 patsienti raviti ≥ 48 nädalat kumulatiivselt Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga, olid ohutuse vaheanalüüsi ohutusandmed kooskõlas platseebokontrolliga III faasi uuringute ohutusandmetega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsed kõrvalekalded

Transaminaaside aktiivsuse tõus

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalsete aktiivsuste > 8 , > 5 või > 3 x üle normi ülempiiri esinemissagedus Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonis ning platseeboga ravitud patsientidel sarnane; Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga ravitud patsientidel vastavalt 0,2%, 1,0% ja 3,4% ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Üks ravi saanud patsient (0,2%) ja kaks platseebot saanud patsienti (0,4%) lõpetasid transaminaaside aktiivsuse tõusu tõttu lõplikult ravi. Mitte ühelgi Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse tõusu > 3 x normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse tõusuga > 2 x üle normi ülempiiri.

Lapsed

Ohutusprofiil noorukitel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

Muud erirühmad

Symkevi ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga, sealhulgas respiratoorsete nähtude osas (nt ebamugavustunne rinnus, hingeldus ja ebanormaalne hingamine), oli patsientide kõigil alarühmadel üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse või soo järgi ja ravieelse FEV₁ protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Symkevi üleannustamisega teadaolevaid riske ei kaasne ning üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained; ATC-kood: R07AX31

Toimemehhanism

Tesakaftoor on selektiivne *CFTR*-geeni parandaja, mis seondub *CFTR*-i esimese transmembraanse domeeniga (*Membrane Spanning Domain, MSD-1*). Tesakaftoor hõlbustab normaalse *CFTR*-i ja selle mitme muteerunud vormi (sealhulgas *F508del-CFTR*) töötlemist rakkudes ja rakuliiklust, mis suurendab rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka, mille tulemusena suureneb kloriidide transport *in vitro*.

Ivakaftoor on *CFTR*-i võimendaja, mis võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni) raku pinnal kloriidide transpordi suurendamiseks. Ivakaftoori toimimiseks peab raku pinnal olema *CFTR*-valku. Ivakaftoor võib võimendada tesakaftoori toimet rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka, mis parandab veelgi kloriidide transporti võrreldes kummagi toimeaine eraldi kasutamisega. Nende kombinatsioon on suunatud ebanormaalsele *CFTR*-valgule, suurendades *CFTR*-i hulka ja funktsiooni raku pinnal ja suurendades seejärel homosügootsetel *F508del*-mutatsiooniga tsüstilise fibroosiga patsientidel hingamisteede pinnavedelike kõrgust ja *in vitro* inimese bronhide epiteelrakkude ripsmete löögisagedust. Täpsed mehhanismid, mille kaudu tesakaftoor parandab *F508del-CFTR*-i töötlemist rakkudes ja rakuliiklust ning ivakaftoor võimendab *F508del-CFTR*-i, ei ole teada.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

1. uuringus (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga ja platseebo kasutamisel higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 24. nädalaks -10,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,4; -8,8; nominaalne $P < 0,0001^*$).

2. uuringus (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid, kellel oli *CFTR*-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon) oli Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga ja platseebo kasutamisel higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 8. nädalaks -9,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,7; -7,3; nominaalne $P < 0,0001^*$) ning ivakaftoori ja platseebo kasutamisel -4,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -6,7; -2,3; nominaalne $P < 0,0001^*$).

* Nominaalne p-väärtus hierarhilise testimisprotseduuri põhjal.

EKG hindamine

Tesakaftoor ega ivakaftoor ei pikenda tervetel uuringus osalejatel raviannusest 3 korda suurema annuse kasutamisel QTcF-intervalli.

Kliiniline efektiivsus

Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni 150 mg tableti efektiivsust tsüstilise fibroosiga patsientidel tõestati kahes III faasi topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (1. uuring ja 2. uuring) ja ühes III faasi avatud jätku-uuringus (3. uuring).

1. uuring oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring. Randomiseeriti kokku 504 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad (keskmine vanus 26,3 aastat) ja *CFTR*-geeni

F508del-mutatsiooni suhtes homosügootsed (1:1 randomiseerimine: 248 Symkevi kombinatsioon ivakaftooriga, 256 platseebo). Patsientidel oli skriinimisel eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) 40 kuni 90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 60,0% (vahemikus: 27,8% kuni 96,2%).

2. uuring oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, 2 perioodiga, 3 raviviisiga 8-nädalane ristuvuuring. Kokku 244 patsienti vanuses 12 aastat ja vanemad (keskmine vanus 34,8 aastat), kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja kellel oli *CFTR*-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon, randomiseeriti rühmadesse, kes said järjest ravi Symkeviga kombinatsioonis ivakaftooriga, ivakaftooriga ja platseeboga. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ 40 kuni 90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 62,3% (vahemikus: 34,6% kuni 93,5%).

1. ja 2. uuringus jätkasid patsiendid oma tsüstilise fibroosi tavaravi (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooniline soolalahus) ja vastasid 96-nädalases avatud jätku-uuringus (3. uuring) jätkamise tingimustele. Patsientidel oli kinnitust leidnud uuringuplaanis ettenähtud *CFTR*-mutatsiooniga genotüüp ja kinnitatud tsüstilise fibroosi diagnoos.

Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli esinenud koloniseerumist organismidega, mida on seostatud kopsude seisundi kiirema halvenemisega, nagu *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus*, või kellel oli skriinimisel kaks või rohkem maksafunktsiooni kõrvalekaldega analüüsi (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 x normi ülempiirist või üldbilirubiin ≥ 2 x normi ülempiirist) või ASAT või ALAT ≥ 5 x normi ülempiirist.

Uuring CFTR-geeni mutatsiooni F508del suhtes homosügootsete tsüstilise fibroosiga patsientidega (1. uuring)

1. uuringus saavutati Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (tabel 5). Symkevi (kombinatsioonis ivakaftooriga) ja platseebo kasutamise ravitulemuste erinevus esmase tulemusnäitaja ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas ravieelsega võrreldes (95% usaldusvahemik) oli 24. nädalaks 4,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st, *Pseudomonas*'ega koloniseerumisest, tsüstilise fibroosi tavaravi ravimite samaaegsest kasutamisest ja geograafilisest piirkonnast. Esmaste ja põhiliste teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (1. uuring)			
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 256	Symkevi kombinatsiooni s ivakaftoriga N = 248
Esmane			
ppFEV ₁ Ravieelne	n/N Keskmine (standardhälve)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*	
Põhilised teised			
ppFEV ₁ Ravieelne	n/N Keskmine (standardhälve)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> < 0,0001*	
Kopsunähtude ägenemised	Nähtudega uuringus osalejate arv (n)/N	88/256	62/248
	Nähtude arv (nähtude esinemissagedus aastas [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
Kopsunähtude ägenemiste arv ravieelsega võrreldes 24. nädalaks	Esinemissageduste suhe (RR) (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> = 0,0054*	
KMI Ravieelne	n/N Keskmine (standardhälve)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127#	
Absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (kg/m ²)**			

Tabel 5. Esmased ja põhilised teisesed efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (1. uuring)

Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 256	Symkevi kombinatsiooni s ivakaftooriga N = 248
CFQ-R respiratoorse domeeni skoor Ravieelne	n/N Keskmine (standardhälve)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (punktides)**	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	5,1 (3,2; 7,0) nominaalne $P < 0,0001^{\pm}$	

ppFEV₁: eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamassiindeks;
CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised* (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik).
** Segamõjudega mudel korduvate mõõtmistega, milles ravi, visiit, ravi ja visiidi koosmõju, sugu, vanuserühm (< 18, ≥ 18 aastat) skriinimisel, ravieelne väärtus ja ravieelne väärtuse ja visiidi koosmõju on püsijad.
* Näitab hierarhilises analüüsis kinnitust leidnud statistilist olulisust.
† Nähtude hinnanguline esinemissagedus aastas, arvatud 48-nädalase aasta kohta.
± P-väärtus ei olnud statistiliselt oluline.
± Nominaalne p-väärtus hierarhilise testimisprotseduuri põhjal.

Symkevi kombinatsiooni ivakaftooriga seostati haiglaravi või i.v. antibiootikumravi vajavate raskete kopsunähtude ägenemiste esinemissageduse vähenemisega aastas (0,29) võrreldes platseeboga (0,54). Esinemissageduste suhe platseeboga võrreldes oli 0,53 (95% usaldusvahemik: 0,34; 0,82; nominaalne $P = 0,0042$). Intravenooset antibiootikumravi vajavaid kopsunähtude ägenemisi esines ravirühmas platseeboga võrreldes harvemini (esinemissageduste suhe: 0,53 [95% usaldusvahemik: 0,34, 0,82]; nominaalne $P = 0,0042$). Haiglaravi vajavaid kopsunähtude ägenemisi esines ravirühmades sarnase esinemissagedusega (esinemissageduste suhe: 0,78 [95% usaldusvahemik: 0,44, 1,36]; $P = 0,3801$).

KMI suurenes mõlemas ravirühmas (Symkevi kombinatsioonis ivakaftooriga: 0,18 kg/m², platseebo: 0,12 kg/m²). KMI keskmise muutuse vahe ravieelsega võrreldes 24. nädalaks raviviiside vahel 0,06 kg/m² (95% usaldusvahemik: -0,08; 0,19) ei olnud statistiliselt oluline ($P = 0,4127$).

CFQ-R respiratoorse domeeni skoori (mõõdab tsüstilise fibroosiga patsientidele asjakohaseid respiratoorseid sümptomeid, nagu köha, rögaeritus ja hingamisraskused) osas oli patsientide osakaal, kellel oli vähemalt 4-punktiline tõus ravieelsega võrreldes (minimaalselt kliiniliselt oluline vahe), 24. nädalaks Symkevi kasutamisel 51,1% ja platseebo kasutamisel 35,7%.

Uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes olid heterosügootsed mutatsiooni F508del suhtes ja kellel oli CFTR-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon (2. uuring)

2. uuringusse kaasatud 244 patsiendil olid esindatud järgmised näidustatud mutatsioonid, mida seostatakse CFTR-i jääkaktiivsusega: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ja 3849+10kbC→T.

2. uuringus saavutati Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (tabel 6). Symkevi kombinatsioonravi ivakaftooriga ning platseebot kasutanud patsientide ravitulemuste erinevus esmase tulemusnäitaja kohaselt, milleks oli ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus uuringu ravieelse tasemega võrreldes kuni 4. ja 8. nädala keskmise tulemuseni, oli

6,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Ainult ivakaftooriga ja platseeboga ravitud patsientide ravitulemuste erinevus oli 4,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) ja Symkevi kombinatsioonravi ivakaftooriga võrdlemisel ainult ivakaftooriga ravitud patsientidega 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,2; 2,9). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 8-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, haiguse raskusastmest, soost, mutatsiooni klassist, *Pseudomonas*'ega koloniseerumisest, tsüstilise fibroosi tavaravi ravimite samaaegsest kasutamisest ja geograafilisest piirkonnast. Põhiliste esmaste ja teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Esmased ja põhilised teisesed efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (2. uuring)					
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 161	Ivakaftoor N = 156	Symkevi kombinatsiooni s ivakaftooriga N = 161	
ppFEV ₁ Ravieelne väärtus	n/N Keskmine (standardhälve)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)	
	Absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 4. ja 8. nädala keskmise tasemeni (protsendipunktides) **	Raviviiside vahe platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	E/K E/K	4,7 (3,7; 5,8) $P < 0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $P < 0,0001^*$
	Raviviiside vahe ivakaftooriga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	E/K	E/K	2,1 (1,2; 2,9)	
CFQ-R respiratoorse domeeni skoor Ravieelne väärtus	n/N Keskmine (standardhälve)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	160/161 -1,0 (-2,9, 1,0)	156/156 8,7 (6,8, 10,7)	161/161 10,1 (8,2, 12,1)	
	Absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 4. ja 8. nädala keskmise tasemeni (punktides)**	Raviviiside vahe platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	E/K E/K	9,7 (7,2, 12,2) $P < 0,0001^*$	11,1 (8,7, 13,6) $P < 0,0001^*$
	Raviviiside vahe ivakaftooriga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	E/K	E/K	1,4 (-1,0, 3,9)	
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/K: ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). ** Lineaarne segamõjudega mudel, milles ravi, periood ja uuringu ravieelne ppFEV ₁ on püsिमõjud ja uuringus osaleja on juhuslik mõju. * Näitab hierarhilises testimisprotseduuris kinnitatud statistilist olulisust.					

Raske kopsufunktsiooni kahjustusega (ppFEV₁ < 40) patsientide alarühma analüüs

1. ja 2. uuringus osales kokku 39 patsienti, keda raviti Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga ja kellel oli ppFEV₁ < 40. 1. uuringus oli 23 patsiendil, keda raviti Symkeviga, ja 24 patsiendil, keda raviti platseeboga, ravieelne ppFEV₁ < 40. Symkevi ja platseeboga ravitud patsientide keskmine ravitulemuste erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 24. nädalaks oli selles alarühmas 3,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,0; 6,1). 2. uuringus oli Symkevit kasutanud 16 patsiendil, ivakaftoori kasutanud 13 patsiendil ja platseebot kasutanud 15 patsiendil ravieelne ppFEV₁ < 40. Symkevi ja platseeboga ravitud patsientide põhiline ravitulemuste erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 4. ja 8. nädala keskmise tulemuseni oli 4,4 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,1; 7,8). Ivakaftooriga ja platseeboga ravitud patsientide ravitulemuste erinevus oli 4,4 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 0,9; 7,9).

Ravimi asendamise pikaajaline ohutuse ja efektiivsuse uuring (3. uuring)

Veel kestvas III faasi avatud, mitmekeskuselises, 96-nädalases ravi asendamise uuringus pikaajalise Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks osalevad 1. (n = 459) ja 2. (n = 226) uuringus osalenud. 24. nädalal tehti 1. uuringus osalenute vaheanalüüs ja 16. nädalal 2. uuringus osalenute vaheanalüüs. Kuna 3. uuringus oli efektiivsus teisene eesmärk, mitmesuse suhtes kohandamist ei toimunud.

Nii 1. kui ka 2. uuringus platseebot kasutanud patsientidel paranes ppFEV₁ 3. uuringus Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi saamisel [1. uuringus: rühmasisene muutus = 4,2 (0,5) protsendipunkti, 2. uuringus: rühmasisene muutus = 4,9 (0,6) protsendipunkti]. 1. ja 2. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes ravi jätkasid, püsis ppFEV₁ paranemine vastavalt 48. nädalal (3. uuringu 24. nädal) ja 24. nädalal (3. uuringu 16. nädal).

CFQ-R respiratoorse domeeni skoori, pulmonaalsete ägenemiste esinemissageduse ja KMI puhul täheldati sarnaseid suundumusi.

Lapsed

12-aastased ja vanemad noorukid

Noorukid arvestati uuringutes täiskasvanute hulka.

Tsüstilise fibroosiga noorukitest patsiendid, kes olid CFTR-geeni F508del-mutatsiooni suhtes homosügootsed

1. uuringus oli ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 3,5 (0,6) protsendipunkti ja platseeborühmas -0,4 (0,6) protsendipunkti. 1. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes ravi jätkasid, püsis ppFEV₁ paranemine 48. nädalal [rühmasisene muutus = -0,8 (0,8) protsendipunkti võrreldes 3. uuringu ravieelse tasemega]. Varem platseebot kasutanud patsientidel, kellele manustati 3. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga, oli paranemine 5,3 (0,7) protsendipunkti.

1. uuringus oli KMI z-väärtuse keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas -0,01(0,05) kg/m² ja platseeborühmas 0,00 (0,05) kg/m². 3. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud rühmas KMI z-väärtuse muutus püsis ning varem platseebot kasutanud patsientidel oli paranemine 0,10 (0,05) kg/m².

Tsüstilise fibroosiga noorukitest patsiendid, kes olid F508del-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja kellel oli CFTR-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon

2. uuringus oli ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 11,7 (1,2) protsendipunkti, ivakaftoori rühmas 7,6 (1,2) protsendipunkti ja platseeborühmas -0,4 (1,2) protsendipunkti. 2. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes jätkasid ravi, püsis ppFEV₁ paranemine 24. nädalal [rühmasisene muutus = 0,7 (1,5) protsendipunkti võrreldes 3. uuringu ravieelse tasemega]. Varem ivakaftoori ja platseebot saanud patsientidel, kellele manustati 3. uuringus Symkevit

kombinatsioonis ivakaftooriga, oli paranemine vastavalt 1,6 (1,6) protsendipunkti ja 7,2 (1,2) protsendipunkti.

2. uuringus oli KMI z-väärtuse keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 0,24 (0,07) kg/m², ivakaftoori rühmas 0,20 (0,07) kg/m² ja platseeborühmas 0,04 (0,07) kg/m². 3. uuringus Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud rühmas KMI z-väärtuse muutus püsis.

Alla 12 aasta vanused lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemused alla 12-aastaste tsüstilise fibroosiga laste kohta pediaatriliste uuringute programmi alusel kinnitatud näidustuse korral. Teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetika on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Pärast tesakaftoori annustamist üks kord ööpäevas ja ivakaftoori annustamist kaks korda ööpäevas saavutatakse tsüstilise fibroosiga patsientidel tesakaftoori ja ivakaftoori stabiilsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 8 päeva ja 3 kuni 5 päeva jooksul alates ravi algusest. Stabiilses olekus on akumulierumise määr tesakaftoori puhul ligikaudu 2,3 ja ivakaftoori puhul ligikaudu 3,0. Annuste suurendamisel 10 mg-lt 300 mg-ni üks kord ööpäevas tõusevad tesakaftoori (manustamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftooriga) kontsentratsioonid ligikaudu annusega proportsionaalselt. Tesakaftoori ja ivakaftoori põhilised farmakokineetilised parameetrid püsikontsentratsiooni juures on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Tesakaftoori ja ivakaftoori keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid püsikontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga patsientidel				
	Ravim	C_{max} (mcg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} või AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
Tesakaftoor 100 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoor 150 mg iga 12 tunni järel	Tesakaftoor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftoor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*Tesakaftoori puhul AUC_{0-24h} ja ivakaftoori puhul AUC_{0-12h}

Imendumine

Pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga tervetele uuringus osalejatele oli tesakaftoori mediaanne (vahemik) imendumisaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) ligikaudu 4 tundi (2 kuni 6 tundi). Ivakaftoori mediaanne (vahemik) t_{max} täis kõhuga oli ligikaudu 6 tundi (3 kuni 10 tundi). Rasva sisaldava toiduga manustamisel võrreldes tühja kõhuga manustamisega tesakaftoori AUC ei muutunud. Ivakaftoori AUC suurenes manustamisel kombinatsioonis tesakaftooriga koos rasva sisaldava toiduga ligikaudu 3-kordselt; seetõttu tuleb Symkevit ja ivakaftoori manustada koos rasva sisaldava toiduga.

Jaotumine

Tesakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga. Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happe glükoproteiini ja albumiiniga. Pärast tesakaftoori manustamist 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis ivakaftooriga 150 mg iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga täis kõhuga patsientidele oli tesakaftoori ja ivakaftoori ilmne jaotusmaht (± standardhälve) vastavalt 271 (157) l ja 206 (82,9) l. Tesakaftoor ega ivakaftoor ei jagune eelistatavalt inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

Tesakaftoor metaboliseerub inimkehas ulatuslikult. *In vitro* andmete kohaselt metaboliseerivad tesakaftoori põhiliselt CYP3A4 ja CYP3A5. Pärast ühekordse annuse 100 mg ¹⁴C-tesakaftoori suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid tesakaftoori kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ, mis moodustasid vastavalt 15%, 31% ja

33% kogu radioaktiivsusest. Stabiilses olekus oli iga metaboliidi, M1-TEZ-i, M2-TEZ-i ja M5-TEZ-i kontsentratsioon ligikaudu 1,5 korda kõrgem kui tesakaftooril. M1-TEZ sarnaneb tugevuselt tesakaftoorile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui tesakaftoor või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes sisalduv metaboliit M3 TEZ moodustub tesakaftoori otsese glükuronidatsiooni teel.

Ivakaftoor metaboliseerub samuti inimkehas ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerivad ivakaftoori eelkõige CYP3A4 ja CYP3A5. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1-IVA ja M6-IVA. M1-IVA tugevus moodustab ligikaudu kuuendiku ivakaftoori tugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4 aktiivsuse potentsiaalse vähenemise mõju tesakaftoori ja ivakaftoori kontsentratsioonidele CYP3A4*22 variandiga patsientidel ei ole teada.

Eritumine

Pärast suukaudset 100 mg tesakaftoori manustamist üks kord ööpäevas kombinatsioonis 150 mg ivakaftooriga iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga täis kõhuga patsientidele olid tesakaftoori ja ivakaftoori ilmsed kliirensi väärtused (\pm standardhälve) vastavalt 1,31 (0,41) ja 15,7 (6,38) l/h. Pärast tesakaftoori annustamist stabiilses olekus tsüstilise fibroosiga patsientidele kombinatsioonis ivakaftooriga olid tesakaftoori ja ivakaftoori keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 156 (52,7) ja 9,3 (1,7) tundi. M1-TEZ-i, M2-TEZ-i ja M5-TEZ-i eritumise keskmised (standardhälve) poolväärtusajad olid sarnased lähteühendi aegadega. M1-IVA ja M6-IVA eritumise keskmised (standardhälve) poolväärtusajad olid vastavalt 11,3 (2,12) tundi ja 14,4 (6,14) tundi.

Pärast ^{14}C -tesakaftoori suukaudset manustamist eritus enamusest (72%) väljaheitega (muutumatu kujul või metaboliidina M2-TEZ) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (enamasti metaboliidina M2-TEZ), seega eritus kuni 21 päeva jooksul pärast annust kokku keskmiselt 86%. Vähem kui 1% manustatud annusest eritus uriiniga tesakaftoorina muutumatu kujul, mis näitab, et neerude kaudu eritumine ei ole inimesel peamine tesakaftoori eritumistee.

Pärast ivakaftoori ainsa ravimina suukaudset manustamist eritub enamusest (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega. Ivakaftoori eritus vähesel määral muutumatu kujul uriini kaudu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast tesakaftoori ja ivakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul suurenes mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh aste B, skoor 7 kuni 9) tesakaftoori AUC ligikaudu 36% ja C_{\max} 10% ning ivakaftoori AUC 50% võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega. Nende tulemuste põhjal on soovitatav kasutada mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel Symkevi muudetud raviskeemi (vt tabelit 2 lõigus 4.2).

Raske maksakahjustuse (Child-Pugh aste C, skoor 10 kuni 15) mõju tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetikale ei ole uuritud. Kontsentratsiooni suurenemise suurus neil patsientidel ei ole teada, kuid see on eeldatavalt suurem, kui on täheldatud mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Symkevi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel on seega soovitatav vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevaid riske (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Symkevi kasutamist kombinatsioonis ivakaftooriga mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult tesakaftoori kasutamisel eritusid tesakaftoor ja selle

metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 13,7% kogu radioaktiivsusest ja 0,79% muutumatul kujul ravimina).

Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult ivakaftoori kasutamisel eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näitasid tesakaftoori või tesakaftoori kombinatsioonis ivakaftooriga II/III faasi kliinilistes uuringutes kasutanud 147 patsiendi andmed, et kerge neerukahjustus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus, mida hinnati neeruhaiguse korral dieedi muutmise meetodil, 60 kuni ≤ 89 ml/min/1,73 m²) tesakaftoori kliirensit oluliselt ei mõjutanud. Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral annuse kohandamist ei soovitata. Symkevi manustamisel kombinatsioonis ivakaftooriga raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Sugu

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid meestel ja naistel on sarnased.

Rass

Väga piiratud farmakokineetilised andmed näitavad tesakaftoori kontsentratsioonide võrreldavust europiidsest rassist (n = 652) ja mitteeuropiidsest rassist (n = 8) patsientidel. Rassist ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju ivakaftoori farmakokineetikale europiidsest rassist (n = 379) ja mitteeuropiidsest rassist (n = 29) patsientidel.

Eakad

Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes patsiente vanuses üle 75 aasta ei osalenud. Tesakaftoori ja ivakaftoori kombinatsioonravi farmakokineetilised parameetrid eakatel patsientidel (65...72 aastat) on võrreldavad parameetritega noorematel täiskasvanutel.

Lapsed

Nagu tabelis 8 esitatud, on tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid noorukitel (12 kuni 17 aastat) võrreldavad nende kombinatsioonravina kasutamisel täiskasvanutel esinevate parameetritega. Tesakaftoori/ivakaftoori farmakokineetikat alla 12 aasta vanustel lastel ei ole uuritud.

Tabel 8. Tesakaftoori ja ivakaftoori keskmine (standardhälve) kontsentratsioon vanuserühmade järgi			
Vanuserühm	Annus	Tesakaftoori keskmine (standardhälve) AUC_{τ,ss} (mcg·h/ml)	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUC_{τ,ss} (mcg·h/ml)
Noorukid	TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / IVA 150 mg iga 12 h järel	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Täiskasvanud	TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / IVA 150 mg iga 12 h järel	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinetel rottidel täheldati tesakaftoori platsentaarbarjääri läbimist.

Ivakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ivakaftoori kasutamisega seostati seemnepõiekeste kaalu mõningat vähenemist, ravitud isasloomadega paaritatud emasloomade üldise fertiilsuse indeksi langust ja tiinuste arvu vähenemist ning ravitud emasloomade kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade olulist vähenemist, mille tagajärjel vähenes

pesakondade keskmine suurus ja elujõuliste järglaste keskmine arv pesakonnas. Fertiilsusega seotud leidude täheldatud kõrvaltoimeteta kontsentratsioonitase on ligikaudu 5-kordne ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon tesakaftoori/ivakaftoori manustamisel täiskasvanud inimestele maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas ivakaftoor elulemust ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamassi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatud kõrvaltoimeteta kontsentratsioonitase on ligikaudne 4-kordne ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon tesakaftoori/ivakaftoori manustamisel täiskasvanud inimestele maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis ivakaftoor platsentaarbarjääri.

Noortel rottidel, kellele manustati 7. kuni 35. päeval ivakaftoor 0,25-kordses maksimaalses inimesele soovitatavas annuses, lähtudes ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemisest kontsentratsioonist selle manustamisel tesakaftoori/ivakaftoorina, täheldati kataraktide leide. Seda leidu ei täheldatud emaste rottide loodetel pärast ivakaftoori manustamist tiinuse 7. kuni 17. päeval, rotipoegadel, kes puutusid ivakaftooriga kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega ivakaftooriga ravitud 3,5...5-kuulistel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada.

Tesakaftoor/ivakaftoor

Tesakaftoori ja ivakaftoori kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi ega koostoimeid ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

hüpromelloosetaatsuksinaat
naatriumlaurylsulfaat (E487)
hüpromelloos (E464)
mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
naatriumkroskarmelloos (E468)
magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate

hüpromelloos (E464)
hüdrosüpropüülselluloos (E463)
titaandioksiid (E171)
talk (E553b)
kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) / polüvinüülkloriidist (PVC) blister alumiiniumpaberist kattega.

Pakendis on 28 tabletti (4 blisterpakendit, igas 7 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. oktoober 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Avage
Sulgemiseks vajutage lapats alla

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

E T K N R L P

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symkevi 100 mg/150 mg tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid tesakaftoor (*tezacaftorum*)/ivakaftoor (*ivacaftorum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Symkevi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Symkevi võtmist
3. Kuidas Symkevit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Symkevit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Symkevi ja milleks seda kasutatakse

Symkevi sisaldab kaht toimeainet, tesakaftoori ja ivakaftoori. See ravim aitab mõningate tsüstilise fibroosiga patsientide kopsurakkude talitlust parandada. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda.

Symkevi avaldab toimet valgule CFTR (tsüstilise fibroosi transmebraanse juhtivuse regulaator), mis on mõnel inimesel tsüstilise fibroosi korral kahjustatud (neil on *CFTR*-geeni mutatsioon). Ivakaftoor parandab selle valggu toimimist ja tesakaftoor suurendab selle valggu hulka raku pinnal. Symkevit võetakse tavaliselt koos teise ravimi, ivakaftooriga.

Symkevi kasutamine koos ivakaftooriga on ette nähtud 12-aastaste ja vanemate tsüstilise fibroosiga patsientide pikaajaliseks raviks, kellel on teatavad geenimutatsioonid, mis põhjustavad CFTR-valgu sisalduse ja/või talitluse vähenemist.

Symkevi võtmine koos ivakaftooriga aitab teil paremini hingata, kuna parandab teie kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et te ei haigestu enam nii sageli ja/või et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Symkevi võtmist

Ärge võtke Symkevit:

- **kui olete** tesakaftoori, ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Pidage nõu oma arstiga enne tablettide võtmist, kui see puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **maksahäireid**. Arst peab võib-olla kohandama teie annust.
- Arst teeb enne ravi alustamist Symkeviga ja ravi ajal **vereanalüüse maksa kontrollimiseks**, eriti, kui teil on esinenud varem vereanalüüsides maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Tsüstilise fibroosi korral on patsientidel, keda ravitakse Symkeviga, esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4.

- **Arst võib** enne ravi alustamist Symkeviga ja ravi ajal **kontrollida teie silmi**. Mõnel seda ravi saaval lapsel ja noorukil on esinenud silmalääte hägusust (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on** või on olnud **neeruhäireid**.
- **Öelge oma arstile** enne ravi alustamist, kui teile on tehtud **elundi siirdamine**.

Alla 12-aastased lapsed

Symkevit ei tohi kasutada alla 12-aastastel lastel. Ei ole teada, kas Symkevi on alla 12-aastastele ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Symkevi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Symkevi toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda allpool loetletud ravimit. Kui võtate mõnda neist ravimitest, võib teie arst mõne ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool ja flukonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin ja rifabutiin.
- **Krampidevastased ravimid** (kasutatakse epilepsia ja epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas fenobarbitaal, karbamasepiin ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. See on näiteks naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus ja everoliimus.
- **Südame glükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid**. Need on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid.

Symkevi koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige greipi või pomerantsi (marmelaadi valmistamiseks kasutatav mõruapelsin) sisaldavaid toite või jooke, sest need võivad Symkevi kõrvaltoimeid suurendada, kuna suurendavad Symkevi sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- **Rasedus**. Raseduse ajal võib olla parem selle ravimi kasutamist vältida. Teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teile lapsele kõige parem.
- **Imetamine**. Ei ole teada, kas tesakaftoor või ivakaftoor võib erituda rinnapiima. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile, et aidata teil otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Symkevi kasutamine kombinatsioonis ivakaftooriga võib tekitada teil pearinglust. Kui tunnete pearinglust, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga või kasutage masinaid, välja arvatud, kui see teid ei mõjuta.

Tähtis teave Symkevi sisalduse kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Symkevit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus:

Symkevit võetakse tavaliselt koos ivakaftooriga.

- **Võtke hommikul üks kollane Symkevi tablett.** Sellele on pressitud „V100“.
- **Võtke õhtul üks ivakaftoori 150 mg tablett.**

Võtke tablette ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Võtke Symkevi ja ivakaftoori tablette koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidukorrad või eined on näiteks või või õlidega valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad
- liha, rasvane kala
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu)
- pähklid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Tablett tuleb tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette ega murdke neid osadeks enne allaneelamist.

Peate jätkama kõigi oma teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui arst annab juhise nende kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukad või rasked maksahäired, võib teie arstil olla vajalik vähendada teie tablettide annust, sest teie maks ei töötle ravimit nii kiiresti kui tavaliselt.

Kui te võtate Symkevit rohkem kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja see infoleht kaasa. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Symkevit võtta

- Kui unustate võtta hommikuse Symkevi või õhtuse ivakaftoori tableti ja see tuleb teile meelde mitte rohkem kui **6 tunni möödumisel** ettenähtud ajast, mil oleksite pidanud tableti võtma, võtke unustatud tablett kohe.
- Kui on möödunud **rohkem kui 6 tundi**, jätke unustatud tablett võtmata. Võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal.
- **Ärge** võtke vahelejäanud annuse asemel kaht tabletti.

Kui te lõpetate Symkevi kasutamise

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Symkevit kasutada. Seda ravimit on tähtis võtta regulaarselt. Muudatusi võite teha ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosi korral esineb sageli maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremal ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin

Öelge kohe oma arstile, kui teil esineb mõni loetletud sümptomitest.

Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed

(võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu
- külmetus

Sagedad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- iiveldus
- ninakinnisus (nina kõrvalurgete kinnisus)
- pearinglus

Ivakaftoori kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus
- peavalu
- pearinglus
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- lööve
- bakteritüüpide vahetumine rögas

Sagedad kõrvaltoimed

- eritis ninast
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas
- kumin kõrvus
- kõrvasisene punetus
- sisekõrva häire (pearinglus või keerlemistunne)
- nina kõrvalurgete kinnisus
- kõripunetus
- rinnanäärme mass

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

(võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrva ummistus
- rinnapõletik

- rinna suurenemine meestel
- rinnanibu muutused või valu

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Kõrvaltoimed on lastel ja noorukitel sarnased nendega, mida on täheldatud täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Symkevit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Symkevi sisaldab

- Toimeained on tesakaftoor ja ivakaftoor. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti sisu: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumlauryülsulfaat (E487), hüpromelloos (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumkroskarmelloos (E468) ja magneesiumstearaat (E470b).
 - Tableti õhuke polümeerikate: hüpromelloos (E464), hüdroksüpropüültselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172).

Tähtsat teavet Symkevi sisalduse kohta vt lõigu 2 lõpust.

Kuidas Symkevi välja näeb ja pakendi sisu

Symkevi 100 mg tesakaftoor/150 mg ivakaftoor õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed tabletid, mille ühele küljele on pressitud „V100“ ja teine külg on märgistamata.

Symkevit turustatakse järgmiste suurustega pakendites:
pakendis on 28 tabletti (4 blisterpakendit, igas 7 tabletti).

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Iirimaa

Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Service Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.