

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete  
Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 50 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 75 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 100 mg tezakaftora (tezacaftorum) i 150 mg ivakaftora (ivacaftorum).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete

Bijela tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „V50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 12,7 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete

Žuta tableta u obliku kapsule s utisnutom oznakom „V100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj (dimenzija 15,9 mm x 8,5 mm).

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Symkevi je indiciran u kombiniranom režimu s tabletama ivakaftora za liječenje cistične fibroze (CF) u bolesnika u dobi od 6 i više godina koji su homozigoti za mutaciju *F508del* ili su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju jednu od sljedećih mutacija u genu za transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T*.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Symkevi smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u liječenju cistične fibroze. Ako genotip bolesnika nije poznat, potrebno je napraviti genotipizaciju pomoću točne i validirane metode kako bi se prisutnost indicirane mutacije potvrdila genotipizacijskim testom.

## Doziranje

U odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina, doze je potrebno primjenjivati prema tablici 1.

<b>Tablica 1: Preporuke za doziranje u bolesnika u dobi od 6 i više godina</b>		
<b>Dob</b>	<b>Ujutro (1 tableta)</b>	<b>Navečer (1 tableta)</b>
<b>od 6 do &lt;12 godina, tjelesne težine &lt;30 kg</b>	tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
<b>od 6 do &lt;12 godina, tjelesne težine ≥30 kg</b>	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
<b>≥12 godina</b>	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Jutarnju i večernju dozu treba uzeti u razmaku od približno 12 sati s hranom koja sadrži masti (vidjeti Način primjene).

### *Propuštena doza*

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze proteklo 6 sati ili manje, bolesnik treba što prije uzeti propuštenu dozu i nastaviti s uzimanjem tableta prema uobičajenom rasporedu.

Ako je od propuštene jutarnje ili večernje doze proteklo više od 6 sati, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu. Sljedeću dozu može uzeti prema rasporedu u uobičajeno vrijeme.

Ne smije se uzeti više od jedne doze istodobno, bilo jedne ili druge tablete.

### *Istodobna primjena inhibitora CYP3A*

Dozu lijeka Symkevi i ivakaftora potrebno je prilagoditi kad se primjenjuju istodobno s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A.

Kad se istodobno primjenjuje s umjerenim inhibitorima CYP3A (npr. flukonazolom, eritromicinom, verapamilom) ili jakim inhibitorima CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom i klaritromicinom), dozu je potrebno sniziti prema tablici 2 (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

<b>Tablica 2: Preporuke za doziranje kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A</b>		
	<b>Umjereni inhibitori CYP3A</b>	<b>Jaki inhibitori CYP3A</b>
od 6 godina do <12 godina, <30 kg	Naizmjenično svako jutro: - jedan dan jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg - drugi dan jedna tableta ivakaftora 75 mg. Nastaviti naizmjenično uzimati tablete svako jutro.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.  Nema večernje doze.

<b>Tablica 2: Preporuke za doziranje kod istodobne primjene s umjerenim ili jakim inhibitorima CYP3A</b>		
	<b>Umjereni inhibitori CYP3A</b>	<b>Jaki inhibitori CYP3A</b>
od 6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Naizmjenično svako jutro: - jedan dan jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg - drugi dan jedna tableta ivakaftora 150 mg. Nastaviti naizmjenično uzimati tablete svako jutro.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.  Nema večernje doze.
12 i više godina	Naizmjenično svako jutro: - jedan dan jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg - drugi dan jedna tableta ivakaftora 150 mg. Nastaviti naizmjenično uzimati tablete svako jutro.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg dvaput tjedno, u razmaku od približno 3 do 4 dana.  Nema večernje doze.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika lijeka Symkevi ispitane su u ograničenog broja starijih bolesnika. Nije potrebna posebna prilagodba doze za ovu populaciju bolesnika (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Oprez se preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Za prilagodbu doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, vidjeti tablicu 3. Ne postoji iskustvo s primjenom lijeka Symkevi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C); stoga se njegova primjena ne preporučuje, osim ako su koristi veće od rizika. U takvim slučajevima Symkevi treba primjenjivati u sniženoj dozi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) nije potrebna prilagodba doze lijeka Symkevi.

<b>Tablica 3: Preporuke za doziranje kod primjene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre</b>		
	<b>Umjereni oštećenje (Child-Pugh stadij B)</b>	<b>Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)</b>
od 6 godina do <12 godina, <30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg svaki dan.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg svaki dan ili rjeđe.  Intervale doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti.  Nema večernje doze.

<b>Tablica 3: Preporuke za doziranje kod primjene u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre</b>		
	<b>Umjereno oštećenje (Child-Pugh stadij B)</b>	<b>Teško oštećenje (Child-Pugh stadij C)</b>
od 6 godina do <12 godina, ≥30 kg	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe.  Intervale doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti.  Nema večernje doze.
12 i više godina	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan.  Nema večernje doze.	Ujutro jedna tableta tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg svaki dan ili rjeđe.  Intervale doziranja treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru i podnošljivosti.  Nema večernje doze.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Symkevi u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu. Bolesnicima treba savjetovati da tablete progutaju cijele. Tablete se prije gutanja ne smiju žvakati, drobiti niti lomiti jer trenutačno nema kliničkih podataka koji bi poduprli druge načine primjene.

Tablete lijeka Symkevi i ivakaftora treba uzimati s hranom koja sadrži masti, poput one koju preporučuju standardne prehrambene smjernice (vidjeti dio 5.2).

Tijekom liječenja potrebno je izbjegavati hranu i pića koja sadrže grejpfrut (vidjeti dio 4.5).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Symkevi se ne smije propisivati u bolesnika s cističnom fibrozom koji su heterozigoti za mutaciju *F508del* i imaju drugu mutaciju gena *CFTR* koja nije navedena u dijelu 4.1.

#### Povišene transaminaze i oštećenje funkcije jetre

Dekompenzacija jetre, uključujući zatajenje jetre koje dovodi do transplantacije i smrti, zabilježeno je u bolesnika s cističnom fibrozom s cirozom i portalnom hipertenzijom dok su primali terapiju drugim režimima modulatora CFTR-a. U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre tezakaftor/ivakaftor u kombinaciji s ivakaftorom treba primjenjivati s oprezom i samo ako se očekuje da će koristiti biti veće od rizika. Ako se tezakaftor/ivakaftor primjenjuje u tih bolesnika, treba ih pomno pratiti nakon započetog liječenja (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Povišene transaminaze česte su u bolesnika s cističnom fibrozom i opažene su u nekih bolesnika liječenih lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, kao i samim ivakaftorom. Stoga se u svih bolesnika preporučuje provesti pretrage funkcije jetre prije početka liječenja, svaka 3 mjeseca u prvoj godini liječenja te jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povišenjem transaminaza u povijesti bolesti potrebno je razmotriti češće praćenje funkcije jetre. U slučaju značajnog povišenja transaminaza (npr. bolesnici s vrijednostima ALT ili AST >5 x gornje granice normale (GGN) ili ALT ili AST >3 x GGN i bilirubin >2 x GGN), doziranje treba prekinuti i pažljivo pratiti laboratorijske nalaze sve dok se poremećene vrijednosti ne normaliziraju. Nakon normalizacije povišenih transaminaza, potrebno je razmotriti koristi i rizike nastavka liječenja (vidjeti dio 4.8).

#### Oštećenje funkcije jetre

Ne preporučuje se primjena lijeka Symkevi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, osim ako se očekuje da će koristi biti veće od rizika (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se oprez u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Bolesnici nakon presađivanja organa

Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom nije ispitan u bolesnika s cističnom fibrozom kojima je presađen organ. Stoga se ne preporučuje primjena u bolesnika s presađenim organom. Vidjeti dio 4.5 za interakcije s ciklosporinom ili takrolimusom.

#### Interakcije s lijekovima

##### *Induktori CYP3A*

Izloženost tezakaftoru i ivakaftoru može biti smanjena kod istodobne primjene induktora CYP3A, što bi moglo rezultirati smanjenom djelotvornošću lijeka Symkevi i ivakaftora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A (vidjeti dio 4.5).

##### *Inhibitori CYP3A*

Dozu lijeka Symkevi i ivakaftora potrebno je prilagoditi kad se primjenjuje istodobno s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti dio 4.5 i tablice 2 i 3 u dijelu 4.2).

#### Pedijatrijska populacija

##### *Katarakta*

Slučajevi zamućenja leće koje nije urođeno, bez utjecaja na vid, prijavljeni su u pedijatrijskih bolesnika liječenih režimima koji sadrže ivakaftor. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni drugi čimbenici rizika (kao što su primjena kortikosteroida i izloženost zračenju), mogući rizik koji bi se mogao pripisati liječenju ne može se isključiti. U pedijatrijskih bolesnika u kojih se započinje liječenje lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, preporučuju se oftalmološki pregledi na početku liječenja i tijekom praćenja (vidjeti dio 5.3).

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Lijekovi koji utječu na farmakokinetiku tezakaftora i ivakaftora

#### *Induktori CYP3A*

Tezakaftor i ivakaftor supstrati su CYP3A (ivakaftor je osjetljiv supstrat CYP3A). Istodobna primjena induktora CYP3A može dovesti do smanjene izloženosti i time smanjene djelotvornosti lijeka Symkevi i ivakaftora. Istodobna primjena ivakaftora s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A, značajno je smanjila izloženost ivakaftoru [površinu ispod krivulje (AUC)] za 89%. Također se može očekivati značajno smanjenje izloženosti tezakaftoru tijekom istodobne primjene s jakim induktorima CYP3A; stoga se ne preporučuje istodobna primjena s jakim induktorima CYP3A.

Primjeri jakih induktora CYP3A uključuju rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*).

#### *Inhibitori CYP3A*

Istodobna primjena s itrakonazolom, jakim inhibitorom CYP3A, povećala je izloženost tezakaftoru (mjerenu kao AUC) 4 puta, a AUC ivakaftora 15,6 puta. Dozu lijeka Symkevi treba prilagoditi kad se istodobno primjenjuje s jakim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2).

Primjeri jakih inhibitora CYP3A uključuju ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol, telitromicin i klaritromicin.

Fiziološki temeljeno farmakokinetičko modeliranje pokazalo je da istodobna primjena s flukonazolom, umjerenim inhibitorom CYP3A, može približno dvostruko povećati izloženost tezakaftoru (AUC). Istodobna primjena flukonazola trostruko je povećala AUC ivakaftora. Dozu lijeka Symkevi i ivakaftora treba prilagoditi kad se primjenjuju istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A (vidjeti tablicu 3 u dijelu 4.2).

Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A uključuju flukonazol, eritromicin i verapamil.

Istodobna primjena sa sokom od grejpfruta, koji sadrži jednu ili više komponenti koje umjereno inhibiraju CYP3A, može povećati izloženost ivakaftoru i tezakaftoru; stoga je tijekom liječenja potrebno izbjegavati hranu ili pića koja sadrže grejpfрут (vidjeti dio 4.2).

#### *Mogućnost interakcije tezakaftora/ivakaftora s prijenosnicima*

*In vitro* ispitivanja pokazala su da je tezakaftor supstrat polipeptidnog prijenosnika organskih aniona OATP1B1 i efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke na lijekove (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tezakaftor nije supstrat OATP1B3. Ne očekuje se da će istodobno primijenjeni inhibitori OATP1B1, P-gp-a ili BCRP-a značajno utjecati na izloženost tezakaftoru zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će se izlučiti nepromijenjen. Međutim, inhibitori P-gp-a mogu povećati izloženost M2-TEZ-u (metabolitu tezakaftora). Stoga je potreban oprez kad se inhibitori P-gp-a primjenjuju s lijekom Symkevi.

*In vitro* ispitivanja pokazala su da ivakaftor nije supstrat prijenosnika OATP1B1, OATP1B3 ili P-gp-a. Ivakaftor i njegovi metaboliti supstrati su BCRP-a *in vitro*. Zbog njegove visoke intrinzične permeabilnosti i male vjerojatnosti da će biti izlučen u neizmijenjenom obliku, ne očekuje se da će istodobna primjena inhibitora BCRP-a promijeniti izloženost ivakaftoru i njegovu metabolitu M1-IVA, dok se za potencijalne promjene u izloženosti metabolitu M6-IVA ne očekuje da će biti klinički relevantne.

## *Ciprofloksacin*

Istodobna primjena ciprofloksacina nije utjecala na izloženost ivakaftoru ili tezakaftoru. Nije potrebna prilagodba doze kad se Symkevi primjenjuje istodobno s ciprofloksacinom.

### Lijekovi na koje utječu tezakaftor i ivakaftor

#### *Supstrati CYP2C9*

Ivakaftor može inhibirati CYP2C9; stoga se tijekom istodobne primjene varfarina s lijekom Symkevi, davanim u kombinaciji s ivakaftorom, preporučuje pratiti međunarodni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*, INR). Drugi lijekovi kojima izloženost može biti povećana uključuju glicipirid i glipizid; ove je lijekove potrebno primjenjivati s oprezom.

#### *CYP3A, digoksin i drugi supstrati P-gp-a*

##### Supstrati CYP3A

Istodobna primjena s (peroralnim) midazolomom, osjetljivim supstratom CYP3A, nije utjecala na izloženost midazolamu. Nije potrebna prilagodba doze supstrata CYP3A kad se primjenjuju istodobno s lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom.

##### Digoksin i drugi supstrati P-gp-a

Istodobna primjena s digoksinom, osjetljivim supstratom P-gp-a, povećala je izloženost digoksinu 1,3 puta, što je sukladno slaboj inhibiciji P-gp-a ivakaftorom. Primjena lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom može povećati sistemsku izloženost lijekovima koji su osjetljivi supstrati P-gp-a, što može pojačati ili produljiti njihov terapijski učinak i nuspojave. Kod istodobne primjene s digoksinom ili drugim supstratima P-gp-a uskog terapijskog indeksa, kao što su ciklosporin, everolimus, sirolimus i takrolimus, potrebno je postupati oprezno uz odgovarajuće praćenje.

#### *Hormonski kontraceptivi*

Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom ispitan je s estrogensko-progesteronskim peroralnim kontraceptivima i pronađeno je da nema značajnog učinka na izloženost hormonskim kontraceptivima. Ne očekuje se da će Symkevi i ivakaftor promijeniti djelotvornost hormonskih kontraceptiva.

#### *Supstrati OATP1B1*

Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom ispitan je s pitavastatinom, supstratom OATP1B1. Ustanovljeno je da nema klinički važan učinak na izloženost pitavastatinu (na temelju AUC-a izloženost se povećala 1,24 puta). Nije potrebna prilagodba doze supstrata OATP1B1 kad se primjenjuju istodobno s lijekom Symkevi.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tezakaftora ili ivakaftora u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka tijekom trudnoće.



## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tezakaftor, ivakaftor ili njihovi metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakokinetički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se tezakaftor i ivakaftor izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

### *Tezakaftor*

Nema dostupnih podataka o učinku tezakaftora na plodnost u ljudi. Tezakaftor nije utjecao na plodnost i indikatore reproduktivne funkcije u mužjaka i ženki štakora u dozama do 100 mg/kg na dan.

### *Ivakaftor*

Nema dostupnih podataka o učinku ivakaftora na plodnost u ljudi. Ivakaftor je utjecao na plodnost štakora (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Omaglica je prijavljena u bolesnika koji su primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, kao i sam ivakaftor (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima koji imaju omaglicu savjetuje se da ne upravljaju vozilima i ne rukuju strojevima dok se simptomi ne povuku.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave nastale u bolesnika u dobi od 12 i više godina koji su primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u kliničkim ispitivanjima faze 3 bile su glavobolja (14% naspram 11% uz placebo) i nazofaringitis (12% naspram 10% uz placebo).

### Tablični popis nuspojava

Tablica 4 prikazuje nuspojave opažene uz Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i uz ivakaftor u monoterapiji u kliničkim ispitivanjima. Nuspojave su navedene sukladno MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Tablica 4: Nuspojave</b>		
<b>MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis*	vrlo često
	rinitis	često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja*, omaglica*	vrlo često
Poremećaji uha i labirinta	bol u uhu, nelagoda u uhu, tinitus, hiperemija bubnjića, vestibularni poremećaj	često
	kongestija uha	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	orofaringealni bol, kongestija nosa	vrlo često

<b>Tablica 4: Nuspojave</b>		
<b>MedDRA-ina klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
	kongestija sinusa*, crvenilo ždrijela	često
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, proljev	vrlo često
	mučnina*	često
Poremećaji jetre i žuči	povišenje transaminaza	vrlo često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	vrlo često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	kvržica u dojci	često
	upala dojki, ginekomastija, poremećaj bradavica, bol u bradavicama	manje često
Pretrage	bakterije u iskašljaju	vrlo često

\*Nuspojave opažene tijekom kliničkih ispitivanja s IVA/TEZ u kombinaciji s ivakaftorom.

U dva dugotrajna prijelazna (engl. *rollover*) ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti (ispitivanje 661-110 i 661-116 dio A), sigurnosni podaci za 1042 odrasla ispitanika i 130 djece u dobi od 6 do manje od 12 godina liječenih lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u razdoblju do dodatnih 96 tjedana bili su u skladu sa sigurnosnim podacima iz placebom kontroliranih ispitivanja faze 3.

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Povišenje transaminaza*

Tijekom placebom kontroliranih ispitivanja faze 3 u odraslih (u trajanju do 24 tjedna), incidencija maksimalnih vrijednosti transaminaza (ALT ili AST)  $>8$ ,  $>5$  ili  $>3$  x GGN bila je slična u bolesnika liječenih lijekom Symkevi i onih koji su primali placebo; 0,2%, 1,0% odnosno 3,4% u bolesnika liječenih lijekom Symkevi te 0,4%, 1,0% odnosno 3,4% u onih koji su primali placebo. Jedan bolesnik (0,2%) koji je primao terapiju i dva bolesnika (0,4%) koja su primala placebo trajno su prekinuli liječenje zbog povišenih transaminaza. Nijedan bolesnik liječen lijekom Symkevi nije imao povišenje transaminaza  $>3$  x GGN povezano s povišenjem ukupnog bilirubina  $>2$  x GGN.

##### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom procijenjena je u 124 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Doza koja uključuje tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg i ivakaftor 150 mg nije bila ispitana u kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina tjelesne težine od 30 do  $<40$  kg.

Sigurnosni profil u djece i adolescenata uglavnom je sukladan, a sukladan je i onome u odraslih bolesnika.

Tijekom 24-tjednog otvorenog ispitivanja faze 3 u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (ispitivanje 661-113, dio B, n=70), incidencije maksimalne vrijednosti transaminaza (ALT ili AST)  $>8$ ,  $>5$  i  $>3$  x GGN bile su 1,4%, 4,3% odnosno 10,0%. Ni u jednog bolesnika liječenog lijekom Symkevi nije zabilježeno povišenje transaminaze  $>3$  x GGN povezano s povišenim ukupnim bilirubinom  $>2$  x GGN i nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje lijekom Symkevi zbog povišenja transaminaza. Jedan je bolesnik privremeno prekinuo liječenje zbog povišenih transaminaza, a kasnije je uspješno nastavio liječenje lijekom Symkevi (za pristup kod povišenih transaminaza vidjeti dio 4.4).

## Ostale posebne populacije

Sigurnosni profil lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, koji uključuje i respiratorne događaje (npr. nelagodu u prsištu, dispneju i abnormalno disanje), bio je uglavnom sličan u svim podskupinama bolesnika, pa i kad se analiza provodila prema dobi, spolu i početnom postotku predviđenog FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>).

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nema poznatih rizika zbog predoziranja lijekom Symkevi i nema posebnog antidota koji bi bio dostupan u slučaju predoziranja. Liječenje predoziranja sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog stanja bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali pripravci za respiratorni sustav, ATK oznaka: R07AX31

#### Mehanizam djelovanja

Tezakaftor je selektivni korektor CFTR-a koji se veže za prvu transmembransku domenu (engl. *Membrane Spanning Domain*, MSD-1) CFTR-a. Tezakaftor olakšava staničnu obradu i transport normalnih ili brojnih mutiranih oblika CFTR-a (uključujući F508del-CFTR) čime se povećava količina proteina CFTR koji se doprema do površine stanice, što dovodi do povećanog transporta klorida *in vitro*.

Ivakaftor pojačava aktivnost proteina CFTR što povećava vjerojatnost otvaranja kanala (engl. *gating*) CFTR-a na površini stanice, čime se povećava transport klorida. Da bi ivakaftor djelovao, protein CFTR mora biti prisutan na površini stanice. Ivakaftor može pojačati aktivnost proteina CFTR koji tezakaftor dopremi do površine stanice, što dovodi do daljnjeg povećanja transporta klorida, većeg od onog koje nastaje zbog svake od tih dviju djelatnih tvari pojedinačno. Ova kombinacija cilja abnormalni protein CFTR i povećava njegovu količinu i funkciju na površini stanice i posljedično povećava debljinu površinskog tekućeg sloja u dišnim putevima (engl. *airway surface liquid height*) i frekvenciju treperenja cilija (engl. *ciliary beat frequency*) *in vitro* kod epitelnih stanica bronha dobivenih od bolesnika s cističnom fibrozom koji su homozigoti za F508del. Nije poznat točan mehanizam kojim tezakaftor poboljšava staničnu obradu i transport F508del-CFTR-a i kojim ivakaftor pojačava aktivnost F508del-CFTR-a.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Učinci na kloride u znoju*

U ispitivanju 661-106 (bolesnici homozigoti za mutaciju *F508del*), terapijska razlika između lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i placebo u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna iznosila je -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8; nominalni  $P < 0,0001^*$ ).

U ispitivanju 661-108 (bolesnici heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću proteina CFTR), terapijska razlika u srednjoj vrijednosti apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početka ispitivanja do kraja 8. tjedna iznosila je -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; nominalni  $P < 0,0001^*$ ) između lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i placeba, te -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; nominalni  $P < 0,0001^*$ ) između ivakaftora i placeba.

U ispitivanju 661-115 (bolesnici u dobi od 6 do manje od 12 godina koji su bili homozigoti ili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću proteina CFTR), srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju tijekom liječenja, od početka ispitivanja do kraja 8. tjedna, iznosila je -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3; nominalni  $P < 0,0001$ ). U analizama podskupina, srednja vrijednost apsolutne promjene bila je u bolesnika s F/F -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0; -9,9), a u bolesnika s F/RF srednja vrijednost apsolutne promjene bila je -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8; -0,9).

\*Nominalna p-vrijednost, temeljena na postupku hijerarhijskog testiranja.

U ispitivanje 661-116, dio A, prebačeni su bolesnici (u dobi od 6 i više godina) iz ispitivanja 661-113, dio B i 661-115. Promjene koncentracije klorida u znoju opažene u ispitivanjima 661-113, dio B i 661-115 održale su se tijekom 96 tjedana liječenja lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom. U 96. tjednu, srednja vrijednost apsolutne promjene koncentracije klorida u znoju od početne vrijednosti u ishodišnom (*parent*) ispitivanju, dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS), iznosila je -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9; -10,5) za bolesnike iz ispitivanja 661-113 dio B i -13,8 mmol/l (95% CI: -17,7; -9,9) za bolesnike iz ispitivanja 661-115.

#### *Analiza EKG-a*

Ni tezakaftor niti ivakaftor ne produljuju QTcF-interval u zdravih ispitanika u dozi 3 puta višoj od terapijske.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lijeka Symkevi u kombinaciji s tabletom ivakaftora od 150 mg u odraslih i adolescentnih bolesnika s cističnom fibrozom dokazana je u dva dvostruko slijepa, kontrolirana ispitivanja faze 3 (ispitivanju 661-106 i ispitivanju 661-108) te jednom otvorenom nastavku ispitivanja faze 3 (ispitivanje 661-110).

Ispitivanje 661-106 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna. Ukupno je bilo randomizirano 504 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 26,3 godine) koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* gena *CFTR* (randomizacija u omjeru 1:1 – 248 Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, 256 placebo). Bolesnici su na probiru imali postotak predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u jednoj sekundi (ppFEV<sub>1</sub>) između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub> na početku bila je 60,0% (raspon: od 27,8% do 96,2%).

Ispitivanje 661-108 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ukriženo ispitivanje s 3 terapije u 2 razdoblja u trajanju od 8 tjedana. Ukupno 244 bolesnika u dobi od 12 i više godina (srednja vrijednost dobi: 34,8 godina), koji su bili heterozigoti za mutaciju *F508del* i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću proteina CFTR, bilo je randomizirano u skupine koje su sekvencijski primale Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, ivakaftor i placebo. Bolesnici su na probiru imali ppFEV<sub>1</sub> između 40% i 90%. Srednja vrijednost ppFEV<sub>1</sub> na početku bila je 62,3% (raspon: od 34,6% do 93,5%).

Bolesnici u ispitivanjima 661-106 i 661-108 nastavili su tijekom ispitivanja primati svoju standardnu terapiju za cističnu fibrozu (npr. bronhodilatatore, inhalacijske antibiotike, dornazu alfa i hipertoničnu fiziološku otopinu) te su bili pogodni za prijelaz u otvoreni nastavak ispitivanja u trajanju od 96 tjedana (ispitivanje 661-110). Bolesnici su imali potvrđeni genotip mutacije *CFTR* definirane u planu ispitivanja i potvrđenu dijagnozu cistične fibroze.

Iz oba su ispitivanja isključeni bolesnici koji su u povijesti bolesti imali kolonizaciju mikroorganizmima povezanim s bržim propadanjem plućnog statusa, kao što su *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ili *Mycobacterium abscessus*, ili su imali odstupanja rezultata pretraga na dva ili više testova jetrene funkcije na probiru (ALT, AST, AP, GGT  $\geq 3$  x GGN ili ukupni bilirubin  $\geq 2$  x GGN) ili AST ili ALT  $\geq 5$  x GGN.

#### Ispitivanje 661-106

U ispitivanju 661-106, liječenje lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> (tablica 5). Terapijska razlika između lijeka Symkevi (u kombinaciji s ivakaftorom) i placeba u mjeri primarnog ishoda, a to je bila srednja vrijednost apsolutne promjene (95% CI) ppFEV<sub>1</sub> od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna, iznosila je 4,0 postotna boda (95% CI: 3,1; 4,8;  $P < 0,0001$ ). Srednja vrijednost poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> opažena je na prvom pregledu 15. dana i zadržala se tijekom cijelog 24-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> opažena su bez obzira na dob, spol, početnu vrijednost ppFEV<sub>1</sub>, kolonizaciju bakterijom *Pseudomonas*, istodobnu primjenu standardnih lijekova za cističnu fibrozu i zemljopisnu regiju. Vidjeti tablicu 5 za sažetak mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

<b>Tablica 5: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 661-106)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom N=248</b>
<b>Primarni</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Početna vrijednost	n/N Srednja vrijednost (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) <i>P</i> vrijednost	4,0 (3,1; 4,8) $P < 0,0001^*$	
<b>Ključni sekundarni</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Početna vrijednost	n/N Srednja vrijednost (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) <i>P</i> vrijednost	6,8 (5,3; 8,3) $P < 0,0001^*$	
Plućne egzacerbacije	Broj ispitanika s događajem (n)/N Broj događaja (procijenjena stopa događaja godišnje <sup>†</sup> )	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)

<b>Tablica 5: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 661-106)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom N=248</b>
Broj plućnih egzacerbacija od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna	Omjer stope (95% CI) <i>P</i> vrijednost	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
ITM Početna vrijednost  Apsolutna promjena od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (kg/m <sup>2</sup> )**	n/N Srednja vrijednost (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) <i>P</i> vrijednost	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127 <sup>#</sup>	
Rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R Početna vrijednost  Apsolutna promjena od početka ispitivanja do kraja 24. tjedna (bodovi)**	n/N Srednja vrijednost (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Srednja vrijednost terapijske razlike dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) <i>P</i> vrijednost	5,1 (3,2; 7,0) nominalni <i>P</i> <0,0001 <sup>±</sup>	
ppFEV <sub>1</sub> : postotak predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1 sekundi; SD: standardna devijacija; CI: interval pouzdanosti; ITM: indeks tjelesne mase; CFQ-R: upitnik o cističnoj fibrozi – revidirana verzija (engl. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ). **Model miješanog učinka za ponovljena mjerenja s liječenjem, kontrolnim pregledom, interakcijom liječenja i kontrolnog pregleda, spolom, dobnom skupinom (<18, ≥18 godina) na probiru, početnom vrijednošću i interakcijom početne vrijednosti i kontrolnog pregleda kao fiksnim učinkom. *Označava statističku značajnost potvrđenu postupkom hijerarhijskog testiranja. †Procijenjena stopa događaja godišnje izračunana za razdoblje od 48 tjedana godišnje. <sup>#</sup> <i>P</i> vrijednost nije bila statistički značajna. <sup>±</sup> Nominalna <i>P</i> vrijednost, na temelju postupka hijerarhijskog testiranja.			

Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom bio je povezan s nižom godišnjom stopom događaja teških plućnih egzacerbacija koje su zahtijevale hospitalizaciju ili i.v. terapiju antibioticima (0,29) u usporedbi s placebo (0,54). Omjer stope (engl. *rate ratio*, RR) naspram placebo iznosio je 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; nominalni *P*=0,0042). Plućne egzacerbacije koje su zahtijevale i.v. primjenu antibiotika bile su niže u terapijskoj skupini nego u skupini koja je primala placebo (RR: 0,53 [95% CI: 0,34; 0,82]; nominalni *P*=0,0042). Plućne egzacerbacije koje su zahtijevale hospitalizaciju bile su slične u obje terapijske skupine (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36]; *P*=0,3801).

ITM se povećao u obje terapijske skupine (Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom: 0,18 kg/m<sup>2</sup>, placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Terapijska razlika od 0,06 kg/m<sup>2</sup> u srednjoj vrijednosti promjene ITM-a od početka ispitivanja do 24. tjedna (95% CI: -0,08; 0,19) nije bila statistički značajna ( $P=0,4127$ ).

U rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R (mjera respiratornih simptoma relevantnih za bolesnike s cističnom fibrozom koji uključuju kašalj, stvaranje sputuma i otežano disanje), postotak ispitanika s povećanjem za najmanje 4 boda od početne vrijednosti (minimalna klinički važna razlika) iznosio je u 24. tjednu 51,1% za Symkevi i 35,7% za placebo.

#### Ispitivanje 661-108

U 244 bolesnika uključena u ispitivanje 661-108 bile su zastupljene sljedeće mutacije povezane s rezidualnom aktivnošću CFTR-a koje potpadaju pod indikaciju: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* i *3849+10kbC→T*.

U ispitivanju 661-108, liječenje lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> (tablica 6). Terapijska razlika između bolesnika liječenih lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i onih koji su primali placebo u mjeri primarnog ishoda, a to je bila srednja vrijednost apsolutne promjene vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> od početka ispitivanja do prosječne vrijednosti u 4. i 8. tjednu, iznosila je 6,8 postotnih bodova (95% CI: 5,7; 7,8;  $P<0,0001$ ). Terapijska razlika između bolesnika liječenih samo ivakaftorom i onih koji su primali placebo iznosila je 4,7 postotnih bodova (95% CI: 3,7; 5,8;  $P<0,0001$ ), a između bolesnika liječenih lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i onih liječenih samo ivakaftorom iznosila je 2,1 postotni bod (95% CI: 1,2; 2,9). Srednja vrijednost poboljšanja ppFEV<sub>1</sub> opažena je na prvom pregledu 15. dana i zadržala se tijekom cijelog 8-tjednog razdoblja liječenja. Poboljšanja vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> bila su opažena bez obzira na dob, težinu bolesti, spol, klasu mutacije, kolonizaciju bakterijom *Pseudomonas*, istodobnu primjenu standardnih lijekova za cističnu fibrozu i zemljopisnu regiju. Vidjeti tablicu 6 za sažetak mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda.

<b>Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 661-108)</b>				
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=161</b>	<b>Ivakaftor N=156</b>	<b>Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom N=161</b>
ppFEV <sub>1</sub> Početna vrijednost	n/N Srednja vrijednost (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
Apsolutna promjena od početne vrijednosti do prosječne u 4. i 8. tjednu (postotni bodovi)**	Srednja vrijednost terapijske razlike naspram placeba dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	NP	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	<i>P</i> vrijednost	NP	$P<0,0001^*$	$P<0,0001^*$
	Srednja vrijednost terapijske razlike naspram IVA dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	NP	NP	2,1 (1,2; 2,9)

<b>Tablica 6: Analize mjera primarnih i ključnih sekundarnih ishoda djelotvornosti, potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje 661-108)</b>				
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=161</b>	<b>Ivakaftor N=156</b>	<b>Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom N=161</b>
Rezultat u respiratornoj domeni upitnika CFQ-R Početna vrijednost	n/N Srednja vrijednost (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Srednja vrijednost promjene unutar skupine dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
Apsolutna promjena od početne vrijednosti do prosječne u 4. i 8. tjednu (postotni bodovi)**	Srednja vrijednost terapijske razlike naspram placeba dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI) <i>P</i> vrijednost	NP NP	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> <0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> <0,0001*
	Srednja vrijednost terapijske razlike naspram IVA dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI)	NP	NP	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV <sub>1</sub> : postotak predviđenog forsiranog ekspiracijskog volumena u 1 sekundi; SD: standardna devijacija; CI: interval pouzdanosti; NP: nije primjenjivo; IVA: ivakaftor; CFQ-R: upitnik o cističnoj fibrozi – revidirana verzija. **Linearni model miješanih učinaka s liječenjem, razdobljem i ppFEV <sub>1</sub> na početku ispitivanja kao fiksnim učincima i ispitanikom kao nasumičnim učinkom. *Označava statističku značajnost potvrđenu postupkom hijerarhijskog testiranja.				

#### *Analiza podskupina bolesnika s teškim poremećajem plućne funkcije (ppFEV<sub>1</sub> <40)*

Ispitivanje 661-106 i ispitivanje 661-108 uključila su ukupno 39 bolesnika liječenih lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom s ppFEV<sub>1</sub> <40. U ispitivanju 661-106, na početku su 23 bolesnika s ppFEV<sub>1</sub> <40 primala Symkevi, a 24 bolesnika primala su placebo. Na kraju 24. tjedna, srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika liječenih lijekom Symkevi i onih koji su primali placebo, izražena kao apsolutna promjena vrijednosti ppFEV<sub>1</sub>, iznosila je u ovoj podskupini 3,5 postotnih bodova (95% CI: 1,0; 6,1). U ispitivanju 661-108, Symkevi je na početku primalo 16 bolesnika s ppFEV<sub>1</sub> <40, 13 je primalo ivakaftor, a 15 bolesnika primalo je placebo. Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika liječenih lijekom Symkevi i onih koji su primali placebo u apsolutnoj promjeni vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> do prosječne vrijednosti na kraju 4. tjedna i 8. tjedna iznosila je 4,4 postotna boda (95% CI: 1,1; 7,8). Srednja vrijednost terapijske razlike između bolesnika liječenih ivakaftorom i onih koji su primali placebo iznosila je 4,4 postotna boda (95% CI: 0,9; 7,9).

#### *Ispitivanje 661-110*

Ispitivanje 661-110 bilo je otvoreno, multicentrično, prijelazno ispitivanje faze 3 u trajanju od 96 tjedana koje je provedeno radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajnog liječenja lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika iz ispitivanja 661-106 (n=462) i ispitivanja 661-108 (n=227). Djelotvornost je bila sekundarni cilj ispitivanja 661-110, a mjere ishoda djelotvornosti nisu bile prilagođene za višestrukost.



U bolesnika koji su u ispitivanju 661-106 i ispitivanju 661-108 primali placebo pokazalo se poboljšanje ppFEV<sub>1</sub> kad su bili liječeni lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanju 661-110 [ispitivanje 661-106: promjena unutar skupine = 2,1 (95% CI: 0,8; 3,3) postotnih bodova, ispitivanje 661-108: promjena unutar skupine = 4,1 (95% CI: 2,2; 6,0) postotnih bodova]. U bolesnika koji su u glavnim ispitivanjima primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i koji su nastavili s tim liječenjem, u nastavku ispitivanja imali su blago sniženje vrijednosti ppFEV<sub>1</sub>, ali je ukupni učinak liječenja do kraja 120. tjedna u ispitivanju 661-106 odnosno do kraja 104. tjedna u ispitivanju 661-108 ipak bio pozitivan.

Sličan trend opažen je u rezultatu respiratorne domene upitnika CFQ-R, za stopu plućnih egzacerbacija i ITM.

### Pedijatrijska populacija

#### *Adolescenti u dobi od 12 i više godina*

Adolescenti su bili uključeni u ispitivanja zajedno s odraslima.

#### *Adolescenti s cističnom fibrozom koji su bili homozigoti za mutaciju F508del u genu CFTR (ispitivanje 661-106)*

U ispitivanju 661-106, srednja vrijednost apsolutne promjene (SE) od početne vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 3,5 (0,6) postotnih bodova u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i -0,4 (0,6) postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su u ispitivanju 661-106 primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i koji su nastavili s tim liječenjem, poboljšanje vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> zadržalo se do kraja 96. tjedna u ispitivanju 661-110 [promjena unutar skupine = 1,5 (1,6) postotnih bodova]. U bolesnika koji su prethodno primali placebo i bili liječeni lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanju 661-110 pokazalo se povećanje od 0,9 (1,7) postotnih bodova.

U ispitivanju 661-106, srednja vrijednost apsolutne promjene (SE) od početne z-vrijednosti ITM-a iznosila je -0,01 (0,05) kg/m<sup>2</sup> u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju 661-110, promjena u z-vrijednosti ITM-a održala se u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, a u bolesnika koji su prethodno primali placebo pokazalo se povećanje od 0,12 (0,07) kg/m<sup>2</sup>.

#### *Adolescenti s cističnom fibrozom koji su bili heterozigoti za mutaciju F508del i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću proteina CFTR (ispitivanje 661-108)*

U ispitivanju 661-108, srednja vrijednost apsolutne promjene (SE) od početne vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> iznosila je 11,7 (1,2) postotnih bodova u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, 7,6 (1,2) postotnih bodova u skupini liječenoj ivakaftorom i -0,4 (1,2) postotnih bodova u skupini koja je primala placebo. U bolesnika koji su u ispitivanju 661-108 primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom i koji su nastavili s tim liječenjem, poboljšanje vrijednosti ppFEV<sub>1</sub> zadržalo se do kraja 96. tjedna u ispitivanju 661-110 [promjena unutar skupine = 16,9 (4,0) postotnih bodova]. U bolesnika koji su prethodno bili liječeni ivakaftorom ili placebom i koji su primali Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u ispitivanju 661-110 pokazalo se povećanje za 4,1 (4,5) postotnih bodova odnosno 6,0 (3,5) postotnih bodova.

U ispitivanju 661-108, srednja vrijednost apsolutne promjene (SE) od početne z-vrijednosti ITM-a iznosila je 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom, 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> u skupini liječenoj ivakaftorom i 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> u skupini koja je primala placebo. U ispitivanju 661-110 promjena u z-vrijednosti ITM-a održala se u skupini liječenoj lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom (0,29 (0,22) kg/m<sup>2</sup>), u skupini koja je primala ivakaftor (0,23 (0,27) kg/m<sup>2</sup>) i u onoj koja je primala placebo (0,23 (0,19) kg/m<sup>2</sup>).

Ispitivanje 661-115

Ispitivanje 661-115 bilo je 8-tjedno, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 provedeno u 67 bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina (srednja vrijednost dobi: 8,6 godina) koji su bili randomizirani u omjeru 4:1 u skupinu koja je primala Symkevi ili u zaslijepjenu skupinu. Skupina koja je primala Symkevi uključivala je bolesnike koji su bili homozigoti za mutaciju *F508del* (F/F) (n=42) ili heterozigoti za *F508del* mutaciju i drugu mutaciju povezanu s rezidualnom aktivnošću CFTR (F/RF) (n=12). Zaslijepjene skupine primale su placebo ako su bolesnici bili homozigoti F/F (n=10) ili ivakaftor ako su bolesnici bili heterozigoti F/RF (n=3). Pedeset i četiri bolesnika primala su ili tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg i ivakaftor 75 mg (bolesnici tjelesne težine <40 kg na početku) ili tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg i ivakaftor 150 mg (bolesnici tjelesne težine ≥40 kg na početku), u razmaku od 12 sati. Bolesnici koji su primali tezakaftor/ivakaftor, imali su na probiru ppFEV<sub>1</sub> ≥70% [srednja vrijednost početnog ppFEV<sub>1</sub> od 86,5% (raspon: 57,9; 124,1%)], početni LCI<sub>2,5</sub> od 9,56 (raspon: 6,95; 15,52) i težinu ≥15 kg. Bolesnici s abnormalnom funkcijom jetre ili bubrega bili su isključeni iz ispitivanja. Abnormalno oštećenje funkcije jetre definirano je kao prisutnost dvaju ili više od sljedećih nalaza: ≥3 x GGN vrijednosti AST, ALT, GGT, ALP; ≥2 x GGN ukupnog bilirubina ili ≥5 x GGN ALT ili AST. Abnormalna funkcija bubrega definirana je kao vrijednost GFR ≤45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> izračunana prema Counahan-Barrattovoj jednadžbi.

U ispitivanju 661-115, liječenje lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom rezultiralo je unutar skupina statistički značajnim smanjenjem LCI<sub>2,5</sub> od početka ispitivanja do kraja 8 tjedna. Smanjenje vrijednosti LCI<sub>2,5</sub> opaženo je u 2. tjednu i održalo se do kraja 8 tjedna. U tablici 7 sažeto su prikazane mjere primarnog i ključnih sekundarnih ishoda. Parametri rasta, koji su bili mjere eksploratornih ishoda, ostali su stabilni tijekom 8 tjedana liječenja lijekom Symkevi.

<b>Tablica 7: Učinak lijeka Symkevi na parametre djelotvornosti (ispitivanje 661-115)</b>		
<b>Parametar</b>	<b>Početna srednja vrijednost (SD) N=54</b>	<b>Apsolutna promjena do kraja 8. tjedna* srednja vrijednost (95% CI) N=54</b>
<b>Mjera primarnog ishoda</b>		
LCI <sub>2,5</sub>	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P<0,0001
<b>Mjere sekundarnog i drugih ishoda</b>		
Rezultati u respiratornoj domeni iz upitnika CFQ-R (postotni bodovi)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV <sub>1</sub>	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standardna devijacija; CI: interval pouzdanosti; CFQ-R: upitnik o cističnoj fibrozi – revidirana verzija; FEV <sub>1</sub> : forsirani ekspiracijski volumen u 1 sekundi		
*promjena unutar skupine		

U analizama podskupina, u bolesnika s F/F i F/RF srednja vrijednost apsolutne promjene u vrijednosti LCI<sub>2,5</sub> unutar skupine iznosila je -0,39 (95% CI: -0,67; -0,10) odnosno -0,92 (95% CI: -1,65; -0,20). Srednja vrijednost promjene unutar skupine u rezultatima respiratorne domene iz upitnika CFQ-R u bolesnika s F/F i F/RF bila je 1,4 postotna boda (95% CI: -1,9; 4,7) odnosno 5,6 postotnih bodova (95% CI: -2,8; 13,9).

Doza koja uključuje tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg i ivakaftor 150 mg nije bila ispitivana u kliničkim ispitivanjima u djece u dobi od 6 do manje od 12 godina tjelesne težine od 30 do <40 kg.

### Ispitivanje 661-116, dio A

Ispitivanje 661-116, dio A bilo je otvoreno, multicentrično, prijelazno ispitivanje faze 3 u trajanju od 96 tjedana koje je provedeno radi procjene sigurnosti i djelotvornosti dugotrajnog liječenja lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika u dobi od 6 i više godina. Bolesnici su u ispitivanje 661-116, dio A prešli iz ispitivanja 661-113, dio B (n=64) i 661-115 (n=66). Ispitivanje 661-113 bilo je otvoreno ispitivanje faze 3 koje je provedeno radi procjene sigurnosti i djelotvornosti liječenja lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Procjene srednjih vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata izračunane su za bolesnike koji su prešli iz ispitivanja 661-115, a u tom su ishodišnom ispitivanju bili randomizirani u skupinu tezakaftor/ivakaftor (n=53). Djelotvornost je bila sekundarni cilj u dijelu A ispitivanja.

Promjene opažene tijekom ishodišnih ispitivanja održale su se tijekom 96 tjedana liječenja lijekom Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom.

U 96. tjednu, srednja vrijednost apsolutne promjene LCI<sub>2,5</sub> dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početnu vrijednost u ishodišnom ispitivanju za bolesnike iz ispitivanja 661-115 iznosila je -0,95 (95% CI: -1,38; -0,52).

Srednja vrijednost apsolutne promjene u CFQ-R RD dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu na početnu vrijednost u ishodišnom ispitivanju za bolesnike iz ispitivanja 661-113, dio B iznosila je 6,0 bodova (95% CI: 1,1; 10,8), a za bolesnike iz ispitivanja 661-115 iznosila je 6,4 boda (95% CI: 3,5; 9,3).

Srednja vrijednost apsolutne promjene u z-rezultatu ITM-a u odnosu na početnu vrijednost u ishodišnom ispitivanju za bolesnike iz ispitivanja 661-113, dio B iznosila je -0,07 (SD: 0,61), a za bolesnike iz ispitivanja 661-115 iznosila je 0,05 (SD: 0,52).

### *Djeca mlađa od 6 godina*

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za cističnu fibrozu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika tezakaftora i ivakaftora u zdravih odraslih dobrovoljaca slična je onoj u bolesnika s cističnom fibrozom. Nakon doziranja tezakaftora jednom dnevno i ivakaftora dvaput dnevno u bolesnika s cističnom fibrozom, koncentracije tezakaftora u plazmi dosegle su stanje dinamičke ravnoteže u roku od 8 dana, a ivakaftora unutar 3 do 5 dana nakon početka liječenja. Omjer nakupljanja u stanju dinamičke ravnoteže iznosi približno 2,3 za tezakaftor i 3,0 za ivakaftor. Izloženost tezakaftoru (primijenjenom samom ili u kombinaciji s ivakaftorom) povećava se približno proporcionalno dozi kod povišenja doza od 10 mg do 300 mg jednom dnevno. Ključni farmakokinetički parametri tezakaftora i ivakaftora u stanju dinamičke ravnoteže prikazani su u tablici 8.

<b>Tablica 8: Srednja vrijednost (SD) farmakokinetičkih parametara tezakaftora i ivakaftora u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s cističnom fibrozom</b>				
	<b>Lijek</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> ili AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>Tezakaftor 100 mg jednom dnevno / ivakaftor 150 mg svakih 12 sati</b>	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

\*AUC<sub>0-24h</sub> za tezakaftor i AUC<sub>0-12h</sub> za ivakaftor

## Apsorpcija

U zdravih ispitanika u sitom stanju, tezakaftor se nakon jedne doze apsorbirao do postizanja maksimalne koncentracije ( $t_{max}$ ) u medijanu (raspon) vremena od približno 4 sata (od 2 do 6 sati). Medijan (raspon)  $t_{max}$  ivakaftora bio je približno 6 sati (od 3 do 10 sati) u sitom stanju. AUC tezakaftora nije se promijenio kad se tezakaftor davao s hranom koja sadrži masti u odnosu na onaj kad se davao natašte. AUC ivakaftora davanog u kombinaciji s tezakaftorom povećao se približno trostruko kad se davao s hranom koja sadrži masti; stoga se Symkevi i ivakaftor trebaju primjenjivati s hranom koja sadrži masti.

## Distribucija

Približno je 99% tezakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno za albumin. Približno je 99% ivakaftora vezano za proteine plazme, prvenstveno za alfa 1-kiseli glikoprotein i albumin. Nakon peroralne primjene tezakaftora u dozi od 100 mg jednom dnevno u kombinaciji s ivakaftorom u dozi od 150 mg svakih 12 sati u bolesnika s cističnom fibrozom u sitom stanju, srednja vrijednost ( $\pm$ SD) prividnog volumena distribucije tezakaftora iznosila je 271 (157) l, a ivakaftora 206 (82,9) l. Ni tezakaftor niti ivakaftor nisu se prvenstveno raspodjeljivali u ljudske crvene krvne stanice.

## Biotransformacija

Tezakaftor se opsežno metabolizira u ljudi. *In vitro* podaci ukazuju na to da tezakaftor uglavnom metaboliziraju CYP3A4 i CYP3A5. Nakon peroralne primjene jedne doze od 100 mg  $^{14}$ C-tezakaftora zdravim muškim ispitanicima, M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila su tri glavna cirkulirajuća metabolita tezakaftora u ljudi, koji su činili 15%, 31% odnosno 33% ukupne radioaktivnosti. U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost svakom od metabolita M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ približno je 1,5 puta veća nego tezakaftoru. M1-TEZ ima sličnu jačinu kao i tezakaftor i smatra se farmakološki aktivnim. M2-TEZ je znatno manje farmakološki aktivan nego tezakaftor ili M1-TEZ, a M5-TEZ se ne smatra farmakološki aktivnim. Drugi manji cirkulirajući metabolit, M3-TEZ, nastaje izravnom glukuronidacijom tezakaftora.

Ivakaftor se također opsežno metabolizira u ljudi. Podaci dobiveni *in vitro* i *in vivo* pokazuju da ivakaftor prvenstveno metaboliziraju CYP3A4 i CYP3A5. M1-IVA i M6-IVA dva su glavna metabolita ivakaftora u ljudi. M1-IVA ima približno jednu šestinu jačine ivakaftora i smatra se farmakološki aktivnim. M6-IVA se ne smatra farmakološki aktivnim.

Učinak heterozigotnog genotipa CYP3A4\*22 na izloženost tezakaftoru i ivakaftoru sukladan je učinku istodobne primjene slabog inhibitora CYP3A4, što nije klinički relevantno. Prilagodba doze tezakaftora i ivakaftora ne smatra se potrebnom. Nema dostupnih podataka o bolesnicima s homozigotnim genotipom CYP3A4\*22.

## Eliminacija

Nakon peroralne primjene tezakaftora u dozi od 100 mg jednom dnevno u kombinaciji s ivakaftorom u dozi od 150 mg svakih 12 sati u bolesnika s cističnom fibrozom u sitom stanju, srednja vrijednost ( $\pm$ SD) prividnog klirensa tezakaftora iznosila je 1,31 (0,41) l/h, a ivakaftora 15,7 (6,38) l/h. Nakon postizanja dinamičke ravnoteže doziranjem tezakaftora u kombinaciji s ivakaftorom u bolesnika s cističnom fibrozom, srednja vrijednost (SD) terminalnog poluvijeka tezakaftora iznosila je približno 156 (52,7) sati, a ivakaftora 9,3 (1,7) sati. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka eliminacije metabolita M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ bila je slična onoj ishodišnog spoja. Srednja vrijednost (SD) poluvijeka eliminacije M1-IVA iznosila je 11,3 (2,12) sati, a M6-IVA 14,4 (6,14) sati.

Nakon peroralne primjene  $^{14}$ C-tezakaftora, veći dio doze (72%) bio je izlučen stolicom (nepromijenjen ili kao metabolit M2-TEZ), a oko 14% otkriveno je u mokraći (uglavnom kao metabolit M2-TEZ), što je dovelo do srednje vrijednosti ukupno otkrivene doze od 86% do 21. dana od njene primjene. Manje od 1% primijenjene doze izlučeno je u mokraći kao nepromijenjen tezakaftor, čime se pokazalo da izlučivanje bubrezima nije glavni put eliminacije tezakaftora u ljudi.

Nakon peroralne primjene samo ivakaftora, veći dio ivakaftora (87,8%) bio je eliminiran stolicom nakon metaboličke konverzije. Mokraćom se izlučila zanemariva količina ivakaftora u nepromijenjenom obliku.

#### Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene višestrukih doza tezakaftora i ivakaftora tijekom 10 dana u ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B, rezultat 7 do 9), AUC tezakaftora bio je povećan za približno 36%, a  $C_{max}$  za 10%, dok je AUC ivakaftora bio povećan za 50% u usporedbi s onima u zdravih ispitanika s podudarnim demografskim karakteristikama. Na temelju tih rezultata, za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se modificirani režim lijeka Symkevi (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2).

Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre (Child-Pugh stadij C, rezultat od 10 do 15) na farmakokinetiku tezakaftora i ivakaftora nije ispitan. Nije poznato koliko je veliko povećanje izloženosti u ovih bolesnika, ali očekuje se da je veće od onog opaženog u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Stoga se ne preporučuje primjena lijeka Symkevi u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre osim ako su koristi veće od rizika (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2).

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Tezakaftor sam ili u kombinaciji s ivakaftorom nije ispitan u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $\leq 30$  ml/min) ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. U ispitivanju farmakokinetike samo tezakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina tezakaftora i njegovih metabolita (samo 13,7% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, uz 0,79% u obliku nepromijenjenog lijeka).

U ispitivanju farmakokinetike samo ivakaftora u ljudi, mokraćom se eliminirala minimalna količina ivakaftora i njegovih metabolita (samo 6,6% ukupne radioaktivnosti otkriveno je u mokraći).

U analizi populacijske farmakokinetike, podaci o 665 bolesnika koji su primali tezakaftor ili tezakaftor u kombinaciji s ivakaftorom u kliničkim ispitivanjima faze 2/3 pokazali su da blago oštećenje funkcije bubrega [N=147; procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR), procijenjena metodom prilagodbe prehrane kod bubrežne bolesti, od 60 do  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] i umjereno oštećenje funkcije bubrega (N=7; eGFR 30 do  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nije značajno utjecala na klirens tezakaftora. Ne preporučuje se prilagodba doze kod blagog i umjerenog oštećenja funkcije bubrega. Oprez se preporučuje kad se Symkevi primjenjuje u kombinaciji s ivakaftorom bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti.

#### Spol

Farmakokinetički parametri tezakaftora i ivakaftora slični su u muškaraca i žena.

#### Etnička pripadnost

Vrlo ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju usporedivu izloženost tezakaftoru u bolesnika koji su bijelci (n=652) i onih koji nisu bijelci (n=8). Etnička pripadnost nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku ivakaftora u bolesnika koji su bijelci (n=379) i onih koji nisu bijelci (n=29) na temelju analize populacijske farmakokinetike.

## Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka Symkevi u kombinaciji s ivakaftorom nisu uključila bolesnike starije od 75 godina. Farmakokinetički parametri tezakaftora u kombinaciji s ivakaftorom u starijih bolesnika (u dobi od 65 do 72 godine) usporedivi su s onima u mlađih odraslih.

## Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički parametri tezakaftora i ivakaftora prikazani su u tablici 9. Farmakokinetika tezakaftora/ivakaftora u djece mlađe od 6 godina nije ispitana.

<b>Tablica 9. Srednja vrijednost (SD) izloženosti tezakaftoru i ivakaftoru po dobnim skupinama</b>				
<b>Dobna skupina</b>	<b>Doza</b>	<b>Tezakaftor Srednja vrijednost (SD) AUC<sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Ivakaftor Srednja vrijednost (SD) AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ Srednja vrijednost (SD) AUC<sub>0-24h</sub> (µg·h/ml)</b>
od 6 do <12, <30 kg	TEZ 50 mg svaki dan / IVA 75 mg svakih 12 sati	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
od 6 do <12, ≥30 kg*	TEZ 100 mg svaki dan / IVA 150 mg svakih 12 sati	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
adolescenti	TEZ 100 mg svaki dan / IVA 150 mg svakih 12 sati	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
odrasli	TEZ 100 mg svaki dan / IVA 150 mg svakih 12 sati	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

\*Izloženosti u rasponu tjelesne težine od ≥30 kg do <40 kg predikcije su dobivene na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Tezakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. U skotnih ženki štakora opažen je placentalni prijenos tezakaftora.

### Ivakaftor

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

Ivakaftor je bio povezan s blagim smanjenjem težine sjemenskih mjehurića, smanjenjem ukupnog indeksa plodnosti i broja trudnoća u ženki parenih s liječenim mužjacima i značajnim smanjenjem broja žutih tijela i mjesta implantacije s posljedičnim smanjenjem prosječne veličine okota i prosječnog broja vijabilnih embrija po okotu liječenih ženki. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) na plodnost odgovara razini izloženosti približno 5 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se primjenjuje kao tezakaftor/ivakaftor u odraslih osoba u maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

U prenatalnom i postnatalnom ispitivanju, ivakaftor je smanjio indekse preživljenja i laktacije i prouzročio smanjenje tjelesne težine mladunčadi. NOAEL za preživljenje i rast potomstva odgovara razini izloženosti približno 4 puta većoj od sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima

kad se primjenjuje kao tezakaftor/ivakaftor u odraslih osoba pri MRHD-u. U skotnih ženki štakora i kunića opažen je placentalni prijenos ivakaftora.

Nalazi katarakte opaženi su u mladih štakora koji su od 7. do 35. postnatalnog dana bili izloženi razinama ivakaftora koje su iznosile 0,25 puta MRHD na temelju sistemske izloženosti ivakaftoru i njegovim metabolitima kad se primjenjivao kao tezakaftor/ivakaftor. Ovaj nalaz nije bio opažen u fetusa dobivenih od ženki štakora liječenih ivakaftorom od 7. do 17. dana gestacije, u mladunčadi štakora izložene ivakaftoru putem progutanog mlijeka do 20. postnatalnog dana, u štakora u dobi od 7 tjedana ili u pasa u dobi od 3,5 do 5 mjeseci liječenih ivakaftorom. Nije poznato koja je moguća važnost ovih nalaza za ljude.

#### Tezakaftor/ivakaftor

Kombinirana ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa, koja su uključivala istodobnu primjenu tezakaftora i ivakaftora radi procjene moguće aditivne i/ili sinergističke toksičnosti, nisu proizvela nikakve neočekivane toksičnosti niti interakcije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hipromelozaacetatsukcinat  
natrijev laurilsulfat (E487)  
hipromeloza 2910 (E464)  
mikrokristalična celuloza (E460(i))  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Film-ovojnica tablete (Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete)

hipromeloza 2910 (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)

#### Film-ovojnica tablete (Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete)

hipromeloza 2910 (E464)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
titanijev dioksid (E171)  
talk (E553b)  
žuti željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete

4 godine

## Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister izrađen od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE) / poli(vinil-klorida) (PVC) zatvoren papirom pojačanom aluminijskom folijom.

Veličina pakiranja od 28 tableta (4 blister kartice, svaka sa 7 tableta).

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1306/001  
EU/1/18/1306/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. listopada 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 100 mg tezakaftora i 150 mg ivakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Otvorite  
Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

Symkevi možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1306/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Symkevi 100/150

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 100 mg tezakaftora i 150 mg ivakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

Symkevi možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1306/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 100 mg/150 mg tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Vertex

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg tezakaftora i 75 mg ivakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Otvorite  
Za zatvaranje, ispod umetnite jezičac

Symkevi možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1306/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Symkevi 50/75

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna tableta sadrži 50 mg tezakaftora i 75 mg ivakaftora.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

7 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

Uzimajte tablete s hranom koja sadrži masti.

Pon Uto Sri Čet Pet Sub Ned

Symkevi možete početi uzimati bilo koji dan u tjednu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1306/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Symkevi 50 mg/75 mg tablete  
tezacaftorum/ivacaftorum

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Vertex

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete tezakaftor (tezacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

- ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Symkevi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Symkevi
3. Kako uzimati Symkevi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Symkevi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Symkevi i za što se koristi

**Symkevi sadrži dvije djelatne tvari**, tezakaftor i ivakaftor. Ovaj lijek poboljšava rad plućnih stanica u nekih bolesnika s cističnom fibrozom (CF). Cistična fibroza je nasljedna bolest kod koje gusta ljepljiva sluz može začeptiti pluća i probavni sustav.

Symkevi djeluje na protein pod nazivom CFTR (kratica za *transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze*, engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), koji je oštećen kod nekih osoba s cističnom fibrozom (osobe koje imaju mutaciju gena *CFTR*). Ivakaftor dovodi do boljeg rada tog proteina, dok tezakaftor povećava količinu tog proteina na površini stanice. Symkevi se obično uzima s ivakaftorom, drugim lijekom.

Symkevi uziman s ivakaftorom namijenjen je dugotrajnom liječenju bolesnika u dobi od 6 godina i više koji imaju cističnu fibrozu s određenim genetskim mutacijama koje rezultiraju smanjenom količinom i/ili funkcijom proteina CFTR.

Symkevi uziman s ivakaftorom pomaže Vam kod disanja tako što poboljšava plućnu funkciju. Možete također primijetiti da se ne razbolijevate tako često i/ili da Vam je lakše dobiti na tjelesnoj težini.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Symkevi

##### Nemojte uzimati Symkevi

- **ako ste alergični** na tezakaftor, ivakaftor ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

**Obratite se svom liječniku**, ne uzimajući tablete, ako to vrijedi za Vas.



## Upozorenja i mjere opreza

- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s jetrom** ili ste ih prije imali. Liječnik će Vam možda trebati prilagoditi dozu.
- Liječnik će Vam provesti neke **krvne pretrage da bi provjerio jetru** prije i tijekom liječenja lijekom Symkevi, osobito ako ste prije imali visoke razine jetrenih enzima na krvnim pretragama. Povišeni jetreni enzimi u krvi opaženi su u bolesnika s cističnom fibrozom koji primaju Symkevi.
- Oštećenje i pogoršanje funkcije jetre opaženo je u bolesnika s teškom bolešću jetre koji su primali druge modulatore CFTR-a. Pogoršanje funkcije jetre može biti ozbiljno i može zahtijevati transplantaciju.

**Odmah obavijestite svog liječnika** ako imate bilo kakve simptome problema s jetrom. Oni su navedeni u dijelu 4.

- **Liječnik Vam može napraviti pregled očiju** prije i tijekom liječenja lijekom Symkevi. U neke djece i adolescenata koji primaju ove lijekove nastalo je zamućenje očne leće (katarakta) bez ikakvog utjecaja na vid.
- **Obratite se svom liječniku ako imate probleme s bubrežima** ili ste ih prije imali.
- **Obratite se svom liječniku prije početka liječenja** ako Vam je **presađen organ**.

## Djeca mlađa od 6 godina

Symkevi se ne primjenjuje u djece mlađe od 6 godina. Nije poznato je li Symkevi siguran i djelotvoran u djece mlađe od 6 godina.

## Drugi lijekovi i Symkevi

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Symkevi ili povećati vjerojatnost nastanka nuspojava. Osobito obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od niže navedenih lijekova. Ako uzimate neki od tih lijekova, liječnik može promijeniti dozu jednog ili drugog lijeka.

- **Antimikotici** (primjenjuju se za liječenje gljivičnih infekcija). Oni uključuju ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol i flukonazol.
- **Antibiotici** (primjenjuju se za liječenje bakterijskih infekcija). Oni uključuju telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin i rifabutin.
- **Antikonvulzivi** (primjenjuju se za liječenje epilepsije i epileptičnih napadaja). Oni uključuju fenobarbital, karbamazepin i fenitoin.
- **Biljni lijekovi**. Oni uključuju gospinu travu (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresivi** (primjenjuju se nakon presađivanja organa). Oni uključuju ciklosporin, takrolimus, sirolimus i everolimus.
- **Srčani glikozidi** (primjenjuju se za liječenje nekih bolesti srca). Oni uključuju digoksin.
- **Antikoagulansi** (primjenjuju se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka). Oni uključuju varfarin.
- **Lijekovi za šećernu bolest**. Oni uključuju glimepirid i glipizid.

## Symkevi s hranom i pićem

Tijekom liječenja izbjegavajte hranu ili pića koja sadrže grejpfrut jer povećavaju količinu lijeka Symkevi u tijelu što može pojačati njegove nuspojave.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- **Trudnoća:** Bolje je izbjegavati primjenu ovog lijeka tijekom trudnoće. Liječnik će Vam pomoći da odlučite što je najbolje za Vas i Vaše dijete.
- **Dojenje:** Nije poznato prelaze li tezaftor ili ivakaftor u majčino mlijeko. Liječnik će razmotriti korist od dojenja za dijete i korist od liječenja za Vas kako bi Vam pomogao da odlučite hoćete li prestati dojiti ili prestati s liječenjem.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Symkevi može izazvati omaglicu. Ako osjećate omaglicu, nemojte upravljati vozilima, voziti bicikl ili rukovati strojevima osim ako na Vas tako ne utječe.

## Symkevi sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Symkevi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Različite dobne skupine uzimaju lijek Symkevi različite jačine. Provjerite (ispod) jeste li primili pravilnu dozu.

Symkevi se obično uzima s ivakaftorom.

Dob	Ujutro (1 tableta)	Navečer (1 tableta)
od 6 do <12 godina, tjelesne težine <30 kg	tezakaftor 50 mg / ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
od 6 do <12 godina, tjelesne težine ≥30 kg	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
12 i više godina	tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Tablete uzmite u razmaku od približno 12 sati.

**Uzmite i tabletu Symkevi i tabletu ivakaftora s hranom koja sadrži masti.** Glavni obroci ili međuobroci koji sadrže masti uključuju one pripremljene s maslacem ili uljem ili one koji sadrže jaja. Ostala hrana koja sadrži masti:

- sir, punomasno mlijeko, mliječni proizvodi od punomasnog mlijeka, jogurt, čokolada
- meso, masna riba
- avokado, humus, proizvodi od soje (tofu)
- orasi, nutritivne pločice ili pića koji sadrže masti.

Tablete se uzimaju na usta.

**Tabletu progutajte cijelu.** Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja.

I dalje morate uzimati sve druge lijekove, osim ako Vam liječnik kaže da prestanete.

**Ako imate probleme s jetrom,** bilo umjerene ili teške, liječnik će Vam možda trebati sniziti dozu tableta, zato što Vaša jetra neće moći razgraditi lijek uobičajenom brzinom.

### **Ako uzmete više lijeka Symkevi nego što ste trebali**

**Obratite se liječniku ili ljekarniku** za savjet. Po mogućnosti, ponesite sa sobom lijek i ovu uputu. Možete dobiti nuspojave, uključujući one navedene u dijelu 4 u nastavku.

### **Ako ste zaboravili uzeti Symkevi**

- Ako zaboravite uzeti bilo jutarnju tabletu lijeka Symkevi, bilo večernju tabletu ivakaftora i sjetite se **u roku od 6 sati** od vremena kad ste je prema rasporedu trebali uzeti, odmah uzmite zaboravljenu tabletu.
- Ako je proteklo **više od 6 sati**, nemojte uzeti zaboravljenu tabletu. Samo pričekajte i uzmite sljedeću tabletu u uobičajeno vrijeme.
- **Nemojte** uzeti 2 tablete kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

### **Ako prestanete uzimati Symkevi**

Liječnik će Vam reći koliko dugo trebate uzimati Symkevi. Važno je da redovito uzimate ovaj lijek. Nemojte uvoditi promjene osim ako Vam tako kaže liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Mogući znakovi problema s jetrom**

Povišeni jetreni enzimi u krvi vrlo su česti u bolesnika s cističnom fibrozom. Ovo može biti znak problema s jetrom:

- bol ili nelagoda u gornjem desnom području trbuha (abdomena)
- žuta boja kože ili bjeloočnica
- gubitak apetita
- mučnina ili povraćanje
- tamna boja mokraće

Ako imate neki od ovih simptoma, **odmah obavijestite svog liječnika.**

### **Nuspojave opažene uz Symkevi:**

#### **Vrlo često**

(mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- obična prehlada

#### **Često**

(mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- začepljen nos (začepljenost sinusa)
- omaglica

### **Nuspojave opažene uz ivakaftor:**

#### **Vrlo često**

- infekcija gornjih dišnih puteva (obična prehlada), uključujući grlobolju i začepljenost nosa
- glavobolja
- omaglica
- bol u truhu (abdomenu)

- proljev
- povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvi
- osip
- promjena vrste bakterija u sluzi

#### Često

- curenje nosa
- bol u uhu, nelagoda u uhu
- zvonjenje u ušima
- crvenilo u uhu
- poremećaj unutarnjeg uha (osjećaj omaglice ili vrtnje)
- začepjenost sinusa
- crvenilo grla
- kvržica u dojci

#### Manje često

(mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)

- začepjenost uha
- upala dojki
- povećanje dojki u muškaraca
- promjene ili bolnost bradavica

#### Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Nuspojave u djece i adolescenata slične su onima opaženima u odraslih.

#### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### 5. Kako čuvati Symkevi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### Što Symkevi sadrži

Djelatne tvari su tezakaftor i ivakaftor.

Symkevi 50 mg tezakaftor / 75 mg ivakaftor filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg tezakaftora i 75 mg ivakaftora.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: hipromelozaacetatsukcinat, natrijev laurilsulfat (E487), hipromeloza 2910 (E464), mikrokristalična celuloza (E460(i)), umrežena karmelozanatrij (E468) i magnezijev stearat (E470b).
- Film-ovojnica tablete: hipromeloza 2910 (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), talk (E553b).

#### Symkevi 100 mg tezakaftor / 150 mg ivakaftor filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg tezakaftora i 150 mg ivakaftora.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: hipromelozaacetatsukcinat, natrijev laurilsulfat (E487), hipromeloza (E464), mikrokristalična celuloza (E460(i)), umrežena karmelozanatrij (E468) i magnezijev stearat (E470b).
- Film-ovojnica tablete: hipromeloza 2910 (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanijev dioksid (E171), talk (E553b) i žuti željezov oksid (E172).

#### **Kako Symkevi izgleda i sadržaj pakiranja**

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obložene tablete bijele su tablete ovalnog oblika s utisnutom oznakom „V50“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obložene tablete žute su tablete ovalnog oblika s utisnutom oznakom „V100“ na jednoj strani i bez oznaka na drugoj.

Symkevi je dostupan u sljedećim veličinama pakiranja:

Veličina pakiranja od 28 tableta (4 blister kartice, svaka sa 7 tableta).

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

#### **Proizvođač**

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Northern Ireland  
BT63 5UA  
Ujedinjeno Kraljevstvo

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

## **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

**PRILOG IV.**  
**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tezakaftor/ivakaftor, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Vrlo ozbiljni slučajevi zatajenja jetre, transplantacije i smrti zabilježeni su u bolesnika s CF-om i uznapredovalom bolešću jetre dok su primali terapiju modulatorima CFTR-a ELX/TEZ/IVA (u kombinaciji s IVA) i LUM/IVA. Budući da se radi o događajima vrlo ozbiljne naravi, smatra se da je te informacije, bez obzira na to što nedostaju podaci specifično za TEZ/IVA, potrebno uključiti u informacije o lijeku za Symkevi kako bi se upozorilo na moguće pogoršanje jetrene funkcije i time omogućilo praćenje bolesnika i pravovremeno djelovanje radi minimizacije rizika od ozbiljnih ishoda.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za tezakaftor/ivakaftor, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tezakaftor/ivakaftor nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.