

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

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 ivakaftori 150 mg -tablettien kanssa sellaisille kystistä fibroosia sairastaville, vähintään 12-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 genotyyppitysmenetelmää.

#### Annostus

*Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret*

*Yhdistelmähoitossa ivakaftori 150 mg -tablettien kanssa*

Suosittelun annos on yksi Symkevi-tabletti (100 mg tetsakaftoria / 150 mg ivakaftoria) aamulla ja yksi ivakaftori 150 mg -tabletti illalla. Aamu- ja ilta-annosten välillä tulee olla noin 12 tuntia, ja annokset otetaan 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. flukonatsoli, erytromysiini) kanssa annosta tulee muuttaa taulukon 1 mukaisesti (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

<b>Taulukko 1: Annossuositukset samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A:n estäjien kanssa</b>				
	<b>1. päivä</b>	<b>2. päivä</b>	<b>3. päivä</b>	<b>4. päivä*</b>
<b>Aamuannos</b>				
Tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti	✓	-	✓	-
Ivakaftori 150 mg -tabletti	-	✓	-	✓
<b>Ilta-annos</b>				
Ivakaftori 150 mg -tabletti	-	-	-	-
*Tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tablettien ja ivakaftori 150 mg -tablettien ottamista vuoropäivinä jatketaan.				

Samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, vorikonatsoli, telitromysiini ja klaritromysiini) kanssa Symkevi-annos tulee muuttaa yhteen tablettiin kaksi kertaa viikossa, noin 3–4 vuorokauden välein otettuna. Ivakaftorin ilta-annosta ei tällöin oteta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Symkevi-valmisteen turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa yhdistelmähoidossa ivakaftorin kanssa 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 2. 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).

<b>Taulukko 2: Annossuositukset maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille</b>			
	<b>Lievä (Child-Pugh-luokka A)</b>	<b>Keskivaikea (Child-Pugh-luokka B)</b>	<b>Vaikea (Child-Pugh-luokka C)</b>
<b>Aamu</b>	Ei annosmuutosta	Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä	Aloitussuositus: Yksi tetsakaftori 100 mg / ivakaftori 150 mg -tabletti kerran päivässä. Ottoväliä säädetään kliinisen vasteen ja sietokyvyn mukaan.
<b>Ilta</b>	Ei annosmuutosta	Ei ivakaftori 150 mg -annosta	Ei ivakaftori 150 mg -annosta

## *Pediatriset potilaat*

Symkevi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla (ks. kohta 5.1).

### Antotapa

Suun kautta. Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina. Tabletteja ei saa pureskella, murskata tai murtaa ennen nielemistä.

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

Greippiä tai Sevillan appelsiineja 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-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää 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.

### Vaikutus maksan toimintakokeisiin

Transaminaasiarvojen nousu on yleistä kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, ja sitä on havaittu joillakin Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla potilailla, sekä myös ivakaftorimonoterapiassa. Transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) mittaamista suositellaan 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 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-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää 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-valmisteeseen 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 taulukko 1 kohdassa 4.2).

## Kaihi

Ei-synnynnäistä silmän mykiön samentumista ilman näköön kohdistuvia vaikutuksia on raportoitu Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla pediatriisilla potilailla, sekä myös ivakaftorimonoterapiassa. 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-valmisteeseen ja ivakaftorin teho saattaa heikentyä. Ivakaftorin samanaikainen anto rifampisiinin 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, lisäsi tetsakaftorialtistusta 4-kertaisesti ja ivakaftorialtistusta 15,6-kertaisesti (AUC-arvoina mitattuna). Symkevi-annosta tulee muuttaa samanaikaisessa käytössä voimakkaiden CYP3A:n estäjien kanssa (ks. taulukko 1 kohdassa 4.2).

Voimakkaita CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja 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 1 kohdassa 4.2).

Kohtalaisia CYP3A:n estäjiä ovat muun muassa:

- flukonatsoli
- erytromysiini.

Greippimehu sisältää yhden tai useamman CYP3A:ta kohtalaisesti estävän ainesosan ja saattaa siten lisätä ivakaftori- ja tetsakaftorialtistusta samanaikaisessa käytössä. Siksi greippiä tai Sevillan appelsiineja 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-valmisteen 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*. Ivakaftorin 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

Lumekontrolloitujen faasin 3 tutkimusten yhdistetyissä tuloksissa 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 3 on esitetty Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneilla vähintään 12-vuotiailla potilailla esiintyneet haittavaikutukset kolmen kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun faasin 3 kliinisen tutkimuksen yhdistettyjen tulosten perusteella. Taulukossa 4 on esitetty haittavaikutukset potilailla, jotka saivat 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).

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Nasofaryngiitti	hyvin yleinen
Hermosto	Päänsärky	hyvin yleinen
	Huimaus	yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenän sivuonteloiden tukkoisuus	yleinen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	yleinen

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
Maksa ja sappi	Transaminaasiarvojen nousu	hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma	hyvin yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintakyhmy	yleinen
	Rintatulehdus, gynekomastia, nännimuutokset, nännikipu	melko harvinainen
Tutkimukset	Yskösten bakteerit	hyvin yleinen

Turvallisuutta koskevat tiedot 1 042:sta vähintään 12-vuotiaasta potilaasta, jotka saivat hoitoa Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmällä enintään 96:n ylimääräisen viikon ajan pitkäaikaisessa turvallisuutta ja tehoa arvioivassa jatkotutkimuksessa (tutkimus 3), olivat yhdenmukaisia lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa saatujen turvallisuustietojen kanssa.



## Valittujen haittavaikutusten kuvaus

### Laboratorioarvojen poikkeavuudet

#### *Transaminaasiarvojen nousu*

Lumekontrolloiduissa faasin 3 tutkimuksissa (kesto enintään 24 viikkoa) >8, >5 ja >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempien transaminaasiarvojen (ALAT tai ASAT) ilmaantuvuudet olivat samankaltaisia Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää ja lumelääkettä saaneilla potilailla; Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää 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-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneista potilaista ei esiintynyt >3 kertaa viitealueen ylärajaa suurempaa transaminaasiarvoa, johon liittyi >2 kertaa viitealueen ylärajaa suurempi kokonaisbilirubiiniarvo.

### Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili nuorilla on yleisesti ottaen yhdenmukainen aikuisten potilaiden kanssa.

### 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 ppFEV<sub>1</sub>-arvon mukaan analysoituna.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen 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 1 (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 2 (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.

\*Hierarkkiseen testausmenettelyyn perustuva nimellinen p-arvo.

#### *EKG-tutkimukset*

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftori 150 mg -tablettien yhdistelmän teho kystistä fibroosia sairastavilla potilailla osoitettiin kahdessa faasin 3 kaksoissokkoutetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 1 ja tutkimus 2) ja yhdessä faasin 3 avoimessa jatkotutkimuksessa (tutkimus 3).

Tutkimus 1 oli 24 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimukseen osallistui yhteensä 504 vähintään 12-vuotiasta 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 sekuntitilavuus oli 40–90 % ennustetusta (ppFEV<sub>1</sub>-arvo 40–90 %). Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 60,0 % (vaihteluväli 27,8–96,2 %).

Tutkimus 2 oli 8 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, 2-jaksoinen, 3-hoitoinen vaihtovuorotutkimus. Tutkimukseen osallistui yhteensä 244 vähintään 12-vuotiasta 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. Seulonnassa potilaiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli 40–90 %. Lähtötilanteen ppFEV<sub>1</sub>-keskiarvo oli 62,3 % (vaihteluväli 34,6–93,5 %).

Tutkimusten 1 ja 2 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 3). 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  $\geq 3$  x viitealueen yläraja tai kokonaisbilirubiini  $\geq 2$  x viitealueen yläraja) tai ASAT tai ALAT  $\geq 5$  x viitealueen yläraja, ei otettu mukaan tutkimuksiin.

*Tutkimus kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli homotsygoottinen CFTR-geenin F508del-mutaatio (tutkimus 1)*

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

<b>Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 1)</b>			
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 256</b>	<b>Symkevi- valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 248</b>
<b>Ensisijainen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> 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)	
	P-arvo	$P < 0,0001^*$	
<b>Tärkeimmät toissijaiset</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Lähtötilanteen arvo	n/N	256/256	247/248
	Keskiarvo (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
Suhteellinen muutos lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (%)**	Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI)	-0,5 (-1,7, 0,6)	6,3 (5,1, 7,4)
	Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI)	6,8 (5,3, 8,3)	
	P-arvo	$P < 0,0001^*$	
Keuhko-oireiden pahentumiset	Tutkittavia, joilla tapahtumia (n/N)	88/256	62/248
	Tapahtumia (arvioitu esiintyvyyssuhde/vuosi) <sup>†</sup>	122 (0,99)	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)

**Taulukko 5: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 1)**

Analyysi	Muuttuja	Lumelääke N = 256	Symkevi- valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 248
Absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 24 (kg/m <sup>2</sup> )**	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI)	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08, 0,28)
	Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	0,06 (-0,08, 0,19)  P = 0,4127 <sup>#</sup>	
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)
	n/N Ryhmänsisäinen muutos LS-keskiarvo (95 %:n CI)	256/256 -0,1 (-1,6, 1,4)	246/248 5,0 (3,5, 6,5)
	Hoitoero LS-keskiarvo (95 %:n CI) P-arvo	5,1 (3,2, 7,0)  Nimellinen P < 0,0001 <sup>±</sup>	
ppFEV <sub>1</sub> : 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 seulonnessa (<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 kg/m<sup>2</sup>; lumelääke: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Hoitoero painoindeksin keskimääräisessä muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun (0,06 kg/m<sup>2</sup>) (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 kystistä fibroosia sairastavilla potilailla, joilla oli heterotsygoottinen CFTR-geenin F508del-mutaatio sekä toinen residuaaliseen CFTR-proteiinin toimintaan yhdistetty mutaatio (tutkimus 2)*  
Tutkimukseen 2 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 2 hoito Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmällä paransi ppFEV<sub>1</sub>-arvoa tilastollisesti merkitsevästi (taulukko 6). Hoitoero Symkevi-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmää ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen eli ppFEV<sub>1</sub>-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-valmisteeseen ja ivakaftorin yhdistelmän ja pelkän ivakaftorin välillä 2,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 1,2, 2,9). ppFEV<sub>1</sub>-arvon parantuminen havaittiin ensimmäisessä arvioinnissa päivänä 15, ja parannus säilyi 8 viikon pituisen hoitajakson loppuun asti. Parannuksia ppFEV<sub>1</sub>-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.

<b>Taulukko 6: Ensisijainen ja tärkeimmät toissijaiset tehon analyysit, koko analyysijoukko (tutkimus 2)</b>					
<b>Analyysi</b>	<b>Muuttuja</b>	<b>Lumelääke N = 161</b>	<b>Ivakaftori N = 156</b>	<b>Symkevi- valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä N = 161</b>	
ppFEV <sub>1</sub> 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) <i>P</i> -arvo	NA NA	4,7 (3,7, 5,8) <i>P</i> < 0,0001*	6,8 (5,7, 7,8) <i>P</i> < 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) <i>P</i> -arvo	NA NA	9,7 (7,2, 12,2) <i>P</i> < 0,0001*	11,1 (8,7, 13,6) <i>P</i> < 0,0001*
	Hoitoero vs. ivakaftori LS-keskiarvo (95 %:n CI)	NA	NA	1,4 (-1,0, 3,9)	
ppFEV <sub>1</sub> : prosenttia ennustetusta uloshengityksen sekuntitilavuudesta; SD: keskiarvo; LS-keskiarvo: pienimmän neliösumman keskiarvo; CI: luottamusväli; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. **Lineaarinen kiinteiden ja satunnaisten vaikutusten sekamalli, jossa hoito, hoitajakso ja lähtötilanteen ppFEV <sub>1</sub> -arvo ovat kiinteitä vaikutuksia ja tutkittava satunnainen vaikutus. *Osoittaa tilastollista merkitsevyyttä, joka vahvistettiin hierarkkisella testausmenettelyllä.					

#### *Alaryhmäanalyysi potilaista, joilla oli vaikea keuhkojen toimintahäiriö (ppFEV<sub>1</sub> < 40 %)*

Tutkimuksissa 1 ja 2 oli yhteensä 39 Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saanutta potilasta, joiden ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli alle 40 %. Tutkimuksen 1 lähtötilanteessa ppFEV<sub>1</sub>-arvo oli alle 40 % 23:lla Symkevi valmistetta saaneista ja 24:llä lumelääkettä saaneista potilaista. Keskimääräinen hoitoero Symkevi-valmistetta ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä ppFEV<sub>1</sub>-arvon absoluuttisessa muutoksessa lähtötilanteesta viikon 24 loppuun oli tässä alaryhmässä 3,5 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 1,0, 6,1). Tutkimuksen 2 lähtötilanteessa ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub>-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).

#### *Pitkäaikainen turvallisuutta ja tehoa koskeva jatkotutkimus (tutkimus 3)*

Tutkimus 3 oli 96 viikon pituinen faasin 3 monikeskuksinen, avoin jatkotutkimus, jossa Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa pitkäaikaisessa hoidossa arvioitiin

potilailla tutkimuksista 1 (n = 462) ja 2 (n = 227). Teho oli tutkimuksen 3 toissijainen tavoite, eikä tehon päätetapahtumia korjattu kerrannaisuuden suhteen.

Sekä tutkimuksesta 1 että tutkimuksesta 2 siirtyneillä, lumelääkettä saaneilla potilailla ppFEV<sub>1</sub>-arvon havaittiin paranevan tutkimuksessa 3 yhdistelmähoitossa Symkevi-valmisteella ja ivakaftorilla [ryhmänsisäinen muutos tutkimuksen 1 potilailla = 2,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 0,8, 3,3); ryhmänsisäinen muutos tutkimuksen 2 potilailla = 4,1 prosenttiyksikköä (95 %:n luottamusväli: 2,2, 6,0)]. Potilailla, jotka saivat Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää päättötutkimuksissa ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV<sub>1</sub>-arvo heikkeni hieman, mutta kokonaishoitovaikutus oli edelleen myönteinen viikon 120 lopussa (tutkimus 1) ja viikon 104 lopussa (tutkimus 2).

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

### Pediatriset potilaat

#### *Vähintään 12-vuotiaat nuoret*

Tutkimuksiin otettiin mukaan nuoria potilaita aikuisten lisäksi.

#### *Nuoret kystistä fibroosia sairastavat potilaat, joilla oli homotsygoottinen CFTR-geenin F508del-mutaatio*

Tutkimuksessa 1 ppFEV<sub>1</sub>-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 1 ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV<sub>1</sub>-arvon parannukset olivat säilyneet viikon 96 lopussa tutkimuksessa 3 [ryhmänsisäinen muutos = -1,5 (1,6) prosenttiyksikköä]. Potilailla, jotka saivat aiemmin lumelääkettä ja sen jälkeen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 3, arvo parani 0,9 (1,7) prosenttiyksikköä.

Tutkimuksessa 1 painoindeksin z-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä -0,01 (0,05) kg/m<sup>2</sup> ja lumelääkeryhmässä 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup>. Tutkimuksessa 3 muutos painoindeksin z-arvon muutos säilyi Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä ja kasvoi 0,12 (0,07) kg/m<sup>2</sup> 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*

Tutkimuksessa 2 ppFEV<sub>1</sub>-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 2 ja jotka jatkoivat hoitoa, ppFEV<sub>1</sub>-arvon parannukset olivat säilyneet viikon 96 lopussa tutkimuksessa 3 [ryhmänsisäinen muutos = 16,9 (4,0) prosenttiyksikköä]. Potilailla, jotka saivat aiemmin ivakaftoria tai lumelääkettä ja sen jälkeen Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää tutkimuksessa 3, arvo parani 4,1 (4,5) prosenttiyksikköä (ivakaftori) ja 6,0 (3,5) prosenttiyksikköä (lumelääke).

Tutkimuksessa 2 painoindeksin z-arvon keskimääräinen absoluuttinen muutos (SE) lähtötilanteesta oli Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup>, ivakaftoria saaneiden ryhmässä 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> ja lumelääkeryhmässä 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup>. Tutkimuksessa 3 muutos painoindeksin z-arvon muutos säilyi Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää saaneiden ryhmässä (0,29 [0,22] kg/m<sup>2</sup>), ivakaftoria saaneiden ryhmässä (0,23 [0,27] kg/m<sup>2</sup>), ja lumelääkeryhmässä (0,23 [0,19] kg/m<sup>2</sup>).

#### *Alle 12-vuotiaat lapset*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmän käytöstä alle 12-vuotiaiden potilaiden kystisen fibroosin hoidossa, pediatriksen tutkimussuunnitelman päätöksen mukaan myönnettyssä käyttöaiheessa (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 7.

<b>Taulukko 7: Tetsakaftorin ja ivakaftorin keskimääräiset (SD) vakaan tilan farmakokineettiset parametrit kystistä fibroosia sairastavilla potilailla</b>				
	<b>Lääkeaine</b>	<b>C<sub>max</sub> (mikrog /ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> tai AUC<sub>0-12h</sub> (mikrog·h/ml)*</b>
<b>Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein</b>	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 <sub>0-24h</sub> tetsakaftorille ja AUC <sub>0-12h</sub> ivakaftorille				

### Imeytyminen

Terveille tutkittaville ravitussa tilassa annetun kerta-annoksen jälkeen tetsakaftorin enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan (t<sub>max</sub>) mediaani (vaihteluväli) oli noin 4 tuntia (2–6 tuntia). Ivakaftorin t<sub>max</sub>-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 (±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 <sup>14</sup>C-tetsakaftorikerta-annoksen jälkeen havaittiin kolme kiertävää päämetaboliittia, 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 kiertävä 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-heterotsygoottisen 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.

<sup>14</sup>C-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

Symkevi-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmää ei ole tutkittu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq$ 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 147 tetsakaftoria tai tetsakaftorin ja ivakaftorin yhdistelmää faasin 2/3 kliinisissä tutkimuksissa saanutta potilasta, osoitti, että lievä munuaisten vajaatoiminta (MDRD-yhtälön avulla arvioitu glomerulusten suodatusnopeus  $60 \leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei vaikuttanut merkittävästi tetsakaftorin puhdistumaan. Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Symkevi-valmisteeseen 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 farmakokinetiikkaan valkoihoisilla (n = 379) ja ei-valkoihoisilla (n = 29) potilailla.

### Iäkkäät potilaat

Symkevi-valmisteeseen 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

Kuten taulukossa 8 on esitetty, tetsakaftorin ja ivakaftorin farmakokineettiset parametrit yhdistelmähoidossa ovat samaa luokkaa nuorilla (12–17-vuotiailla) ja aikuisilla. Tetsakaftorin ja samanaikaisesti annetun ivakaftorin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12-vuotiailla lapsilla.

<b>Taulukko 8. Keskimääräinen (SD) tetsakaftori- ja ivakaftorialtistus ikäryhmän mukaan</b>			
<b>Ikäryhmä</b>	<b>Annos</b>	<b>Tetsakaftorin keskim. (SD) vakaan tilan AUC-arvo annosten välillä (mikrog·h/ml)</b>	<b>Ivakaftorin keskim. (SD) vakaan tilan AUC-arvo annosten välillä (mikrog·h/ml)</b>
Nuoret	Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Aikuiset	Tetsakaftori 100 mg kerran vrk:ssa, ivakaftori 150 mg 12 tunnin välein	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

## **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 yhdistelmähoitossa 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

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

## Tabletin kalvopäällyste

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

PCTFE:stä (polyklorotrifluoroetyleenistä) / PVC:stä (polyvinylikloridista) 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1306/001

## **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

Lääkevalmisteiden 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 lääkevalmisteiden osalta velvoitteet 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irlanti

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/18/1306/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Symkevi 100 mg, 150 mg

**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 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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### 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 12-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 sairastuvasi 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.

**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 **elinsiirteen**.

### Alle 12-vuotiaat lapset

Symkevi-valmistetta ei pidä käyttää alle 12-vuotiaille lapsille. Ei tiedetä, onko Symkevi turvallinen ja tehokas alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa.

### Muut lääkevalmisteet ja Symkevi

**Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos parhaillaan otat tai 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 tai Sevillan appelsiineja (käytetään esim. marmeladeissa) 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-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmä voi aiheuttaa huimausta. Jos tunnet huimausta, älä aja, pyöräile tai käytä koneita, paitsi jos sinulla ei esiinny tällaisia oireita.

### **Tärkeää tietoa Symkevi-valmisteen sisältämistä aineista**

**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.

#### **Suosittelut annos**

Symkevi-valmistetta otetaan yleensä yhdessä ivakaftorin kanssa.

- **Aamuisin ota yksi keltainen Symkevi-tabletti.** Tablettissa on merkintä ”V100”.
- **Iltaisin ota yksi ivakaftori 150 mg -tabletti.**

Ota tabletit noin 12 tuntia toisistaan.

**Ote 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**

**Käännä lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.** Jos mahdollista, ota lääke ja tämä pakkausseloste 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-valmisteen ja ivakaftorin yhdistelmähoidossa havaitut haittavaikutukset:**

###### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

(saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- päänsärky
- flunssa.

###### **Yleiset haittavaikutukset**

(saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi
- nenän sivuonteloiden tukkoisuus
- huimaus.

##### **Ivakaftorihoidossa havaitut haittavaikutukset:**

###### **Hyvin yleiset haittavaikutukset**

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

###### **Yleiset haittavaikutukset**

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

##### **Melko harvinaiset haittavaikutukset**

(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. 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 (E464), hydroksipropyyliselluloosa (E463), titaanidioksidi (E171), talkki (E553b) ja keltainen rautaoksidi (E172).

Kohdan 2 lopussa on tärkeää tietoa Symkevi-valmisteen sisältämistä aineista.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Symkevi 100 mg tetsakaftori / 150 mg ivakaftori 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 ja valmistaja**

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

**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.