

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 50 mg tetsakaftoria ja 75 mg ivakaftoria.

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 100 mg tetsakaftoria ja 150 mg ivakaftoria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen, kapselin muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”V50” ja jonka toinen puoli on tyhjä (mitat 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Keltainen, kapselin muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”V100” ja jonka toinen puoli on tyhjä (mitat 15,9 mm x 8,5 mm)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Symkevi on tarkoitettu yhdistelmähoitoon ivakaftoritablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 6-vuotiaille potilaille, jotka ovat homotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen tai jotka ovat heterotsygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on jokin seuraavista *CFTR*-geenin mutaatioista: *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 Annostus ja antotapa

Symkevi-valmistetta saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta kystisen fibroosin hoidosta. Jos potilaan genotyyppi ei ole tiedossa, käyttöaiheen mukaisen mutaation olemassaolo on vahvistettava käyttämällä täsmällistä ja validoitua genotyypitysmenetelmää.

Annostus

Aikuisten, nuorten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten annostukset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1: Annossuositukset vähintään 6-vuotiaille potilaille		
Ikä	Aamu (1 tabletti)	Ilta (1 tabletti)
6–<12-vuotiaat, joiden paino on <30 kg	tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg	ivakaftori 75 mg
6–<12-vuotiaat, joiden paino on ≥30 kg	tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg	ivakaftori 150 mg
≥12-vuotiaat	tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg	ivakaftori 150 mg

Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia, ja annokset on otettava rasvapitoisen ruoan kanssa (ks. Antotapa).

Annoksen unohtuminen

Jos unohtuneesta aamu- tai ilta-annoksesta on kulunut enintään 6 tuntia, potilaan tulee ottaa unohtunut annos mahdollisimman pian ja jatkaa sen jälkeen alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Jos unohtuneesta aamu- tai ilta-annoksesta on kulunut yli 6 tuntia, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta. Seuraava aikataulun mukainen annos otetaan normaaliin aikaan.

Kumpaakaan tablettia ei pidä ottaa useampaa kuin yhtä annosta kerralla.

CYP3A:n estäjien samanaikainen käyttö

Symkevi- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa.

Samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien (esim. flukonatsolin, erytromysiinin tai verapamiilin) tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, posakonatsolin, vorikonatsolin, telitromysiinin tai klaritromysiinin) kanssa annosta tulee pienentää taulukon 2 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Taulukko 2: Annossuositukset samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa		
	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät
6–<12-vuotiaat, joiden paino on <30 kg	Vuorotellaan joka aamu: - yksi tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg -tabletti kerran päivässä ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 75 mg -tabletti seuraavana päivänä. Tablettien ottamista vuorotellen jatketaan joka päivä. Ei ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg -tabletti aamulla kaksi kertaa viikossa, noin 3–4 päivän välein. Ei ilta-annosta.

Taulukko 2: Annessuosituksukset samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa		
	Kohtalaiset CYP3A:n estäjät	Voimakkaat CYP3A:n estäjät
6–<12-vuotiaat, joiden paino on ≥ 30 kg	<p>Vuorotellaan joka aamu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -tabletti seuraavana päivänä. <p>Tablettien ottamista vuorotellen jatketaan joka päivä.</p> <p>Ei ilta-annosta.</p>	<p>Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla kaksi kertaa viikossa, noin 3–4 päivän välein.</p> <p>Ei ilta-annosta.</p>
≥ 12 -vuotiaat	<p>Vuorotellaan joka aamu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä ensimmäisenä päivänä - yksi ivakaftori 150 mg -tabletti seuraavana päivänä. <p>Tablettien ottamista vuorotellen jatketaan joka päivä.</p> <p>Ei ilta-annosta.</p>	<p>Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla kaksi kertaa viikossa, noin 3–4 päivän välein.</p> <p>Ei ilta-annosta.</p>

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Symkevi-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa on tutkittu pienellä määrällä iäkkäitä potilaita. Annosta ei tarvitse muuttaa tähän potilasryhmään kuulumisen perusteella (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ks. taulukko 3. Symkevi-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastaville potilaille ei ole kokemusta. Siksi käyttöä ei suositella, elleivät hoidosta saatavat hyödyt ole riskejä suuremmat. Tällaisissa tapauksissa Symkevi-annosta on pienennettävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Symkevi-annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A).

Taulukko 3: Annossuositukset käytettäessä maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille		
	Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)	Vaikea (Child-Pugh-luokka C)
6–<12-vuotiaat, joiden paino on <30 kg	Yksi tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg -tabletti aamulla joka päivä. Ei ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg -tabletti aamulla joka päivä tai harvemmin. Ottoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Ei ilta-annosta.
6–<12-vuotiaat, joiden paino on ≥30 kg	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla joka päivä. Ei ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla joka päivä tai harvemmin. Ottoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Ei ilta-annosta.
≥12-vuotiaat	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla joka päivä. Ei ilta-annosta.	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti aamulla joka päivä tai harvemmin. Ottoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Ei ilta-annosta.

Pediatriset potilaat

Symkevi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Antotapa

Suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai murtaa ennen nielemistä, sillä muita antotapoja tukevia kliinisiä tietoja ei tällä hetkellä ole saatavilla.

Sekä Symkevi- että ivakaftoritabletit tulee ottaa rasvapitoisen ruoan, kuten yleisissä ravintosuosituksissa mainittujen ruokien, kanssa (ks. kohta 5.2).

Greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Symkevi-valmistetta ei pidä määrätä sellaisille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, jotka ovat heterosygoottisia *F508del*-mutaation suhteen ja joilla on sellainen toinen *CFTR*-geenin mutaatio, jota ei ole mainittu kohdassa 4.1.

Transaminaasiarvojen nousu ja maksavauriot

Maksan dekompensoitua, mukaan lukien maksansiirtoon ja kuolemaan johtanutta maksan vajaatoimintaa, on raportoitu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli ennestään kirroosi ja portahypertensio ja jotka saivat muita *CFTR*-geeniä muuntavia hoitoja. Tetsakaftori-ivakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää on käytettävä varoen potilaille, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, ja vain silloin, jos hyötyjen odotetaan olevan riskejä suuremmat. Jos tetsakaftori-ivakaftoria käytetään tällaisille potilaille, potilaita on seurattava huolellisesti hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Transaminaasiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, ja sitä on havaittu joillakin Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, sekä myös ivakaftorimonoterapiassa. Maksan toimintakokeita suositellaan siksi kaikille potilaille ennen hoidon aloittamista, 3 kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana sekä vuosittain sen jälkeen. Potilaille, joiden transaminaasiarvot ovat aikaisemmin olleet koholla, on harkittava tiheämpää maksan toimintakokeiden seurantaa. Jos transaminaasit nousevat merkittävästi (esim. ALAT tai ASAT >5 x viitealueen yläraja tai ALAT tai ASAT >3 x viitealueen yläraja sekä bilirubiini >2 x viitealueen yläraja), anto on lopetettava ja laboratorioarvoja seurattava tarkasti, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Kun transaminaasit ovat palautuneet normaalille tasolle, hoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava (ks. kohta 4.8).

Maksan vajaatoiminta

Symkevi-valmistetta ei suositella vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, ellei hyötyjen odoteta olevan suurempia kuin riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Symkevi-valmistetta on käytettävä varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Elinsiirron jälkeen

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole tutkittu kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joille on tehty elinsiirto. Siksi käyttöä elinsiirtopotilaille ei suositella. Yhteisvaikutukset siklosporiinin tai takrolimuusin kanssa, ks. kohta 4.5.

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n indusoijat

Tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Siksi samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

CYP3A:n estäjät

Symkevi- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5 ja taulukot 1 ja 2 kohdassa 4.2).

Pediatriset potilaat

Kaihi

Ei-synnynäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu ivakaftoria sisältäviä hoitoja saaneilla pediatrisilla potilailla. Vaikka joissakin tapauksissa oli olemassa muita riskitekijöitä (kuten kortikosteroidien käyttö ja säteilylle altistuminen), mahdollista hoidon

aiheuttamaa riskiä ei voida poissulkea. Pediatriisille potilaille, joille aloitetaan yhdistelmähoito Symkevi-valmisteella ja ivakaftorilla, on suositeltavaa tehdä silmätutkimus ennen hoidon aloittamista sekä hoidon aikana (ks. kohta 5.3).

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikkaan vaikuttavat lääkevalmisteet

CYP3A:n indusoijat

Tetsakaftori ja ivakaftori ovat CYP3A:n substraatteja (ivakaftori on CYP3A:n herkkä substraatti). Tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus saattaa pienentyä samanaikaisessa käytössä CYP3A:n indusoijien kanssa, jolloin Symkevi-valmisteiden ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n indusoija, vähensi ivakaftorialtistusta (AUC-arvona mitattuna) merkittävästi 89 %. Myös tetsakaftorialtistuksen voidaan odottaa vähentyvän merkittävästi samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa. Näin ollen samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A:n indusoijien kanssa ei suositella.

Voimakkaita CYP3A:n indusoijia ovat muun muassa rifampisiini, rifabutiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).

CYP3A:n estäjät

Samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP3A:n estäjä, lisäksi tetsakaftorialtistusta 4-kertaisesti ja ivakaftorialtistusta 15,6-kertaisesti (AUC-arvoina mitattuna). Symkevi-annosta tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini.

Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus viittasi siihen, että samanaikainen anto flukonatsolin kanssa, joka on kohtalainen CYP3A:n estäjä, saattaa lisätä tetsakaftorialtistusta (AUC) noin 2-kertaisesti. Ivakaftorin AUC-arvoa flukonatsolin samanaikainen anto suurensi 3-kertaisesti. Symkevi- ja ivakaftoriannoksia tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 3 kohdassa 4.2).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa flukonatsoli, erytromysiini ja verapamiili.

Greippimehu sisältää yhden tai useamman CYP3A:ta kohtalaisesti estävän ainesosan ja saattaa siten lisätä ivakaftori- ja tetsakaftorialtistusta samanaikaisessa käytössä. Siksi greippiä sisältäviä ruokia ja juomia on vältettävä hoidon aikana (ks. kohta 4.2).

Tetsakaftorin ja ivakaftorin mahdolliset yhteisvaikutukset kuljettajaproteiinien kanssa

In vitro -tutkimukset osoittivat tetsakaftorin olevan sisäänkuljettajaproteiini OATP1B1:n sekä effluksikuljettajaproteiinien P-gp ja BCRP (rintasyövän resistenssiproteiini) substraatti. Tetsakaftori ei ole OATP1B3:n substraatti. OATP1B1:n, P-gp:n tai BCRP:n estäjien samanaikaisen käytön ei odoteta vaikuttavan tetsakaftorialtistukseen tetsakaftorin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi. P-gp:n estäjät saattavat kuitenkin lisätä altistusta tetsakaftorin M2-TEZ-metaboliitille. Varovaisuutta tulee siksi noudattaa, kun P-gp:n estäjiä käytetään samanaikaisesti Symkevi-valmisteiden kanssa.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että ivakaftori ei ole OATP1B1:n, OATP1B3:n tai P-gp:n substraatti. Ivakaftori ja sen metaboliitit ovat BCRP:n substraatteja *in vitro*. Ivakaforin suuren läpäisykyvyn sekä muuttumattomana erittymisen epätodennäköisyyden vuoksi BCRP:n estäjien samanaikaisen annon ei odoteta muuttavan altistusta ivakaftorille ja M1-IVA-metaboliitille, eikä mahdollisten muutosten M6-IVA-metaboliitille altistuksessa odoteta olevan kliinisesti merkittäviä.

Siprofloksasiini

Siprofloksasiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut ivakaftori- tai tetsakaftorialtistukseen. Symkevi-annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä siprofloksasiinin kanssa.

Tetsakaftorin ja ivakaftorin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP2C9:n substraatit

Ivakaftori saattaa estää CYP2C9:ää. INR-arvon tarkkailu on siksi suositeltavaa, kun Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää käytetään samanaikaisesti varfariinin kanssa. Muita lääkevalmisteita, joille altistus saattaa lisääntyä, ovat glimepiridi ja glipitsidi; näitä lääkevalmisteita tulee käyttää varoen.

CYP3A, digoksiini ja muut P-gp:n substraatit

CYP3A:n substraatit

Samanaikainen anto (suun kautta annettavan) midatsolaamin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, ei vaikuttanut midatsolaamialtistukseen. CYP3A:n substraattien annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin kanssa.

Digoksiini ja muut P-gp:n substraatit

Samanaikainen anto digoksiinin kanssa, joka on herkkä CYP3A:n substraatti, lisäsi digoksiinialtistusta 1,3-kertaisesti, mikä on yhdenmukaista ivakaftorin lievän P-gp:tä estävän vaikutuksen kanssa. Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä saattaa lisätä systeemistä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat herkkiä P-gp:n substraatteja, jolloin tällaisten lääkevalmisteiden terapeuttinen vaikutus ja haittavaikutukset saattavat voimistua tai pitkittyä. Varovaisuus ja asianmukainen seuranta ovat tarpeen, kun samanaikaisesti käytetään digoksiinia tai muita P-gp:n substraatteja, joiden terapeuttinen indeksi on kapea, kuten siklosporiinia, everolimuusia, sirolimuusia ja takrolimuusia.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää on tutkittu suun kautta otettavan estrogeeni-progesteroniehkäisyvalmisteen kanssa. Merkittävää vaikutusta altistukseen hormonaaliselle ehkäisyvalmisteelle ei havaittu. Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin ei odoteta muuttavan hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

OATP1B1:n substraatit

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää on tutkittu OATP1B1:n substraatti pitavastatiinin kanssa. Kliinisesti merkittävää vaikutusta pitavastatiinille altistukseen ei havaittu (altistus lisääntyi 1,24-kertaisesti AUC-arvon perusteella). OATP1B1:n substraattien annosta ei tarvitse muuttaa samanaikaisessa käytössä Symkevi-valmisteen kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskauden tulosta) tetsakaftorin tai ivakaftorin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi hoitoa on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tetsakaftori, ivakaftori tai niiden metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tetsakaftorin ja ivakaftorin erittyvän imettävien naarasrottien maitoon (ks. kohta 5.3). Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tetsakaftori

Tietoja tetsakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Tetsakaftori ei vaikuttanut hedelmällisyyttä ja lisääntymiskykyä mittaaviin indekseihin uros- ja naarasrotilla enintään 100 mg/kg/vrk:n annoksilla.

Ivakaftori

Tietoja ivakaftorin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla. Ivakaftori vaikutti rottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmällä on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Huimausta on raportoitu Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, ja myös ivakaftorimonoterapiassa (ks. kohta 4.8). Potilaita tulee neuvoa olemaan ajamatta ja käyttämättä koneita, kunnes mahdolliset huimausoireet lakkaavat.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin 3 kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät haittavaikutukset vähintään 12-vuotiailla potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää, olivat päänsärky (14 % vs. 11 % lumelääkettä saaneilla) ja nasofaryngiitti (12 % vs. 10 % lumelääkettä saaneilla).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää ja ivakaftorimonoterapiaa kliinisissä tutkimuksissa. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmä- ja yleisyysluokkien mukaan. Yleisyysluokat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Haittavaikutukset		
MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio, nasofaryngiitti*	hyvin yleinen
	Nuha	yleinen
Hermosto	Päänsärky*, huimaus*	hyvin yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvakipu, epämiellyttävät tuntemukset korvassa, tinnitus, tärykalvon hyperemia, tasapainohäiriö	yleinen
	Korvan tukkoisuus	melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Suunielun kipu, nenän tukkoisuus	hyvin yleinen
	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus*, nielun punoitus	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, ripuli	hyvin yleinen
	Pahoinvointi*	yleinen
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen nousu	hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudus	Ihottuma	hyvin yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyyhmy	yleinen
	Rintatulehdus, gynekomastia, nännimuutokset, nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen

*Haittavaikutukset havaittiin ivakaftori-tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Turvallisuutta koskevat tiedot 1 042 aikuisesta ja 130:stä iältään 6–<12-vuotiaasta lapsesta, jotka saivat hoitoa Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmällä enintään 96:n ylimääräisen viikon ajan kahdessa pitkäaikaisessa turvallisuutta ja tehoa arvioivassa jatkotutkimuksessa (tutkimus 661-110 ja tutkimus 661-116 osa A), olivat yhdenmukaisia lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa saatujen turvallisuustietojen kanssa.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Transaminaasiarvojen nousu

Aikuisten lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa (kesto enintään 24 viikkoa) >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat samankaltaisia Symkevi-valmistetta ja lumelääkettä saaneilla potilailla; Symkevi-valmistetta saaneilla 0,2 %, 1,0 % ja 3,4 % ja lumelääkettä saaneilla 0,4 %, 1,0 % ja 3,4 %. Yksi tutkimushoitoa saanut potilas (0,2 %) ja kaksi lumelääkettä saanutta potilasta (0,4 %) lopetti hoidon pysyvästi transaminaasiarvojen nousun vuoksi. Yhdelläkään Symkevi-valmistetta saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempaa transaminaasiarvoa, johon liittyi >2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiiniarvo.

Pediatriset potilaat

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin 124:llä 6–<12-vuotiaalla potilaalla. Tetsakaftori-ivakaftorin 100 mg / 150 mg:n annosta ja ivakaftorin 150 mg:n annosta ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6–<12-vuotiailla, 30–<40 kg:n painoisilla potilailla.

Turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla on yleisesti ottaen yhdenmukainen, ja se on myös yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

Avoimessa, 24 viikon pituisessa faasin 3 tutkimuksessa 6–<12-vuotiailla potilailla (tutkimus 661-113 osa B, n = 70) >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat 1,4 %, 4,3 % ja 10,0 %. Yhdelläkään Symkevi-hoitoa saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempaa transaminaasiarvoa, johon liittyi >2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiiniarvo, eikä kukaan näistä potilaista lopettanut Symkevi-hoitoa transaminaasiarvojen nousun vuoksi. Yksi potilas keskeytti Symkevi-hoidon transaminaasien nousun takia ja jatkoi hoitoa sen jälkeen onnistuneesti (ks. kohdasta 4.4 ohjeet kohonneiden transaminaasien hoidosta).

Muut erityisryhmät

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuusprofiili, mukaan lukien hengityselintapahtumien osalta (esim. epämiellyttävät rintatuntemukset, hengenahdistus ja poikkeava hengitys), oli yleisesti ottaen samankaltainen kaikissa potilasalaryhmissä ja myös iän, sukupuolen ja lähtötilanteen ppFEV₁-arvon mukaan analysoituna.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Symkevi-valmisteen yliannostukseen liittyviä riskejä ei tunneta, eikä yliannostukseen ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostusta hoidetaan yleisillä tukitoimilla, mm. tarkkailemalla elintoimintoja sekä seuraamalla potilaan kliinistä tilaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hengityselinten sairauksien lääkkeet; ATC-koodi: R07AX31

Vaikutusmekanismi

Tetsakaftori on selektiivinen CFTR-proteiinin korjaaja, joka sitoutuu CFTR:n ensimmäiseen kalvon kattavaan domeeniin (MSD-1). Tetsakaftori edistää normaalin CFTR-proteiinin sekä useiden erilaisten mutanttimuotojen (mukaan lukien F508del-CFTR:n) prosessointia ja kuljetusta soluissa, mikä lisää solun pinnalle kulkeutuvan CFTR-proteiinin määrää ja siten kloridikuljetusta *in vitro*.

Ivakaftori on CFTR:n potentioija, joka lisää kloridikuljetusta parantamalla CFTR-kanavan avoimuuden todennäköisyyttä (kanavaportin toimintaa) solun pinnalla. Jotta ivakaftori voi toimia, solun pinnalla on oltava CFTR-proteiinia. Ivakaftori voi potentoida CFTR-proteiinia, jonka tetsakaftori tuo solun pinnalle, mikä edistää kloridikuljetusta paremmin kuin kumpikaan vaikuttava aine yksinään. Kystistä fibroosia sairastavilta, F508del-mutaation suhteen homotsygoottisilta potilailta kerätyissä keuhkoputkien epiteelisoluissa *in vitro* tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän vaikutus kohdistuu epänormaaliin CFTR-proteiiniin lisäämällä CFTR-proteiinin määrää ja parantamalla sen toimintaa solun pinnalla, mikä puolestaan lisää hengitysteiden nestekerroksen paksuutta ja värekarvojen lyöntitiheyttä. Tarkkoja mekanismeja, joiden kautta tetsakaftori lisää F508del-CFTR:n prosessointia ja kuljetusta soluissa ja ivakaftori voimistaa F508del-CFTR:n vaikutusta, ei tunneta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutukset hien kloridiin

Tutkimuksessa 661-106 (potilailla homotsygoottinen *F508del*-mutaatio) hoitoero Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmän ja lumelääkkeen välillä hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli -10,1 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -11,4, -8,8; nimellinen $P < 0,0001^*$).

Tutkimuksessa 661-108 (potilailla heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio) hoitoero hien kloridin keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 8 loppuun oli -9,5 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -11,7, -7,3; nimellinen $P < 0,0001^*$) Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmän ja lumelääkkeen välillä sekä -4,5 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -6,7, -2,3; nimellinen $P < 0,0001^*$) ivakaftorin ja lumelääkkeen välillä.

Tutkimuksessa 4 661-115 (6–<12-vuotiailla potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio) keskimääräinen hoidon aikainen absoluuttinen muutos hien kloridissa lähtötilanteesta viikolla 8 oli -12,3 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -15,3, -9,3; nimellinen $P < 0,0001$). Alaryhmäanalyysissä keskimääräinen absoluuttinen muutos oli -12,9 mmol/l niillä potilailla, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio (F/F) (95 %:n luottamusväli: -16,0, -9,9), ja -10,9 mmol/l niillä potilailla, joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio (F/RF) (95 %:n luottamusväli: -20,8, -0,9).

*Hierarkkiseen testausmenettelyyn perustuva nimellinen p-arvo.

Tutkimuksessa 661-116 osa A (vähintään 6-vuotiaat) potilaat tulivat tutkimuksista 661-113 osa B ja 661-115. Tutkimuksissa 661-113 osa B ja 661-115 hien kloridissa havaitut muutokset säilyivät 96 viikon pituisen Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmähoidon ajan. Viikolla 96 pienimmän neliösumman keskiarvo hien kloridin absoluuttiselle muutokselle päätutkimuksen lähtötilanteesta oli tutkimuksesta 661-113 osa B tulleilla potilailla -16,2 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -21,9, -10,5) ja tutkimuksesta 661-115 tulleilla potilailla -13,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli: -17,7, -9,9).

EKG-tutkimukset

Tetsakaftori ja ivakaftori eivät pidennä terveiden tutkittavien QTcF-aikaa kolminkertaisella terapeuttisella annoksella.

Kliininen teho ja turvallisuus

Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftori 150 mg -tablettien yhdistelmän teho kystistä fibroosia sairastavilla aikuisilla ja nuorilla potilailla osoitettiin kahdessa faasin 3 kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 661-106 ja tutkimus 661-108) ja yhdessä faasin 3 avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus 661-110).

Tutkimus 661-106 oli 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimukseen osallistui yhteensä 504 vähintään 12-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 26,3 vuotta), jotka olivat homotsygoottisia *CFTR*-geenin *F508del*-mutaation suhteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmää (248) tai lumelääkettä (256). Seulonnassa potilaiden uloshengityksen sekuntitulavuus oli 40–90 % ennustetusta (ppFEV₁-arvo 40–90 %). Lähtötilanteen ppFEV₁-keskiarvo oli 60,0 % (vaihteluväli 27,8–96,2 %).

Tutkimus 661-108 oli 8 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 2-jaksoinen, 3-hoitoinen vaihtovuorotutkimus. Tutkimukseen osallistui yhteensä 244 vähintään 12-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 34,8 vuotta), joilla oli heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio. Potilaat satunnaistettiin samaan

Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmää, ivakaftoria ja lumelääkettä eri järjestyksissä. Seulonnessa potilaiden ppFEV₁-arvo oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV₁-keskiarvo oli 62,3 % (vaihteluväli 34,6–93,5 %).

Tutkimusten 661-106 ja 661-108 potilaat jatkoivat suositusten mukaista kystisen fibroosin hoitoaan tutkimusten aikana (esim. bronkodilaattorit, inhaloitavat antibiootit, dornaasi alfa ja hypertoninen keittosuolaliuos), ja heillä oli mahdollisuus jatkaa 96 viikon pituiseen avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus 661-110). Potilailla oli vahvistettu tutkimussuunnitelmassa määritetyn *CFTR*-mutaation genotyyppi sekä vahvistettu kystisen fibroosin diagnoosi.

Potilaita, joilla oli aiemmin havaittu kolonisaatiota keuhkojen toiminnan nopeampaan heikkenemiseen yhdistetyillä organismeilla, kuten *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* tai *Mycobacterium abscessus*, tai joilla oli vähintään kaksi poikkeavaa maksan toimintakokeen tulosta (ALAT, ASAT, AFOS, GGT ≥ 3 x viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini ≥ 2 x viitealueen yläraja) tai ASAT tai ALAT ≥ 5 x viitealueen yläraja, ei otettu mukaan tutkimuksiin.

Tutkimus 661-106

Tutkimuksessa 661-106 hoito Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV₁-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 5). Hoitoero Symkevi-valmisteeseen (ja ivakaftorin yhdistelmän) ja lumelääkkeen välillä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli ppFEV₁-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa (95 %:n luottamusväli) lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli 4,0 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 3,1, 4,8; $P < 0,0001$). ppFEV₁-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15 ja parannus säilyi 24 viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, sukupuolesta, lähtötilanteen ppFEV₁-arvosta, *Pseudomonas*-kolonisaatiosta, samanaikaisista suositusten mukaisista kystisen fibroosin hoidoista ja maantieteellisestä alueesta riippumatta. Taulukossa 5 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 661-106)			
Analyysi	Muuttuja	Lumelääke N = 256	Symkevi- valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 248
Ensisijainen			
ppFEV ₁ Lähtötilanteen arvo	n/N	256/256	247/248
	Keskiarvo (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
Keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (prosenttiyksikköä)**	Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI)	-0,6 (-1,3, 0,0)	3,4 (2,7, 4,0)
	Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI)	4,0 (3,1, 4,8)	
	<i>P</i> -arvo	$P < 0,0001^*$	
Tärkeimmät toissijaiset			
ppFEV ₁ Lähtötilanteen arvo	n/N	256/256	247/248
	Keskiarvo (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
	Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI)	-0,5 (-1,7, 0,6)	6,3 (5,1, 7,4)

Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 661-106)			
Analyysi	Muuttuja	Lumelääke N = 256	Symkevi- valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 248
Suhteellinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (%)**	Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	6,8 (5,3, 8,3) P < 0,0001*	
Keuhko-oireiden pahentumiset	Tutkittavia, joilla tapahtumia (n)/N Tapahtumia (arvioitu esiintyvyys/vuosi†)	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Keuhko-oireiden pahentumisten lukumäärä lähtötilanteesta viikon 24 loppuun	Esiintyvyyssuhde (RR) (95 %:n CI) P-arvo	0,65 (0,48, 0,88) P = 0,0054*	
Painoindeksi Lähtötilanteen arvo	n/N Keskiarvo (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (kg/m ²)**	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI) Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08, 0,28)
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä Lähtötilanteen arvo	n/N Keskiarvo (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (pistettä)**	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI) Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	256/256 -0,1 (-1,6, 1,4)	246/248 5,0 (3,5, 6,5)
ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; SD: keskipoikkeama; LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo; CI: luottamusväli; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. **Toistuvia toimenpiteitä koskeva kiinteiden ja satunnaisten vaikutusten sekamalli, jossa hoito, käynti, hoidon ja käynnin vuorovaikutus, sukupuoli, ikäryhmä seulonnassa (<18 tai ≥18 vuotta), lähtötilanteen arvo ja lähtötilanteen arvon ja käynnin vuorovaikutus ovat kiinteitä vaikutuksia. *Osoittaa tilastollista merkitsevyyttä, joka vahvistettiin hierarkkisella testausmenettelyllä. †Tapahtumien esiintyvyys vuotta kohden laskettiin käyttämällä 48 viikkoa vuotta kohden. #P-arvo ei ollut tilastollisesti merkitsevä. ±Hierarkkiseen testausmenettelyyn perustuva nimellinen p-arvo.			

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä yhdistettiin pienempään sairaalahoitoa tai laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaatineiden vaikeiden keuhko-oireiden pahentumisten esiintyvyyteen vuotta kohden lumelääkkeeseen verrattuna (0,29 vs. 0,54). Esiintyvyyssuhde vs. lumelääke oli 0,53 (95 %:n luottamusväli: 0,34, 0,82; nimellinen $P = 0,0042$). Laskimonsisäistä antibioottihoitoa vaativia keuhko-oireiden pahentumisia esiintyi hoitoryhmällä vähemmän kuin lumelääkeryhmällä (RR: 0,53 [95 %:n luottamusväli: 0,34, 0,82]; nimellinen $P = 0,0042$).

Sairaalahoitoa vaatineita keuhko-oireiden pahentumisia esiintyi saman verran molemmissa hoitoryhmissä (RR: 0,78 [95 %:n luottamusväli: 0,44, 1,36]; $P = 0,3801$).

Painoindeksi suureni molemmissa hoitoryhmissä (Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä: $0,18 \text{ kg/m}^2$; lumelääke: $0,12 \text{ kg/m}^2$). Hoitoero painoindeksin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun ($0,06 \text{ kg/m}^2$) (95 %:n luottamusväli: $-0,08, 0,19$) ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($P = 0,4127$).

CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevassa osion pistemäärässä (kystistä fibroosia sairastaville olennainen hengitystieoireiden mittari, joka käsittää yskän, yskösten muodostumisen ja hengitysvaikeudet) vähintään 4 pisteen parannuksen lähtötilanteesta (pienin kliinisesti merkittävä parannus) oli viikolla 24 saavuttanut 51,1 % Symkevi-valmistetta saaneista ja 35,7 % lumelääkettä saaneista potilaista.

Tutkimus 661-108

Tutkimukseen 661-108 otettujen 244 potilaan joukossa oli seuraavia tutkimussuunnitelmassa määritettyjä, residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistettyjä mutaatioita: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ja 3849+10kbC→T*.

Tutkimuksessa 661-108 hoito Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV₁-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 6). Hoitoero Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli ppFEV₁-arvon keskimääräisessä absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikkojen 4 ja 8 keskiarvoon oli 6,8 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 5,7, 7,8; $P < 0,0001$). Vastaava hoitoero pelkkää ivakaftoria ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä oli 4,7 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 3,7, 5,8; $P < 0,0001$) ja Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän ja pelkän ivakaftorin välillä 2,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 1,2, 2,9). ppFEV₁-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15, ja parannus säilyi 8 viikon pituisen hoitojakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV₁-arvossa havaittiin iästä, sairauden vaikeusasteesta, sukupuolesta, mutaatioluokasta, *Pseudomonas*-kolonisaatiosta, samanaikaisista suositusten mukaisista kystisen fibroosin hoidoista ja maantieteellisestä alueesta riippumatta. Taulukossa 6 on yhteenveto ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista.

Taulukko 6: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 661-108)					
Analyysi	Muuttuja	Lumelääke N = 161	Ivakaftori N = 156	Symkevi- valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 161	
ppFEV ₁ Lähtötilanteen arvo	n/N Keskiarvo (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n 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)	
	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikkojen 4 ja 8 keskiarvoon (prosenttiyksikköä) **	Hoitoero vs. lumelääke LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	NA NA	4,7 (3,7, 5,8) P < 0,0001*	6,8 (5,7, 7,8) P < 0,0001*
	Hoitoero vs. ivakaftori LS-keskiarvo (95 %:n CI)	NA	NA	2.1 (1,2, 2,9)	
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä Lähtötilanteen arvo	n/N Keskiarvo (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n 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)	
	Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikkojen 4 ja 8 keskiarvoon (prosenttiyksikköä) **	Hoitoero vs. lumelääke LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	NA NA	9,7 (7,2, 12,2) P < 0,0001*	11,1 (8,7, 13,6) P < 0,0001*
	Hoitoero vs. ivakaftori LS-keskiarvo (95 %:n CI)	NA	NA	1,4 (-1,0, 3,9)	
ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitulavuudesta; SD: keskipoikkeama; LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo; CI: luottamusväli; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. **Lineaarinen kiinteiden ja satunnaisten vaikutusten sekamalli, jossa hoito, hoitojakso ja lähtötilanteen ppFEV ₁ -arvo ovat kiinteitä vaikutuksia ja tutkittava satunnainen vaikutus. *Osoittaa tilastollista merkitsevyyttä, joka vahvistettiin hierarkkisella testausmenettelyllä.					

Alaryhmäanalyysi potilaista, joilla oli vaikea keuhkojen toimintahäiriö (ppFEV₁ < 40 %)

Tutkimuksissa 661-106 ja 661-108 oli yhteensä 39 Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saanutta potilasta, joiden ppFEV₁-arvo oli alle 40 %. Tutkimuksen 661-106 lähtötilanteessa ppFEV₁-arvo oli alle 40 % 23:lla Symkevi valmistetta saaneista ja 24:llä lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen hoitoero Symkevi-valmistetta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ppFEV₁-arvon absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli tässä alaryhmässä 3,5 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 1,0, 6,1). Tutkimuksen 661-108 lähtötilanteessa ppFEV₁-arvo oli alle 40 % 16:lla Symkevi valmistetta saaneista, 13:lla ivakaftoria saaneista ja 15:llä lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen hoitoero Symkevi-valmistetta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ppFEV₁-arvon absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikkojen 4 ja 8 keskiarvoon oli 4,4 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 1,1, 7,8). Keskimääräinen hoitoero ivakaftoria ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä oli 4,4 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 0,9, 7,9).

Tutkimus 661-110

Tutkimus 661-110 oli 96 viikon pituinen faasin 3 monikeskuksinen, avoin jatkotutkimus, jossa Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisessa hoidossa arvioitiin potilailla tutkimuksista 661-106 (n = 462) ja 661-108 (n = 227). Teho oli tutkimuksen 661-110 toissijainen tavoite, eikä tehon päätetapahtumia korjattu kerrannaisuuden suhteen.

Sekä tutkimuksesta 661-106 että tutkimuksesta 661-108 siirtyneillä, lumelääkettä saaneilla potilailla ppFEV₁-arvon havaittiin paranevan tutkimuksessa 661-110 yhdistelmähoidossa Symkevi-valmisteella ja ivakaftorilla [ryhmänsisäinen muutos tutkimuksen 661-106 potilailla = 2,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 0,8, 3,3); ryhmänsisäinen muutos tutkimuksen 661-108 potilailla = 4,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 2,2, 6,0)]. Potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää päätutkimuksissa ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV₁-arvo heikkeni hieman, mutta kokonaihoitovaikutus oli edelleen myönteinen viikon 120 lopussa (tutkimus 661-106) ja viikon 104 lopussa (tutkimus 661-108).

Samankaltaiset trendit havaittiin CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärän, keuhko-oireiden pahentumisten esiintyvyyden ja painoindexin osalta.

Pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Tutkimukseen otettiin mukaan nuoria potilaita aikuisten lisäksi.

Nuoret kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla oli homotsygoottinen CFTR-geenin F508del-mutaatio (tutkimus 661-106)

Tutkimuksessa 661-106 ppFEV₁-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 3,5 (0,6) prosenttiyksikköä ja lumelääkeryhmässä -0,4 (0,6) prosenttiyksikköä. Potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 661-106 ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV₁-arvon parannukset olivat säilyneet viikon 96 lopussa tutkimuksessa 661-110 [ryhmänsisäinen muutos = -1,5 (1,6) prosenttiyksikköä]. Potilailla, jotka saivat aiemmin lumelääkettä ja sen jälkeen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 661-110, arvo parani 0,9 (1,7) prosenttiyksikköä.

Tutkimuksessa 661-106 painoindexin z-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä -0,01 (0,05) kg/m² ja lumelääkeryhmässä 0,00 (0,05) kg/m². Tutkimuksessa 661-110 muutos painoindexin z-arvon muutos säilyi Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja kasvoi 0,12 (0,07) kg/m² potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet lumelääkettä.

Nuoret kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla oli heterotsygoottinen CFTR-geenin F508del-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio (tutkimus 661-108)

Tutkimuksessa 661-108 ppFEV₁-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 11,7 (1,2) prosenttiyksikköä, ivakaftoria saaneiden ryhmässä 7,6 (1,2) prosenttiyksikköä ja lumelääkeryhmässä -0,4 (1,2) prosenttiyksikköä. Potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 661-108 ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV₁-arvon parannukset olivat säilyneet viikon 96 lopussa tutkimuksessa 661-110 [ryhmänsisäinen muutos = 16,9 (4,0) prosenttiyksikköä]. Potilailla, jotka saivat aiemmin ivakaftoria tai lumelääkettä ja sen jälkeen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 661-110, arvo parani 4,1 (4,5) prosenttiyksikköä (ivakaftori) ja 6,0 (3,5) prosenttiyksikköä (lumelääke).

Tutkimuksessa 661-108 painoindeksin z-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 0,24 (0,07) kg/m², ivakaftoria saaneiden ryhmässä 0,20 (0,07) kg/m² ja lumelääkeryhmässä 0,04 (0,07) kg/m². Tutkimuksessa 661-110 muutos painoindeksin z-arvon muutos säilyi Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä (0,29 [0,22] kg/m²), ivakaftoria saaneiden ryhmässä (0,23 [0,27] kg/m²), ja lumelääkeryhmässä (0,23 [0,19] kg/m²).

6-<12-vuotiaat pediatriset potilaat

Tutkimus 661-115

Tutkimus 661-115 oli 8 viikon pituinen, kaksoissokkoutettu faasin 3 tutkimus, johon osallistui 67 iältään 6-<12-vuotiaasta potilasta (keski-ikä 8,6 vuotta), jotka satunnaistettiin suhteessa 4:1 joko Symkevi-ryhmään tai johonkin tutkimuksen sokkoryhmistä. Symkevi-ryhmä sisälsi potilaita, joilla oli homotsygoottinen *F508del*-mutaatio (F/F) (n = 42) tai heterotsygoottinen *F508del*-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio (F/RF) (n = 12). Sokkoryhmien homotsygoottiset F/F-potilaat saivat lumelääkettä (n = 10) ja heterotsygoottiset F/RF-potilaat ivakaftoria (n = 3). 54 potilasta sai tetsakaftori-ivakaftoria ja ivakaftoria joko 50 mg / 75 mg:n ja 75 mg:n annoksella (potilaat, joiden paino lähtötilanteessa oli <40 kg) tai 100 mg / 150 mg:n ja 150 mg:n annoksella (potilaat, joiden paino lähtötilanteessa oli ≥40 kg) 12 tunnin välein. Tetsakaftori-ivakaftoria saavien potilaiden seulonnassa mitattu ppFEV₁-arvo oli ≥70 % (lähtötilanteen keskimääräinen ppFEV₁-arvo: 86,5 % [vaihteluväli: 57,9–124,1 %]), lähtötilanteen LCI_{2.5}-arvo 9,56 (vaihteluväli: 6,95–15,52) ja paino ≥15 kg. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joiden maksan tai munuaisten toiminta oli poikkeava. Poikkeavan maksan toiminnan määritelmä oli kaksi tai useampi seuraavista: ASAT, ALAT, GGT, AFOS ≥3 x viitealueen yläraja, kokonaisbilirubiini ≥2 x viitealueen yläraja, ASAT tai ALAT ≥5 x viitealueen yläraja. Poikkeavan munuaisten toiminnan määritelmä oli glomerulusten suodatusnopeus ≤45 ml/min/1,73 m² Counahan-Barrattin yhtälöllä laskettuna.

Tutkimuksessa 661-115 hoito Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmällä johti tilastollisesti merkitsevään ryhmänsisäiseen LCI_{2.5}-arvon pienentymiseen lähtötilanteesta viikon 8 loppuun. LCI_{2.5}-arvon pienentyminen havaittiin viikolla 2 ja muutos säilyi viikon 8 loppuun saakka. Yhteenvedo ensisijaisesta ja tärkeimmistä toissijaisista päätetapahtumista on esitetty taulukossa 7. Kasvun parametrit, jotka olivat eksploratiivisia päätetapahtumia, säilyivät vakaina 8 viikon Symkevi-hoidon ajan.

Taulukko 7: Symkevi-valmisteen vaikutus tehon parametreihin (tutkimus 661-115)		
Parametri	Lähtötilanne Keskiarvo (SD) N = 54	Absoluuttinen muutos viikon 8 loppuun mennessä* Keskiarvo (95 %:n CI) N = 54
Ensisijainen päätetapahtuma		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74, -0,29) P < 0,0001
Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat		
CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärä	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1, 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
SD: keskihajonta; CI: luottamusväli; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; ppFEV ₁ : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekunttilavuudesta		
* ryhmänsisäinen muutos		

Alaryhmäanalyysissä LCI_{2.5}-arvon ryhmänsisäinen keskimääräinen absoluuttinen muutos oli F/F-potilailla -0,39 (95 %:n luottamusväli: -0,67, -0,10) ja F/RF-potilailla -0,92 (95 %:n luottamusväli: -1,65, -0,20). CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärän ryhmänsisäinen keskimääräinen absoluuttinen muutos oli F/F-potilailla 1,4 pistettä (95 %:n luottamusväli: -1,9, 4,7) ja F/RF-potilailla 5,6 pistettä (95 %:n luottamusväli: -2,8, 13,9).

Tetsakaftori-ivakaftorin 100 mg / 150 mg:n annosta ja ivakaftorin 150 mg:n annosta ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa 6–<12-vuotiailla, 30–<40 kg:n painoisilla lapsilla.

Tutkimus 661-116 osa A

Tutkimus 661-116 osa A oli 96 viikon pituinen faasin 3 avoin, monikeskuksinen jatkotutkimus, jossa arvioitiin pitkäaikaisen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmähoidon turvallisuutta ja tehoa vähintään 6-vuotiailla potilailla. Tutkimuksen 661-116 osa A potilaat tulivat tutkimuksista 661-113 osa B (n = 64) ja 661-115 (n = 66). Tutkimus 661-113 oli faasin 3 avoin tutkimus, jossa arvioitiin Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta 6–<12-vuotiailla potilailla. Tutkimuksesta 661-115 tulleiden potilaiden arvioidut pienimmän neliösumman keskiarvot laskettiin niiden potilaiden perusteella, jotka oli päätutkimuksessa satunnaistettu saamaan tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää (n = 53). Teho oli tutkimuksen 661-116 osa A toissijainen tavoite.

Päätutkimuksissa havaitut muutokset säilyivät 96 viikon pituisen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmähoidon ajan:

Viikolla 96 pienimmän neliösumman keskiarvo $LCI_{2,5}$ -arvon absoluuttiselle muutokselle päätutkimuksen lähtötilanteesta oli tutkimuksesta 661-115 tulleilla potilailla -0,95 (95 %:n luottamusväli: -1,38, -0,52).

Pienimmän neliösumman keskiarvo CFQ-R-kyselyn hengitystä koskevan osion pistemäärän absoluuttiselle muutokselle päätutkimuksen lähtötilanteesta oli tutkimuksesta 661-113 osa B tulleilla potilailla 6,0 pistettä (95 %:n luottamusväli: 1,1, 10,8) ja tutkimuksesta 661-115 tulleilla potilailla 6,4 pistettä (95 %:n luottamusväli: 3,5, 9,3).

Pienimmän neliösumman keskiarvo painoindeksin z-arvon absoluuttiselle muutokselle päätutkimuksen lähtötilanteesta oli tutkimuksesta 661-113 osa B tulleilla potilailla -0,07 (keskihajonta: 0,61) ja tutkimuksesta 661-115 tulleilla potilailla 0,05 (keskihajonta: 0,52).

Alle 6-vuotiaat lapset

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän käytöstä kystisen fibroosin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltainen terveillä aikuisilla tutkittavilla ja kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kun tetsakaftoria annetaan kerran vuorokaudessa ja ivakaftoria kaksi kertaa vuorokaudessa kystistä fibroosia sairastaville potilaille, tetsakaftorin pitoisuus plasmassa saavuttaa vakaan tilan 8 vuorokauden kuluessa ja ivakaftorin pitoisuus 3–5 vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Vakaassa tilassa tetsakaftorin kumulaatiokerroin on noin 2,3 ja ivakaftorin noin 3,0. Tetsakaftorialtistus (kun tetsakaftoria annetaan yksinään tai yhdessä ivakaftorin kanssa) lisääntyy suurin piirtein suhteessa annokseen annosalueella 10–300 mg kerran vuorokaudessa. Tetsakaftorin ja ivakaftorin tärkeimmät vakaan tilan farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 8.

Taulukko 8: Tetsakaftorin ja ivakaftorin keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit kystistä fibroosia sairastavilla potilailla				
	Lääkeaine	C_{max} (mikrog /ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} tai AUC_{0-12h} (mikrog·h/ml)*
Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	Tetsakaftori	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftori	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} tetsakaftorille ja AUC _{0-12h} ivakaftorille				

Imeytyminen

Terveille tutkittaville ravitussa tilassa annetun kerta-annoksen jälkeen tetsakaftorin enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t_{max}) mediaani (vaihteluväli) oli noin 4 tuntia (2–6 tuntia). Ivakaftorin t_{max} -arvon mediaani (vaihteluväli) oli noin 6 tuntia (3–10 tuntia) ravitussa tilassa. Tetsakaftorin anto rasvaa sisältävän ruoan kanssa ei muuttanut tetsakaftorin AUC-arvoa verrattuna paastotilassa antoon. Kun ivakaftorin ja tetsakaftorin yhdistelmää annettiin rasvaa sisältävän ruoan kanssa, ivakaftorin AUC-arvo suureni noin kolminkertaisesti; siksi Symkevi-valmistetta ja ivakaftoria tulee antaa rasvapitoisen ruoan kanssa.

Jakautuminen

Tetsakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Ivakaftorista noin 99 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja albumiiniin. Kun tetsakaftoria annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa ja ivakaftoria 150 mg 12 tunnin välein suun kautta kystistä fibroosia sairastaville potilaille ravitussa tilassa, keskimääräinen (\pm SD) näennäinen jakautumistilavuus oli tetsakaftorilla 271 (157) litraa ja ivakaftorilla 206 (82,9) litraa. Tetsakaftori ja ivakaftori eivät kumpikaan jakaudu ensisijaisesti ihmisen punasoluihin.

Biotransformaatio

Tetsakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä. *In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että tetsakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A4- ja CYP3A5-välitteisesti. Terveille miestutkittaville annetun 100 mg:n ¹⁴C-tetsakaftorikerta-annoksen jälkeen havaittiin kolme päämetaboliittia verenkierrassa, M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ, jotka muodostivat 15 %, 31 % ja 33 % kokonaisradioaktiivisuudesta. Kunkin päämetaboliitin vakaassa tilassa altistus metaboliitille on noin 1,5-kertainen verrattuna tetsakaftoriin. M1-TEZ-metaboliitti on teholtaan samankaltainen kuin tetsakaftori, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M2-TEZ-metaboliitin farmakologinen aktiivisuus on paljon vähäisempää kuin tetsakaftorin tai M1-TEZ-metaboliitin, ja M5-TEZ-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena. Lisäksi tetsakaftorin suoran glukuronidaation kautta muodostuu vähäisempi verenkierrassa ilmenevä metaboliitti, M3-TEZ.

Myös ivakaftori metaboloituu laajasti ihmisellä. *In vitro*- ja *in vivo* -tiedot viittaavat siihen, että ivakaftori metaboloituu pääasiassa CYP3A4- ja CYP3A5-välitteisesti. M1-IVA ja M6-IVA ovat ivakaftorin kaksi päämetaboliittia ihmisellä. M1-IVA vastaa teholtaan noin yhtä kuudesosaa ivakaftorista, ja sitä pidetään farmakologisesti aktiivisena. M6-IVA-metaboliittia ei pidetä farmakologisesti aktiivisena.

CYP3A4*22-heterosygoottisen genotyypin vaikutus tetsakaftorille ja ivakaftorille altistukseen vastaa heikon CYP3A4:n estäjän samanaikaisen annon vaikutusta, mikä ei ole kliinisesti merkittävä. Tetsakaftorin ja ivakaftorin annosta ei tarvitse muuttaa. Tietoja ei ole saatavilla CYP3A4*22-homotsygoottisen genotyypin potilaista.

Eliminaatio

Kun tetsakaftoria annettiin 100 mg kerran vuorokaudessa ja ivakaftoria 150 mg 12 tunnin välein suun kautta kystistä fibroosia sairastaville potilaille ravitussa tilassa, keskimääräinen (\pm SD) näennäinen puhdistuma oli tetsakaftorilla 1,31 (0,41) l/h ja ivakaftorilla 15,7 (6,38) l/h. Kun tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän annossa kystistä fibroosia sairastaville potilaille oli saavutettu vakaa tila, keskimääräinen (SD) terminaalinen puoliintumisaika oli tetsakaftorilla noin 156 (52,7) tuntia ja ivakaftorilla noin 9,3 (1,7) tuntia. M1-TEZ-, M2-TEZ- ja M5-TEZ-metaboliittien keskimääräiset (SD) eliminaation puoliintumisajat olivat samankaltaisia kuin kantayhdisteellä. M1-IVA- ja M6-IVA-metaboliittien keskimääräiset (SD) eliminaation puoliintumisajat olivat 11,3 (2,12) tuntia ja 14,4 (6,14) tuntia.

¹⁴C-tetsakaftorin suun kautta annon jälkeen suurin osa annoksesta (72 %) erittyi ulosteeseen (muuttumattomana tai M2-TEZ-metaboliittina) ja noin 14 % erittyi virtsaan (pääasiassa M2-TEZ-metaboliittina), mikä johti keskimäärin 86-prosenttiseen poistumiseen enintään 21 vuorokauden kuluessa annosta. Alle 1 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana tetsakaftorina, mikä osoitti, että munuaisten kautta erittyminen ei ole tärkeä tetsakaftorin eliminaatioreitti ihmisellä.

Pelkkää ivakaftoria suun kautta annettaessa suurin osa ivakaftorista (87,8 %) erittyy ulosteeseen metabolisen muuntumisen jälkeen. Ivakaftorin erittyminen virtsan kautta muuttumattomana lääkeaineena oli vähäistä.

Maksan vajaatoiminta

Useiden tetsakaftori- ja ivakaftoriannosten antaminen 10 päivän aikana keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B, pistemäärä 7–9) sairastaville tutkittaville suurensi tetsakaftorin AUC-arvoa 36 %:lla ja C_{max}-arvoa 10 %:lla sekä ivakaftorin AUC-arvoa 50 %:lla terveisiin, demografisesti kaltaistettuihin tutkittaviin verrattuna. Näiden tulosten perusteella suositellaan Symkevi-valmisteen annostuksen muuttamista keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Vaikean maksan vajaatoiminnan (Child-Pugh-luokka C, pistemäärä 10–15) vaikutusta tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Altistuksen lisääntymisen suuruutta näillä potilailla ei tunneta, mutta sen odotetaan olevan suurempi kuin keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi Symkevi-valmisteen käyttöä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella, ellei hoidosta saatavat hyödyt ole riskejä suuremmat (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Tetsakaftoria yksinään tai yhdistelmänä ivakaftorin kanssa ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≤ 30 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus. Pelkkää tetsakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa tetsakaftorin ja sen metaboliittien erittyminen virtsaan oli minimaalista (vain 13,7 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta, josta 0,79 % muuttumattomana lääkeaineena).

Pelkkää ivakaftoria koskevassa ihmisillä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa ivakaftorin ja sen metaboliittien eliminaatio virtsaan oli minimaalista (vain 6,6 % kokonaisradioaktiivisuudesta poistui virtsan kautta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka käsitti 665 tetsakaftoria tai tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa saanutta potilasta, osoitti, että lievä munuaisten vajaatoiminta (n = 147; MDRD-yhtälön avulla arvioitu glomerulusten suodatusnopeus [eGFR] 60– ≤ 89 ml/min/1,73 m²) ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (n = 7; eGFR 30– < 60 ml/min/1,73 m²) eivät vaikuttaneet merkittävästi tetsakaftorin puhdistumaan. Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää on käytettävä varoen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastaville potilaille.

Sukupuoli

Tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokinetiikka on samankaltaista miehillä ja naisilla.

Rotu

Hyvin niukat farmakokineettiset tiedot viittaavat siihen, että tetsakaftorialtistus valkoihoisilla (n = 652) ja ei-valkoihoisilla (n = 8) potilailla on samaa luokkaa. Populaatiofarmakokineettisen

analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta ivakaftorin farmakokineetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) ja ei-valkoihoisilla (n = 29) potilailla.

Iäkkäät potilaat

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää koskeviin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut yli 75-vuotiaita potilaita. Tetsakaftorin ja samanaikaisesti annetun ivakaftorin farmakokineettiset parametrit 65–72-vuotiailla iäkkäillä potilailla ovat samaa luokkaa kuin nuoremmilla aikuisilla.

Pediatriset potilaat

Tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokineettiset parametrit on esitetty taulukossa 9. Tetsakaftorin ja samanaikaisesti annetun ivakaftorin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla.

Taulukko 9. Keskimääräinen (SD) tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan				
Ikäryhmä	Annos	Tetsakaftorin keskimääräinen (SD) AUC_{0-24h}-arvo (mikrog·h/ml)	Ivakaftorin keskimääräinen (SD) AUC_{0-12h}-arvo (mikrog·h/ml)	M1-TEZ-metaboliitin keskimääräinen (SD) AUC_{0-24h}-arvo (mikrog·h/ml)
6–<12 <30 kg	Tetsakaftori 50 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 75 mg 12 tunnin välein	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6–<12 ≥30 kg*	Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Nuoret	Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Aikuiset	Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*Altistukset painoalueella ≥30–<40 kg ovat populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvia ennusteita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tetsakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Tetsakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien istukan.

Ivakaftori

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ivakaftoriin 200 mg/kg/vrk:n annoksilla liittyi vähäistä rakkularauhasten painon laskua, hedelmällisyyden kokonaisindeksin ja tiineyksien lukumäärän laskua naarailla, jotka pariutuivat hoidettujen urosten kanssa, sekä keltarauhasten ja implantaatiopaikkojen määrän merkittävää laskua ja sen seurauksena poikueiden keskimääräisen koon pienenemistä ja elinkelpoisten alkioiden määrän vähenemistä hoidetuilla naarailla. Hedelmällisyyttä koskevien löydösten haittavaikutuksetonta

altistustasoa kuvaavan NOAEL-arvon perusteella altistustaso on 5-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD).

Pre- ja postnataalisissa tutkimuksissa ivakaftori laski eloonjäänti- ja imetyksindeksejä sekä pienensi poikasten painoa. Elinkelpoisuuden ja jälkeläisten kasvun NOAEL-arvon perusteella altistustaso on noin 4-kertainen verrattuna systeemiseen altistukseen ivakaftorille ja sen metaboliiteille käytettäessä tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää aikuisilla ihmisillä, jotka saavat suurinta ihmiselle suositeltua annosta. Ivakaftorin havaittiin läpäisevän tiineiden rottien ja kaniinien istukan.

Kaihilöydöksiä todettiin nuorilla rotilla, joille oli annettu syntymän jälkeisinä päivinä 7–35 ivakaftoria annoksina, joilla saavutettiin 0,25 kertaa ihmisen altistus suurimmalla ihmiselle suositellulla annoksella ivakaftorin ja sen metaboliittien systeemisen altistuksen perusteella yhdistelmähoidossa tetsakaftorin kanssa. Kaihilöydöksiä ei ole todettu tiineysajan päivinä 7–17 ivakaftoria saaneiden naarasrottien sikiöillä, rotanpoikasilla, jotka altistuivat ivakaftorille maidon kautta syntymän jälkeiseen päivään 20 asti, 7 viikon ikäisillä rotilla, eikä ivakaftoria saaneilla 3,5–5 kuukauden ikäisillä koirilla. Näiden löydösten mahdollista merkitystä ihmiselle ei tunneta.

Tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmä

Rotilla ja koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa arvioitiin tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmän mahdollista additiivista ja/tai synergististä toksisuutta, ei havaittu odottamattomia toksisia vaikutuksia tai yhteisvaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosiasetaattisüksinaatti
Natriumlauryylisulfaatti (E487)
Hypromelloosi 2910 (E464)
Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Tabletin kalvopäällyste (Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen)

Hypromelloosi 2910 (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)

Tabletin kalvopäällyste (Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen)

Hypromelloosi 2910 (E464)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Titaanidioksidi (E171)
Talkki (E553b)
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

4 vuotta

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PCTFE:stä (polyklorotrifluoroetyleenistä) / PVC:stä (polyvinyylidikloridista) valmistettu läpipainopakkaus, jossa on paperilla päällystetty alumiinifoliokansi.

Pakkauskoko: 28 tablettia (4 läpipainolevyä, joissa kussakin 7 tablettia).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31. lokakuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Iso-Britannia (Pohjois-Irlanti)

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tezacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Avaa
Sulje alla olevan kielekkeen avulla

Voit aloittaa Symkevi-valmisteen ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1306/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Symkevi 100/150

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**LÄPIPAINOLEVY****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tezacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

7 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Ma Ti Ke To Pe La Su

Voit aloittaa Symkevi-valmisteen ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1306/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti
tezacaftor/ivacaftor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tezacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Avaa
Sulje alla olevan kielekkeen avulla

Voit aloittaa Symkevi-valmisteen ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1306/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Symkevi 50/75

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tezacaftor/ivacaftor

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

Ota tabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa.

Ma Ti Ke To Pe La Su

Voit aloittaa Symkevi-valmisteen ottamisen minä viikonpäivänä tahansa.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1306/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti
tezacaftor/ivacaftor

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Vertex

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Symkevi 50 mg / 75 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
tetsakaftori/ivakaftori

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Symkevi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Symkevi-valmistetta
3. Miten Symkevi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Symkevi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Symkevi on ja mihin sitä käytetään

Symkevi sisältää kahta vaikuttavaa ainetta: tetsakaftoria ja ivakaftoria. Tämä lääke auttaa keuhkojen soluja toimimaan paremmin joillakin kystistä fibroosia sairastavilla potilailla. Kystinen fibroosi on sairaus, jossa keuhkot ja ruoansulatusjärjestelmä saattavat tukkeutua paksusta, tahmeasta limasta.

Symkevi vaikuttaa CFTR-lyhenteellä tunnettuun proteiiniin (*engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), joka on vaurioitunut joillakin kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä (CFTR-geenin mutaation vuoksi). Ivakaftori edistää CFTR-proteiinin toimintaa, ja tetsakaftori puolestaan lisää CFTR-proteiinin määrää solujen pinnalla. Symkevi-valmistetta otetaan tavallisesti toisen lääkkeen, ivakaftorin kanssa.

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää käytetään pitkäaikaisena hoitona vähintään 6-vuotiaille kystistä fibroosia sairastaville potilaille, joilla on tiettyjä geenimutaatioita, jotka vähentävät CFTR-proteiinin määrää ja/tai heikentävät sen toimintaa.

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä tekee hengittämisestäsi helpompaa parantamalla keuhkojesi toimintaa. Saatat myös huomata sairastuviasi aiempaa harvemmin ja/tai että painosi nousee helpommin.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Symkevi-valmistetta

Älä ota Symkevi-valmistetta

- **jos olet allerginen** tetsakaftorille, ivakaftorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Kerro lääkärille, tabletteja ottamatta, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on maksavaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä. Lääkärin on ehkä muutettava annostasi.
- Lääkäri **tarkistaa maksasi toiminnan verikokeilla** ennen Symkevi-hoitoa ja sen aikana, etenkin jos verikokeiden maksaentsyymiarvosi ovat aiemmin olleet koholla. Veren maksaentsyymiarvojen nousua on havaittu kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä, jotka saavat hoitoa Symkevi-valmisteella.
- Maksavaurioita ja maksan toiminnan heikkenemistä on todettu potilailla, joilla on vaikea maksasairaus ja jotka saivat muita *CFTR*-geeniä muuntavia hoitoja. Maksan toiminnan heikkeneminen voi olla vakavaa, ja se saattaa vaatia maksansiirron.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla esiintyy maksavaivoihin liittyviä oireita. Ne on lueteltu kohdassa 4.

- **Lääkäri saattaa tehdä sinulle silmätutkimuksia** ennen Symkevi-hoitoa ja sen aikana. Silmän mykiön samentumista (kaihia) ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on esiintynyt joillakin tätä hoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.
- **Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on munuaisvaivoja** tai sinulla on aiemmin ollut niitä.
- **Keskustele lääkärin kanssa** ennen hoidon aloittamista, jos olet saanut **elinsiirte**n.

Alle 6-vuotiaat lapset

Symkevi-valmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille. Ei tiedetä, onko Symkevi turvallinen ja tehokas alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Symkevi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa siihen, miten Symkevi toimii, tai lisätä haittavaikutusten todennäköisyyttä. On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärille, jos otat jotakin alla mainituista lääkkeistä, sillä lääkärin on ehkä muutettava jonkin lääkkeesi annostusta.

- **Sienilääkkeet** (käytetään sieni-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli ja flukonatsoli.
- **Antibiootit** (käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi telitromysiini, klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini ja rifabutiini.
- **Kouristuslääkkeet** (käytetään epilepsian ja epileptisten kohtausten hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi fenobarbitaali, karbamatsepiini ja fenytoiini.
- **Rohdosvalmisteet**. Näitä ovat esimerkiksi mäkikuisma (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressantit** (käytetään elinsiirtojen jälkeen). Näitä ovat esimerkiksi siklosporiini, takrolimuusi ja everolimuusi.
- **Sydänglykosidit** (käytetään tiettyjen sydänsairauksien hoitoon). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini.
- **Antikoagulantit** (käytetään verihyytymien ehkäisyyn). Näitä ovat esimerkiksi varfariini.
- **Diabeteslääkkeet**. Näitä ovat esimerkiksi glimepiridi ja glipitsidi.

Symkevi ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippiä sisältäviä ruokia ja juomia hoidon aikana, sillä ne saattavat lisätä Symkevi-valmisteen haittavaikutuksia lisäämällä Symkevi-valmisteen määrää elimistössä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Raskaus:** Tätä lääkettä ei ehkä ole suositeltavaa käyttää raskauden aikana. Lääkäri auttaa sinua päättämään, mikä itsellesi ja lapsellesi on parhaaksi.
- **Imetys:** Ei tiedetä, kulkeutuuko tetsakaftori tai ivakaftori rintamaitoon. Lääkäri ottaa huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt sinulle ja auttaa sinua päättämään, lopetatko imettämisen vai hoidon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Symkevi voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita, paitsi jos sinulla ei esiinny tällaisia oireita.

Symkevi sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Symkevi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Symkevi-valmistetta on eri vahvuuksina eri ikäryhmille. Tarkista, että sinulle on annettu oikea annos (alla oleva taulukko).

Symkevi-valmistetta otetaan yleensä yhdessä ivakaftorin kanssa.

Ikä	Aamu (1 tabletti)	Ilta (1 tabletti)
6–<12-vuotiaat, joiden paino on <30 kg	tetsakaftori 50 mg / ivakaftori 75 mg	ivakaftori 75 mg
6–<12-vuotiaat, joiden paino on ≥30 kg	tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg	ivakaftori 150 mg
≥12-vuotiaat	tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg	ivakaftori 150 mg

Ota tabletit noin 12 tuntia toisistaan.

Ota sekä Symkevi- että ivakaftoritabletit rasvaa sisältävän ruoan kanssa. Rasvaa sisältäviä aterioita tai välipaloja ovat esimerkiksi sellaiset, joiden valmistamisessa on käytetty voita tai öljyä tai jotka sisältävät kananmunaa. Muita rasvaa sisältäviä ruokia ovat esimerkiksi:

- juusto, täysmaito, täysmaidosta valmistetut maitotuotteet, jogurtti, suklaa
- lihat, rasvainen kala
- avokado, hummus, soijapohjaiset tuotteet (tofu)
- pähkinät, rasvaa sisältävät ravintopatukat tai ravintojuomat.

Tabletit on tarkoitettu suun kautta otettaviksi.

Niele tabletit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa tai halkaise tabletteja ennen nielemistä.

Jatka kaikkien muiden lääkkeidesi käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan.

Jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita **maksavaivoja**, lääkärin on ehkä pienennettävä tablettiesi annostusta, koska maksasi ei pysty käsittelemään lääkettä yhtä nopeasti.

Jos otat enemmän Symkevi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseoste mukaasi. Sinulla saattaa esiintyä haittavaikutuksia, mukaan lukien niitä, jotka on mainittu jäljempänä kohdassa 4.

Jos unohdat ottaa Symkevi-valmistetta

- Jos unohdat ottaa Symkevi-tabletin aamulla tai ivakaftoritabletin illalla ja huomaat sen **6 tunnin sisällä** tavallisesta ottamisajastasi, ota unohtunut tabletti heti.
- Jos tavallisesta ottamisajastasi on kulunut **yli 6 tuntia**, älä ota unohtunutta tablettia. Odota ja ota seuraava tabletti ajallaan.
- **Älä** ota kahta tablettia korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Symkevi-valmisteen oton

Lääkäri kertoo, kuinka kauan sinun tulee jatkaa Symkevi-valmisteen käyttämistä. On tärkeää, että otat tätä lääkettä säännöllisesti. Älä tee muutoksia hoitoon, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Mahdolliset maksavaivojen merkit

Veren maksaentsyymiarvojen nousu on hyvin yleistä kystistä fibroosia sairastavilla henkilöillä. Seuraavat saattavat olla merkkejä maksavaivoista:

- kipu tai epämiellyttävät tuntemukset ylävatsan oikealla puolella
- kellertävä iho tai silmänvalkuaisten keltaisuus
- ruokahalun puute
- pahoinvointi tai oksentelu
- virtsan tumma väri.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jonkin näistä oireista.

Symkevi-hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset

(saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- flunssa.

Yleiset

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- huimaus.

Ivakaftori-hoidon yhteydessä havaitut haittavaikutukset:

Hyvin yleiset

- ylähengitystieinfektio (flunssa), mukaan lukien kurkkukipu ja nenän tukkoisuus
- päänsärky
- huimaus
- vatsakipu
- ripuli
- veren maksaentsyymiarvojen nousu
- ihottuma
- liman bakteerityyppien muutokset.

Yleiset

- nenän vuotaminen
- korvakipu, epämiellyttävät tuntemukset korvassa
- korvien soiminen
- punoitus korvan sisällä
- sisäkorvan häiriö (heite- tai kiertohuimaus)
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- nielun punoitus
- rintakyhmy.

Melko harvinaiset

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta)

- korvan tukkoisuus
- rinnan tulehdus
- rintojen kasvu miehillä
- nännimuutokset tai nännikipu.

Lapsilla ja nuorilla lisäksi esiintyvät haittavaikutukset

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Symkevi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Symkevi sisältää

Vaikuttavat aineet ovat tetsakaftori ja ivakaftori.

Symkevi 50 mg tetsakaftori / 75 mg ivakaftori tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tetsakaftoria ja 75 mg ivakaftoria.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: hypromelloosiasetaattisuksinaatti, natriumlauryylisulfaatti (E487), hypromelloosi 2910 (E464), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), kroskarmelloosinatrium (E468) ja magnesiumstearaatti (E470b).
- Kalvopäällyste: hypromelloosi 2910 (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171) ja talkki (E553b).

Symkevi 100 mg tetsakaftori / 150 mg ivakaftori tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg tetsakaftoria ja 150 mg ivakaftoria.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin: hypromelloosiasetaattisuksinaatti, natriumlauryylisulfaatti (E487), hypromelloosi (E464), mikrokiteinen selluloosa (E460(i)), kroskarmelloosinatrium (E468) ja magnesiumstearaatti (E470b).
- Kalvopäällyste: hypromelloosi 2910 (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b) ja keltainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Symkevi 50 mg / 75 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”V50” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Symkevi 100 mg / 150 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, soikeita tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä ”V100” ja joiden toinen puoli on tyhjä.

Symkevi-valmistetta on saatavissa seuraavina pakkauskokoina:
28 tabletin pakkaus (4 läpipainolevyä, joissa on kussakin 7 tablettia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Iso-Britannia (Pohjois-Irlanti)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tetsakaftori-ivakaftoria koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR) lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus, on raportoitu hyvin vakavaa maksan vajaatoimintaa, maksansiirtoja ja kuolemantapauksia *CFTR*-geeniä muuntavien eleksakaftori-tetsakaftori-ivakaftorihoidon (yhdistelmänä ivakaftorin kanssa) ja lumakaftori-ivakaftorihoidon aikana. Näiden tapahtumien hyvin vakavan luonteen vuoksi, huolimatta tetsakaftori-ivakaftorihoitoa koskevien spesifisten tietojen puuttumisesta, näiden tietojen lisääminen Symkevi-valmisteen valmistetietoihin katsotaan tarpeelliseksi, jotta maksan toiminnan heikkenemisen mahdollisuus voidaan huomioida, potilaita seurata ja toimenpiteisiin ryhtyä ajoissa vakavien seurauksien riskin minimoimiseksi.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tetsakaftori-ivakaftoria koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tetsakaftori-ivakaftoria sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.