

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symkevi 100 mg/150 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg tezakaftort (tezacaftorum) és 150 mg ivakaftort (ivacaftorum) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Sárga, kapszula alakú tablettá, egyik oldalán mélynyomású „V100” felirattal, a másik oldala sima (méret: 15,9 mm × 8,5 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Symkevi 150 mg-os ivakaftor tablettával együtt, kombinált kezelés formájában javallott olyan 12 éves és idősebb, cysticus fibrosisban (CF) szenvedő betegek kezelésére, akik a *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozzák, vagy akiknél *F508del* mutáció heterozigóta formája mellett a cysticus fibrosis transzmembrán konduktancia regulátor (*CFTR*) gént érintő következő mutációk egyike van jelen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A →G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G →A, 3272-26A →G és 3849+10kbC →T*.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Symkevi-t kizárólag a CF kezelésében jártas orvosok rendelhetik. Ha a beteg genotípusa nem ismert, pontos és validált genotipizálási módszert kell alkalmazni egy a javallatban szereplő mutációk egyikének mutáció jelenlétének igazolására, egy genotipizáló teszt segítségével.

Adagolás

Felnőttek és 12 éves vagy idősebb serdülők

Kombinált kezelésként 150 mg-os ivakaftor tablettával együtt

Az ajánlott adag egy Symkevi (100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor) tablettá reggel és egy 150 mg-os ivakaftor tablettá este, körülbelül 12 órás különbséggel, zsírtartalmú étellel bevéve (lásd: „Az alkalmazás módja”).

Kihagyott adag

Ha a kihagyott reggeli vagy esti adag esedékes bevételi időpontja óta 6 óra vagy kevesebb idő telt el, a beteg mihamarabb vegye be a kihagyott adagot, majd a szokásos rend szerint folytassa a gyógyszer szedését.

Ha a kihagyott reggeli vagy esti adag esedékes bevételi időpontja óta több mint 6 óra telt el, a beteg ne vegye be a kihagyott adagot. A következő esedékes adag a szokásos időpontban vehető be.

Egynél több adagot egyik tablettából sem szabad egyszerre bevenni.

CYP3A-inhibitorok egyidejű alkalmazása

Közepesen erős vagy erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén a Symkevi és az ivakaftor adagját módosítani kell.

Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal (például flukonazol, eritromicin) együtt történő alkalmazás esetén az 1. táblázatban foglaltak szerint kell módosítani a dózist (lásd 4.4 és 4.5 pont).

1. táblázat: A közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazásra vonatkozó adagolási ajánlások				
	1. nap	2. nap	3. nap	4. nap*
Reggeli adag				
100 mg tezakaftort/150 mg ivakaftort tartalmazó tableta	✓	-	✓	-
150 mg-os ivakaftor tableta	-	✓	-	✓
Esti adag				
150 mg-os ivakaftor tableta	-	-	-	-
*Az adagolást a 100 mg tezakaftort/150 mg ivakaftort tartalmazó tableta, vagy a 150 mg-os ivakaftor tableta másnaponta történő adásával kell folytatni.				

Erős CYP3A-inhibitorokkal (például ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, telitromicin és klaritromicin) együtt történő alkalmazás esetén az adagot hetente kétszer egy Symkevi tablettára kell módosítani, körülbelül 3-4 napos különbséggel bevéve. Az esti ivakaftor adagot nem szabad bevenni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Különleges populációk

Idős betegek

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját kisszámú idős beteg esetében vizsgálták. Ebben a betegpopulációban dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Súlyos vesekárosodásban és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél óvatosság ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózismódosítást illetően lásd a 2. táblázatot. Nincs tapasztalat a Symkevi súlyos májkárosodásban (Child-Pugh „C” stádium) szenvedő betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban, ezért alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat. Ilyen esetekben a Symkevi-t csökkentett dózisban kell alkalmazni (lásd 4.4 és 5.2 pont).

2. táblázat: Az adagolásra vonatkozó ajánlások májkárosodásban szenvedő betegek esetében			
	Enyhe (Child-Pugh „A” stádium)	Közepes (Child-Pugh „B” stádium)	Súlyos (Child-Pugh „C” stádium)
Reggel	Nincs dózismódosítás	Egy 100 mg tezakaftort/150 mg ivakaftort tartalmazó tableta naponta egyszer	Kezdő adag: egy 100 mg tezakaftort/150 mg ivakaftort tartalmazó tableta naponta egyszer. Az adagolási intervallumokat a klinikai választól és a tolerálhatóságtól függően kell módosítani.
Este	Nincs dózismódosítás	A 150 mg-os ivakaftor-dózis nem szükséges	A 150 mg-os ivakaftor-dózis nem szükséges

Gyermekek és serdülők

A Symkevi biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra. A betegeket arra kell utasítani, hogy a tablettát egészben nyeljék le. A tablettákat lenyelés előtt nem szabad szétrágni, porrá törni vagy kettétörni.

A Symkevi és az ivakaftor tablettát egyaránt zsírtartalmú étellel kell bevenni, például a standard táplálkozási irányelvekben ajánlott étellel (lásd 5.2 pont).

A grépfrútot vagy sevillei narancsot tartalmazó ételek, illetve italok a kezelés alatt kerülendőek (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagá(i)val vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi nem rendelhető olyan, CF-ban szenvedő betegek számára, akik a *F508del* mutáció heterozigóta formáját hordozzák, és olyan másik *CFTR* mutációval rendelkeznek, ami a 4.1 pontban nincs felsorolva.

A májfunkciós vizsgálatokra gyakorolt hatás

CF-ban szenvedő betegeknél gyakori a transzaminázszintek megemelkedése, amit az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-vel, valamint ivakaftor-monoterápiával kezelt egyes betegeknél is megfigyeltek. Minden betegnél javasolt a transzaminázszintek (ALT, illetve AST) meghatározása a kezelés megkezdése előtt, a kezelés első évében 3 havonta, azt követően pedig évente. Minden olyan betegnél, akinél előfordult már a transzaminázszintek emelkedése, megfontolandó a gyakoribb ellenőrzés. A transzaminázszintek jelentős mértékű emelkedése (például olyan betegek, akiknél az ALT- vagy az AST-szint meghaladja a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] 5-szörösét vagy az ALT- vagy AST-szint meghaladja az ULN 3-szorosát, emellett a bilirubinszint meghaladja az ULN 2-szeresét) esetén az adagolást meg kell szakítani, és a kóros eltérések rendeződéséig gyakran kell laborvizsgálatokat végezni az értékek ellenőrzésére. Az emelkedett transzaminázszintek rendeződése után mérlegelni kell a kezelés újratekzésének előnyeit és kockázatait (lásd 4.8 pont).

Májkárosodás

A Symkevi alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt, kivéve, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása során óvatosság ajánlott (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Szervtranszplantáción átesett betegek

Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi alkalmazását nem vizsgálták olyan CF-os betegeknél, akik szervtranszplantáción estek át. Ezért transzplantált betegeknél nem javasolt az alkalmazása. A ciklosporinnal vagy takrolimusszal előforduló kölcsönhatásokat illetően lásd 4.5 pont.

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

CYP3A-induktorok

CYP3A-induktorok egyidejű alkalmazása csökkentheti a tezaftor- és ivakaftor-expozíciót, ami potenciálisan a Symkevi és az ivakaftor csökkent hatásosságát eredményezheti. Ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem javasolt (lásd 4.5 pont).

CYP3A-inhibitorok

Erős vagy közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal egyidejűleg történő alkalmazásuk esetén a Symkevi és az ivakaftor adagját módosítani kell (lásd a 4.5 pontot és az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Szürkehályog

A látást nem befolyásoló, nem veleszületett lencsehomály eseteiről számoltak be ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-vel, valamint ivakaftor-monoterápiával kezelt gyermekeknél. Bár néhány esetben egyéb kockázati tényezők voltak jelen (például kortikoszteroidok alkalmazása és sugárexpozíció), a kezelésnek tulajdonítható potenciális kockázat nem zárható ki. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelést megkezdő gyermekgyógyászati betegeknél javasolt a kezelés megkezdése előtt szemészeti vizsgálatot, majd azt követően szemészeti kontrollvizsgálatokat végezni (lásd 5.3 pont).

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tezaftor és az ivakaftor farmakokinetikáját befolyásoló gyógyszerek

CYP3A-induktorok

A tezaftor és az ivakaftor a CYP3A szubsztrátjai (az ivakaftor a CYP3A szenzitív szubsztrátja). A CYP3A-induktorokkal történő egyidejű alkalmazás csökkent expozíciókat eredményezhet, ezáltal mérsékelheti a Symkevi és az ivakaftor hatásosságát. Az ivakaftor együttes alkalmazása az erős CYP3A-induktor rifampicinnel, jelentősen, 89%-kal csökkentette az ivakaftor-expozíciót [görbe alatti terület (*area under the curve*, AUC)]. Az erős CYP3A-induktorokkal együtt történő alkalmazás ideje alatt a tezaftor-expozíció jelentős csökkenése is várható, ezért az együttes alkalmazás erős CYP3A-induktorokkal nem ajánlott.

Erős CYP3A-induktorok például:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbitál, karbamazepin, fenitoin és lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

CYP3A4-inhibitorok

Az erős CYP3A-inhibitor itrakonazzal együtt történt alkalmazáskor a tezaftor-expozíció (az AUC alapján mérve) 4-szeresére, az ivakaftor AUC pedig 15,6-szeresére nőtt. Erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén a Symkevi adagját módosítani kell (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Erős CYP3A-inhibitorok például:

- ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol és vorikonazol;
- telitromicin és klaritromicin.

Fiziológiai alapú farmakokinetikai modellezés adatai arra utalnak, hogy a közepesen erős CYP3A-inhibitor flukonazzal történő együttes alkalmazás körülbelül 2-szeresére növelheti a tezaftor-expozíciót (AUC). Flukonazol együttes adásakor az ivakaftor AUC-értéke 3-szorosára emelkedett. Közepesen erős CYP3A-inhibitorokkal együtt történő alkalmazás esetén a Symkevi és az ivakaftor adagját módosítani kell (lásd az 1. táblázatot a 4.2 pontban).

Közepesen erős CYP3A-inhibitorok például:

- flukonazol;
- eritromicin.

A készítmény alkalmazásának ideje alatt a CYP3A-t közepes mértékben gátló egy vagy több összetevőt tartalmazó grépfrútlé egyidejű fogyasztása fokozhatja az ivakaftor- és a tezakaftor-expozíciót, ezért a grépfrútot vagy sevillai narancsot tartalmazó italok, illetve ételek a kezelés alatt kerülendőek (lásd 4.2 pont).

A tezakaftor/ivakaftor transzporterekkel való kölcsönhatásainak lehetősége

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a tezakaftor az OATP1B1 uptake transzporter, valamint a P-gp és az emlőrák rezisztencia protein (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) efflux transzporterek szubsztrátja. A tezakaftor az OATP1B3 transzporternek nem szubsztrátja. Nagymértékű intrinszik permeabilitása és a változatlan formában történő kiválasztódás kis valószínűsége miatt OATP1B1-, P-gp- vagy BCRP-inhibitorok egyidejű alkalmazása várhatóan nem befolyásolja a tezakaftor-expozíciót. Ugyanakkor a M2-TEZ (egy tezakaftor metabolit) esetében a P-gp-inhibitorok fokozhatják az expozíciót. Ezért P-gp-inhibitorok Symkevi-vel együtt történő alkalmazásakor óvatosság szükséges.

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy az ivakaftor nem szubsztrátja az OATP1B1-, OATP1B3-, illetve P-gp-transzportereknek. Az ivakaftor és metabolitjai *in vitro* a BCRP szubsztrátjai. Nagyfokú intrinszik permeabilitása és a változatlan formában való kiválasztódás kis valószínűsége miatt BCRP-inhibitorok együttdása várhatóan nem befolyásolja az ivakaftor- és az M1-IVA-expozíciót, míg az M6-IVA-expozíciók potenciális változásainak várhatóan nincs klinikai jelentőségük.

A Symkevi gátolhatja az OATP1B1-t és növelheti olyan gyógyszerek expozícióját, amelyek az OATP1B1 szubsztrátjai. OATP1B1-szubsztrátokkal egyidejűleg történő alkalmazás esetén óvatosság szükséges.

Ciprofloxacin

Ciprofloxacin együttes alkalmazása az ivakaftor-, illetve a tezakaftor-expozíciót nem befolyásolta. A Symkevi ciprofloxacinnal együtt történő alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

A tezakaftor és az ivakaftor által befolyásolt gyógyszerek

CYP2C9-szubsztrátok

Az ivakaftor gátolhatja a CYP2C9-et, ezért az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi warfarinnal együtt történő alkalmazása alatt a nemzetközi normalizált arány (international normalized ratio, INR) értékének ellenőrzése javasolt. A glimepirid és a glipezid is azok közé az egyéb gyógyszerek közé tartozik, amelyeknek megnőhet az expozíciója, ezért ezek a gyógyszerek óvatosan alkalmazandók.

CYP3A, digoxin és más P-gp-szubsztrátok

CYP3A-szubsztrátok

Egy szenzitív CYP3A szubsztráttal, az (orális) midazolámmal együttes alkalmazás nem befolyásolta a midazolám-expozíciót. A CYP3A-szubsztrátok ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-vel együtt történő alkalmazásakor nincs szükség dózismódosításra.

Digoxin és más P-gp-szubsztrátok

Egy szenzitív P-gp-szubsztrát, a digoxin együttes alkalmazásakor a digoxin-expozíció 1,3-szeresére emelkedett, ami összhangban van a P-gp ivakaftor általi gyenge gátlásával. Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi növelheti a szenzitív P-gp-szubsztrát gyógyszerek szisztémás expozícióját, ami fokozhatja, illetve megnyújthatja terápiás hatásukat és mellékhatásaik előfordulását. Digoxinnal vagy egyéb szűk terápiás indexű P-gp-szubsztrátokkal, például ciklosporinnal, everolimusszal, sziirolimusszal és takrolimusszal történő egyidejű alkalmazás esetén óvatosság és a beteg megfelelő ellenőrzése szükséges.

Hormonális fogamzásgátlók

Egy ösztrogén/progeszteron tartalmú orális fogamzásgátlóval együtt alkalmazva vizsgálták az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t, és ennek során nem figyeltek meg a hormonális fogamzásgátló expozíciójára gyakorolt jelentős hatást. A Symkevi és az ivakaftor várhatóan nem változtat a hormonális fogamzásgátlók hatásosságán.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tezaftor vagy ivakaftor terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A terápia alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tezaftor, az ivakaftor vagy metabolitjaik kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinamias / toxikológiai adatok a tezaftor és ivakaftor kiválasztódását igazolták laktáló patkányok tejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Symkevi alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Tezaftor

A tezaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. A tezaftor napi 100 mg/ttkg-ig terjedő adagokban alkalmazva a hím és nőtény patkányok termékenységét, illetve reprodukciós teljesítménymutatóit nem befolyásolta.

Ivakaftor

Az ivakaftor termékenységre gyakorolt hatásáról humán adatok nem állnak rendelkezésre. Az ivakaftor befolyásolta a patkányok termékenységét (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelésben, valamint az ivakaftor-monoterápiában részesülő betegeknél szédülésről számoltak be (lásd 4.8 pont). A szédülést tapasztaló betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne vezessenek gépjárművet, és ne kezeljenek gépeket, amíg a tünetek nem csökkennek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Azoknál a 12 éves és idősebb betegeknél, akik a placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatok összevont adatai alapján ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelést kaptak, a leggyakrabban tapasztalt mellékhatások a fejfájás (14% vs. 11% placebo mellett) és a nasopharyngitis (12% vs. 10% placebo mellett) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat mutatja be az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi alkalmazása kapcsán a 12 éves és idősebb betegeknél három kettős-vak, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálat összevont adatai alapján megfigyelt mellékhatásokat. A 4. táblázat mutatja be az ivakaftor-monoterápiával kezelt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatásokat. A mellékhatások felsorolása a

MedDRA szervrendszeri osztályok és gyakoriság szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA szervrendszer	Mellékhatás	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nasopharyngitis	nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	nagyon gyakori
	Szédülés	gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Pangó váladék a sinusokban	gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hányinger	gyakori

MedDRA szervrendszerek	Mellékhatások	Gyakoriság
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Felső légúti fertőzés, nasopharyngitis	nagyon gyakori
	Rhinitis	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás, szédülés	nagyon gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Fülfájás, diszkomfortérzés a fülben, tinnitus, hyperaemiás dobhártya, vestibularis zavar	gyakori
	Pangó váladék a fülben	nem gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Oropharyngealis fájdalom, orrdugulás	nagyon gyakori
	Pangó váladék a sinusokban, belövellt garat	gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom, hasmenés	nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett transzaminázszintek	nagyon gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	nagyon gyakori
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Csomó az emlőben	gyakori
	Emlőgyulladás, gynaecomastia, az emlőbimbó rendellenessége, az emlőbimbó fájdalma	nem gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Baktériumok jelenléte a köpetben	nagyon gyakori

Egy hosszú távú, gyógyszer-váltással végzett („rollover”) biztonságossági és hatásossági vizsgálat (3. vizsgálat) 867 betegének adatain elvégzett időközi biztonságossági elemzésből származó biztonságossági adatok, amelyek 326 beteg ivakaftorral kombinációban alkalmazott, összesítve legalább 48 hetes Symkevi-kezelésének adatait is tartalmazták, összhangban voltak a placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatokból származó biztonságossági adatokkal.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Laboratóriumi eltérések

A transzaminázszintek emelkedése

A placebo-kontrollos III. fázisú (legfeljebb 24 héten át tartó) vizsgálatok során a normálérték felső határának [*upper limit of normal*, ULN] 8-szorosát, 5-szörösét vagy 3-szorosát meghaladó maximális transzaminázszint- (ALT- vagy AST-)emelkedések előfordulási gyakorisága hasonló volt azoknál, akiket a ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-vel, illetve akiket placebóval kezeltek. Az előfordulási gyakoriság rendre 0,2%, 1,0% és 3,4% volt az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-vel kezelt betegeknél, míg 0,4%, 1,0% és 3,4% a placebóval kezelteknél. Emelkedett transzaminázszintek miatt az aktív kezelésben részesülők közül egy beteg (0,2%), a placebóval kezeltek közül pedig két beteg (0,4%) hagyta abba végleg a kezelést. Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-vel kezelték közül egyetlen betegnél sem tapasztaltak az ULN kétszeresét meghaladó összbilirubinszinttel társuló, és az ULN 3-szorosát meghaladó transzaminázszint-emelkedést.

Gyermekek és serdülők

A serdülőkorú és felnőtt betegeknél tapasztalt biztonságossági profil alapvetően megegyezik.

Egyéb különleges populációk

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi biztonságossági profilja – a légzőrendszeri eseményeket (például mellkasi diszkomfort, dyspnoe és kóros légzés) is beleértve – általában hasonló volt a betegek összes alcsoportjában, az életkor, a nem és a várt érték százalékában kifejezett kiindulási FEV₁ (ppFEV₁) szerinti alcsoportokat is beleértve.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A Symkevi túlادagolásának nincsenek ismert kockázatai, és túlادagolás esetén specifikus antidotum nem áll rendelkezésre. A túlادagolás kezelése általános szupportív beavatkozásokból áll, melyekbe beletartozik a vitális funkciók ellenőrzése és a beteg klinikai állapotának megfigyelése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: A légzőrendszerre ható egyéb készítmények, ATC kód: R07AX31

Hatásmechanizmus

A tezakaftor szelektív CFTR korrektor, amely a CFTR első membrán feszítő doménjéhez (Membrane Spanning Domain, MSD-1) kötődik. A tezakaftor elősegíti a CFTR normál és többszörösen mutáns formáinak (az *F508del-CFTR*-t is beleértve) cellularis feldolgozását és transzportját, növelve ezzel a sejt felszínére kijutó CFTR-fehérje mennyiségét, ami fokozott kloridtranszportot eredményez *in vitro*.

Az ivakaftor potenciálja a CFTR-t, ami a sejt felszíni CFTR csatornanyitási (vagyis kapuzási) valószínűségének növelésével fokozza a kloridtranszportot. Ahhoz, hogy az ivakaftor hatni tudjon, a sejt felszínen jelen kell lennie CFTR-fehérjének. A ivakaftor potenciálni képes a tezakaftor által a sejt felszínre juttatott CFTR-fehérjét, ami bármelyik hatóanyag önmagában történő alkalmazásához képest további kloridtranszport-fokozódáshoz vezet. A kombináció a kóros CFTR fehérjére hat, növelve a sejt felszíni CFTR mennyiségét és működését, ennek következtében fokozva a légutak felületén a folyadékfilm magasságát, valamint *in vitro* a F508del mutáció homozigóta formáját hordozó CF-betegektől származó humán bronchialis epithelialis (HBE) sejtekben a csillószőrök

csapásfrekvenciáját. Nem ismert a pontos mechanizmus, amellyel a tezakaftor javítja az F508del-CFTR cellularis feldolgozását és transzportját, valamint az ivakaftor potenciálja az F508del-CFTR-t.

Farmakodinámiai hatások

A verejték kloridszintjére gyakorolt hatások

Az 1. vizsgálatban (a *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó betegek) az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi- és placebo-kezelés közötti különbség a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében -10,1 mmol/l volt (95%-os CI: -11,4; -8,8; névleges $P < 0,0001^*$).

A 2. vizsgálatban (a *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint egy másik, reziduális CFTR aktivitással járó mutációt hordozó betegek) a verejték kloridszintjében a vizsgálat kezdetétől a 8. hét végéig bekövetkező átlagos abszolút változás tekintetében az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi- és placebo-kezelés közötti különbség -9,5 mmol/l (95%-os CI: -11,7; -7,3; névleges $P < 0,0001^*$), míg az ivakaftor- és placebo-kezelés közötti különbség -4,5 mmol/l (95%-os CI: -6,7, -2,3; névleges $P < 0,0001^*$) volt.

*A hierarchikus statisztikai próbák alapján megállapított névleges P-érték.

Az EKG értékelése

Egészséges egyéneknél a terápiás adag 3-szorosának alkalmazása mellett sem a tezakaftor, sem az ivakaftor nem nyújtja meg a QTcF-intervallumot.

Klinikai hatásosság

A 150 mg-os ivakaftor tablettával kombinációban alkalmazott Symkevi hatásosságát CF-ban szenvedő betegeknél két III. fázisú, kettős-vak, kontrollos vizsgálatban (1. vizsgálat és 2. vizsgálat), valamint egy III. fázisú, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban (3. vizsgálat) igazolták.

Az 1. vizsgálat egy 24 hetes, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat volt. Összesen 504, 12 éves és idősebb (átlagos életkor 26,3 év), a *CFTR* génen az *F508del* mutáció homozigóta formáját hordozó beteget randomizáltak (1:1 arányú randomizáció: 248 beteget ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi, 256 beteget placebo alkalmazására randomizáltak). A betegeknél a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat (ppFEV₁) 40% és 90% között volt a szűrőskor. A vizsgálat megkezdésekor az átlagos ppFEV₁ 60,0% (tartomány: 27,8%-96,2%) volt.

A 2. vizsgálat egy randomizált, kettős-vak, placebo -kontrollos, kétszakaszos, 3 kezelést alkalmazó, 8 hetes keresztezéssel vizsgálat volt. Összesen 224, 12 éves és idősebb (átlagos életkor: 34,8 év), az *F508del* mutáció heterozigóta formáját, valamint egy másik, reziduális CFTR aktivitással járó mutációt hordozó beteget randomizáltak olyan kezelési szekvenciákra, amelyek ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-ből, ivakaftorból és placebóból álltak. A betegeknél a ppFEV₁ 40% és 90% között volt a szűrőskor. A vizsgálat megkezdésekor az átlagos ppFEV₁ 62,3% (tartomány: 34,6-93,5%) volt.

Az 1. és 2. vizsgálat betegek folytatták a szokásos ellátás keretében alkalmazott CF-terápiájukat (például hörgőtágítók, inhalációs antibiotikumok, dornáz-alfa és hipertóniás sóoldat), és lehetőségük volt átkerülni egy 96 hetes, nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatba (3. vizsgálat). A betegek genotípusukat tekintve igazoltan hordoztak egy, a vizsgálati tervben előírt *CFTR* mutációt, valamint CF igazolt diagnózisa állt fent.

Mindkét vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a körelőzményében a pulmonalis státusz gyorsabb hanyatlását előidéző mikroorganizmusokkal (például *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vagy *Mycobacterium abscessus*) történt kolonizáció szerepelt, illetve akiknél a szűrőskor elvégzett májfunkciós vizsgálatok közül két vagy több kóros volt (a normálérték felső határának [upper limit of normal, ULN] 3-szorosát elérő vagy meghaladó ALT-, AST-, AP- vagy GGT-szint vagy az ULN 2-szeresét elérő vagy meghaladó összbilirubinszint), vagy ha az AST- vagy ALT-szint elérte vagy meghaladta az ULN 5-szörösét.

A CFTR génen a F508del mutáció homozigóta formáját hordozó, CF-ban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat (1. vizsgálat)

Az 1. vizsgálatban az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelés a ppFEV₁-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (5. táblázat). Az elsődleges végpont, vagyis a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetétől a 24. hétig bekövetkezett átlagos abszolút változás (95%-os CI) tekintetében (az ivakaftorral kombinációban alkalmazott) Symkevi- és a placebo-kezelés közötti különbség 4,0 százalékpont volt (95%-os CI: 3,1, 4,8; $P < 0,0001$). A ppFEV₁-értékben az átlagos javulást a 15. napon végzett első értékelés alkalmával figyelték meg, és a 24 hetes kezelési szakasz során mindvégig fennmaradt. A ppFEV₁ javulását az életkortól, nemtől, kiindulási ppFEV₁-értéktől, a *Pseudomonas*-szal való kolonizációtól, a CF szokásos kezelését jelentő gyógyszerek egyidejű alkalmazásától, valamint a földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték. Az elsődleges és fő másodlagos végpontok eredményeit illetően lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (1. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo N = 256	Symkevi ivakaftorral kombinációban N = 248
Elsődleges			
ppFEV ₁ Kiindulási érték A vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hét végéig bekövetkezett átlagos abszolút változás (százalékpont)**	n/N Átlag (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Kezelések közötti különbség LS átlag (95%-os CI) <i>P</i> -érték	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> <0,0001*	
Fő másodlagos			
ppFEV ₁ Kiindulási érték A vizsgálat kezdetéhez képest a 24. hét végéig bekövetkezett relatív változás (%)**	n/N Átlag (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Kezelések közötti különbség LS átlag (95%-os CI) <i>P</i> -érték	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> <0,0001*	
Pulmonalis exacerbációk A pulmonalis exacerbációk száma a vizsgálat kezdetétől a 24. hét végéig	Az érintett vizsgálati alanyok száma (n)/N Az események száma (becsült eseménygyakoriság évente [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Incidencia arányszám hányados (rate ratio, RR) (95%-os CI) <i>P</i> -érték	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
BMI Kiindulási érték A kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút változás a 24. héten értékelve (kg/m ²)**	n/N Átlag (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Kezelések közötti különbség LS átlag (95%-os CI) <i>P</i> -érték	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127 [#]	
CFQ-R légzőrendszeri domén Kiindulási érték A vizsgálat kezdetétől a 24. hét végéig bekövetkezett abszolút változás (pont)**	n/N Átlag (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Kezelések közötti különbség LS átlag (95%-os CI) <i>P</i> -érték	5,1 (3,2; 7,0) névleges <i>P</i> <0,0001 [±]	

5. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (1. vizsgálat)			
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo N = 256	Symkevi ivakaftorral kombinációban N = 248
<p>ppFEV₁: a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; SD: szórás (standard deviáció); LS átlag: legkisebb négyzetek átlaga; CI: konfidencia-intervallum; BMI: testtömegindex; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).</p> <p>**Az ismételt méréseknél alkalmazott kevert hatás modell, ahol a kezelés, a vizit, a kezelés-vizit interakció, a nem, a szűrés kori korcsoport (<18, >=18 év); a kiindulási érték és a kiindulási érték-vizit interakció a fix hatás.</p> <p>*A hierarchikus statisztikai próbák során igazolt statisztikai szignifikanciát jelzi.</p> <p>†Az évenkénti eseménygyakoriságot 48 hétből számították egy évre.</p> <p>#A statisztikai szignifikancia hiányát jelző P-érték.</p> <p>±A hierarchikus statisztikai próbák alapján megállapított névleges P-érték.</p>			

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelés a hospitalizációt vagy iv. antibiotikum-kezelést igénylő súlyos pulmonalis exacerbációk alacsonyabb éves eseménygyakoriságával járt (0,29) placebo alkalmazásához képest (0,54). A placebohoz viszonyított relatív kockázat 0,53 (95%-os CI: 0,34; 0,82; névleges $P=0,0042$). Az iv. antibiotikum-terápiát igénylő pulmonalis exacerbációk előfordulása alacsonyabb volt a kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (RR: 0,53 [95%-os CI: 0,34, 0,82]; névleges $P=0,0042$). A hospitalizációt igénylő pulmonalis exacerbációk előfordulása hasonló volt a két kezelési csoportban (RR: 0,78 [95%-os CI: 0,44, 1,36]; $P=0,3801$).

A BMI mindkét kezelési csoportban nőtt (ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). A BMI-ben a kiindulási értékhez képest a 24. hétre bekövetkezett átlagos változás tekintetében a kezeléseket közötti 0,06 kg/m²-es különbség (95% CI: -0,08; 0,19) nem volt statisztikailag szignifikáns ($P=0,4127$).

Azoknak a vizsgálati alanyoknak a százalékos aránya, akiknél a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszámában (a CF-ban szenvedő betegeknél lényeges légzőrendszeri tüneteket, köztük a köhögést, a köpettermelődést és a nehézlégzést mérő skála) legalább 4 pontos növekedés volt tapasztalható a vizsgálat kezdetéhez képest (a klinikailag már jelentős minimális különbség), 51,1% volt a Symkevi, és 35,7% volt a placebo esetén a 24. héten.

CF-ban szenvedő, a F508del mutáció heterozigóta formáját, valamint egy második, reziduális CFTR aktivitással járó mutációt hordozó betegeknél végzett vizsgálat (2. vizsgálat)

A 2. vizsgálatba bevont 244 betegnél a következő, reziduális CFTR aktivitással járó, megadott mutációk fordultak elő: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G és 3849+10kbC→T*.

Az 2. vizsgálatban az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelés a ppFEV₁-érték statisztikailag szignifikáns javulását eredményezte (6. táblázat). Az elsődleges végpont, vagyis a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetétől a 4. és 8. heti mérések átlagáig bekövetkezett átlagos abszolút változás tekintetében az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi- és a placebo-kezelésben részesülő betegek közötti különbség 6,8 százalékpont volt (95%-os CI: 5,7; 7,8; $P<0,0001$). Az önmagában alkalmazott ivakaftorral és a placeboval kezelt betegek között 4,7 százalékpont (95%-os CI: 3,7; 5,8; $P<0,0001$), az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-vel és az önmagában alkalmazott ivakaftorral kezelt betegek között pedig 2,1 százalékpont (95%-os CI: 1,2; 2,9) volt a kezelésből eredő különbség. A ppFEV₁-értékben az átlagos javulást a 15. napon végzett első értékelés alkalmával figyelték meg, és a 8 hetes kezelési szakasz során mindvégig fennmaradt (lásd 2. ábra). A ppFEV₁ javulását az életkortól, a betegség súlyosságától, a nemtől, a mutáció típusától, a *Pseudomonas*-szal való kolonizációtól, a CF szokásos kezelését jelentő gyógyszerek

egyidejű alkalmazásától, valamint a földrajzi régiótól függetlenül megfigyelték. Az elsődleges és fő másodlagos végpontok eredményeit illetően lásd a 6. táblázatot.

6. táblázat: Elsődleges és fő másodlagos hatásossági elemzések, teljes elemzési adatkészlet (2. vizsgálat)				
Elemzés	Statisztikai paraméter	Placebo N=161	Ivakaftor N=156	Symkevi ivakaftorral kombinációban N=161
ppFEV ₁ Kiindulási érték	n/N Átlag (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os 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)
	Kezelési különbség placebohoz képest LS átlag (95%-os CI) P-érték	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) P<0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) P<0,0001*
	Kezelési különbség IVA-hoz képest, LS átlag (95%-os CI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
CFQ-R légzőrendszeri domén pontszáma Kiindulási érték	n/N Átlag (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Csoporton belüli változás LS átlag (95%-os 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)
	Kezelési különbség placebohoz képest, LS átlag (95%-os CI) P-érték	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) P<0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) P<0,0001*
	Kezelési különbség IVA-hoz képest, LS átlag (95%-os CI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV ₁ : a várt érték százalékában kifejezett, egy másodperc alatti erőltetett kilégzési térfogat; SD: szórás (standard deviáció); LS átlag: legkisebb négyzetek átlaga; CI: konfidencia-intervallum; NA: nem alkalmazható; CFQ-R: átdolgozott cysticus fibrosis kérdőív (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised). ** Lineáris kevert hatás modell, ahol a kezelés, az időszak és a vizsgálat kezdetén fennálló ppFEV ₁ a fix hatás és a vizsgálati alany a random hatás. *A hierarchikus statisztikai próbák során igazolt statisztikai szignifikanciát jelzi.				

A súlyos pulmonalis dysfunctióban (ppFEV₁ <40) szenvedő betegek alcsoportjának elemzése

Az 1. és 2. vizsgálatban összesen 39 olyan beteg vett részt, akit ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-vel kezeltek, és 40 alatt volt a ppFEV₁-értékük. A vizsgálat kezdetén 40 alatti ppFEV₁-értékkel rendelkező betegek közül 23 beteg kapott Symkevi-t és 24 beteg placebót az 1. vizsgálatban. A Symkevi-vel és a placebóval kezelt betegek között az átlagos kezelési különbség a ppFEV₁-értékben a 24. hét végéig bekövetkezett abszolút változás tekintetében 3,5 százalékpont volt (95%-os CI: 1,0; 6,1). A vizsgálat kezdetén 40 alatti ppFEV₁-értékkel rendelkező betegek közül 16 beteg kapott Symkevi-t, 13 beteg ivakaftort és 15 beteg placebót a 2. vizsgálatban. A Symkevi-vel és a placebóval kezelt betegek között a ppFEV₁-értékben a 4. heti és a 8. heti mérések átlagáig bekövetkezett abszolút változás tekintetében az átlagos kezelési különbség 4,4 százalékpont volt (95%-os CI: 1,1; 7,8). Az ivakaftorral és a placebóval kezelt betegek között az átlagos kezelési különbség 4,4 százalékpont volt (95%-os CI: 0,9; 7,9).

Hosszú távú biztonságossági és hatásossági, gyógyszer váltással végzett („rollover”) vizsgálat (3. vizsgálat)

Az ivakaftorral kombinációban alkalmazott hosszú távú Symkevi-kezelés biztonságosságának és hatásosságának értékelésére jelenleg végeznek egy folyamatban lévő, III. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, gyógyszer váltással végzett („rollover”), 96 hetes vizsgálatot az 1. vizsgálat betegeivel (n = 459) és a 2. vizsgálat betegeivel (n = 226). Időközi elemzést végeztek az 1. vizsgálatból származó betegeknél a 24. héttel, a 2. vizsgálatból származó betegeknél pedig a 16. héttel bezárólag. Mivel a hatásosság a 3. vizsgálat egyik másodlagos célkitűzése volt, a multiplicitásra nem végeztek korrekciót.

Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálatban és a 2. vizsgálatban egyaránt placebót kaptak, a ppFEV₁-érték javulását tapasztalták, amikor 3. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-kezelést kaptak [1. vizsgálat: csoporton belüli változás = 4,2 (0,5) százalékpont, 2. vizsgálat: csoporton belüli változás = 4,9 (0,6) százalékpont]. A javulás az 1. vizsgálatból és a 2. vizsgálatból származó betegeknél egyaránt fennmaradt. Azoknál a betegeknél, akik az 1. és a 2. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t kaptak és folytatták a kezelést, tartós javulás következett be a ppFEV₁-értékben, amely az 1. vizsgálat esetén a 48. hétig (a 3. vizsgálat 24. hete), a 2. vizsgálat esetén pedig a 24. hétig (a 3. vizsgálat 16. hete) tartóan fennmaradt.

Hasonló trendeket figyeltek meg a CFQ-R légzőrendszeri doménjének pontszáma, a pulmonalis exacerbációk előfordulási gyakorisága, valamint a BMI tekintetében.

Gyermekek és serdülők

12 éves és idősebb serdülők

A serdülőket a felnőttekkel együtt vonták be a klinikai vizsgálatokba.

A CFTR génen a F508del mutáció homozigóta formáját hordozó, CF-ban szenvedő serdülők

Az 1. vizsgálatban a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (SE) 3,5 (0,6) százalékpont volt az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-csoportban, és -0,4 (0,6) százalékpont a placebo-csoportban. Azoknál a betegeknél, akik az 1. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t kaptak és folytatták a kezelést, a ppFEV₁-értékben bekövetkező tartós javulást mutattak, amely 48. héten át fennmaradt [csoporton belüli változás = -0,8 (0,8) százalékpont a 3. vizsgálat kezdetéhez képest]. Azok a betegek, akiket korábban placebóval kezeltek, és a 3. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t kaptak, 5,3 (0,7) százalékpontos növekedést mutattak.

Az 1. vizsgálatban a BMI z-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (SE) -0,01(0,05) kg/m² volt az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-csoportban, és 0,00 (0,05) kg/m² a placebo-csoportban. A 3. vizsgálatban a BMI z-értékben bekövetkezett változás az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-csoportban fennmaradt, a korábban placebóval kezelt betegeknél pedig 0,10 (0,05) kg/m²-es növekedés volt tapasztalható.

CF-ban szenvedő, a F508del mutáció heterozigóta formáját, valamint egy második, reziduális CFTR aktivitással járó mutációt hordozó serdülő betegek

A 2. vizsgálatban a ppFEV₁-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (SE) 11,7 (1,2) százalékpont volt az ivakaftorral kombinációban alkalmazott Symkevi-csoportban, 7,6 (1,2) százalékpont volt az ivakaftor-csoportban, és -0,4 (1,2) százalékpont volt a placebo-csoportban. Azoknál a betegeknél, akik az 2. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t kaptak és folytatták a kezelést, a ppFEV₁-értékben bekövetkező tartós javulást mutattak, amely 24 héten át fennmaradt [csoporton belüli változás = 0,7 (1,5) százalékpont a 3. vizsgálat kezdetéhez képest]. Azok a betegek, akiket korábban ivakaftorral, illetve placebóval kezeltek, és a 3. vizsgálatban ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-t kaptak, sorrendben 1,6 (1,6) százalékpontos, illetve 7,2 (1,2) százalékpontos növekedést mutattak.

A 2. vizsgálatban a BMI z-értékben a vizsgálat kezdetéhez képest bekövetkezett átlagos abszolút változás (SE) 0,24 (0,07) kg/m² volt az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-csoportban, 0,20 (0,07) kg/m² az ivakaftor-csoportban és 0,04 (0,07) kg/m² a placebo-csoportban. A 3. vizsgálatban a

BMI z-értékben az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-csoportban bekövetkezett változás fennmaradt.

12 évesnél fiatalabb gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetén halasztást engedélyez az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően cysticus fibrosisban az engedélyezett indikációban, a gyermekgyógyászati vizsgálati tervben (Paediatric Investigation Plan -PIP) foglaltaknak megfelelően. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikája egészséges felnőtt önkénteseknél és CF-ban szenvedő betegeknekél hasonló. CF-ban szenvedő betegeknekél a tezakaftor napi egyszeri, illetve az ivakaftor napi kétszeri adagolása után a tezakaftor a kezelés megkezdése utáni 8 napon, az ivakaftor pedig 3-5 napon belül érte el a dinamikus egyensúlyi állapotot. Dinamikus egyensúlyi állapotban az akkumulációs arány a tezakaftor esetében körülbelül 2,3, az ivakaftor esetében pedig 3,0. A tezakaftor (önmagában vagy ivakaftorral kombinációban) expozíciója naponta egyszer 10 mg-ról 300 mg-ig emelkedő dózisok mellett megközelítőleg dózisarányosan nő. A 7. táblázat mutatja be a tezakaftor és az ivakaftor főbb farmakokinetikai paramétereit dinamikus egyensúlyi állapotban.

7. táblázat: A tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikai paramétereinek átlagértékei (SD) dinamikus egyensúlyi állapotban, CF-ban szenvedő betegeknekél				
	Gyógyszer	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} vagy AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
100 mg tezakaftor naponta egyszer/150 mg ivakaftor 12 óránként	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} a tezakaftor esetében és AUC _{0-12h} az ivakaftor esetében				

Felszívódás

Egészséges egyéneknekél egyszeri adag étkezés utáni bevitelét követően a tezakaftor felszívódása során körülbelül 4 óra medián időtartam (tartomány: 2-6 óra) elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (t_{max}). Az ivakaftor medián t_{max}-értéke étkezés utáni állapotban körülbelül 6 óra (tartomány: 3-10 óra) volt. Zsírtartalmú étellel együtt adva a tezakaftor AUC-értéke nem változott az éhgyomorra történt alkalmazáshoz képest. Tezakaftorral kombinációban alkalmazva az ivakaftor AUC-értéke körülbelül 3-szorosára emelkedett, amikor zsírtartalmú étellel együtt adták be, a Symkevi-t, és az ivakaftort ezért zsírtartalmú étellel együtt kell alkalmazni.

Eloszlás

A tezakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként albuminhoz. Az ivakaftor körülbelül 99%-a plazmafehérjékhez kötött, főként alfa-1-savanyú glikoproteinhez és albuminhoz. CF-ban szenvedő betegeknekél 12 óránként 150 mg ivakaftorral együtt naponta egyszer 100 mg tezakaftor orálisan, étkezés utáni állapotban történő alkalmazását követően az átlagos (±SD) látszólagos eloszlási térfogat a tezakaftor esetében 271 (157) l, az ivakaftor esetében pedig 206 (82,9) l volt. Sem a tezakaftor, sem az ivakaftor nem mutat eloszlási preferenciát a humán vörösvértestekbe.

Biotranszformáció

A tezakaftor emberben nagy mértékben metabolizálódik. *In vitro* adatok arra utalnak, hogy a tezakaftort főként a CYP3A4 és CYP3A5 metabolizálja. Egészséges férfi vizsgálati alanyoknál ¹⁴C-tezakaftor 100 mg-os egyszeri dózisának szájon át történt alkalmazása után emberben az M1-TEZ, M2-TEZ és M5-TEZ volt a tezakaftor három fő keringő metabolitja, amelyek az össz-radioaktivitáshoz rendre 15%-ban, 31%-ban, illetve 33%-ban járultak hozzá. Dinamikus egyensúlyi állapotban az M1-TEZ-, M2-TEZ- és M5-TEZ-expozíció mindegyik metabolit esetében körülbelül 1,5-szer magasabb, mint a tezakaftor esetében. Az M1-TEZ hatékonysága a tezakaftoréhoz hasonló, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M2-TEZ farmakológiailag sokkal kevésbé aktív,

mint a tezakaftor vagy az M1-TEZ, az M5-TEZ pedig nem tekinthető farmakológiailag aktívnak. Egy másik keringő minor metabolit, az M3-TEZ, a tezakaftor közvetlen glükuronidációja útján képződik.

Az ivakaftor szintén nagymértékben metabolizálódik emberben. *In vitro* és *in vivo* adatok azt mutatják, hogy az ivakaftort elsősorban a CYP3A és a CYP3A5 metabolizálja. Emberben az ivakaftor két fő metabolitja az M1-IVA és az M6-IVA. Az M1-IVA az ivakaftor potenciáljának körülbelül egyhatodával rendelkezik, és farmakológiailag aktívnak tekinthető. Az M6-IVA nem tekinthető farmakológiailag aktívnak.

A CYP3A4*22 variánst hordozó betegeknél a CYP3A4 potenciálisan csökkent aktivitásának hatása a tezakaftor- és ivakaftor-expozíciókra nem ismert.

Elimináció

CF-ban szenvedő betegeknél naponta egyszer 100 mg tezakaftor szájon át, 12 óránként 150 mg ivakaftorral együtt, étkezés utáni állapotban történt alkalmazását követően az átlagos (\pm SD) látszólagos clearance-érték a tezakaftor esetében 1,31 (0,41) l/h, míg az ivakaftor esetében 15,7 (6,38) l/h volt. CF-os betegeknél az ivakaftorral kombinációban adott tezakaftor dinamikus egyensúlyi állapotú adagolása után az átlagos (SD) terminális felezési idő körülbelül 156 (52,7) volt a tezakaftor, és 9,3 (1,7) az ivakaftor esetében. Az M1-TEZ, az M2-TEZ és az M5-TEZ átlagos (SD) eliminációs felezési ideje az alapvegyületéhez hasonló volt. Az átlagos (SD) eliminációs felezési idő 11,3 (2,12) óra volt az M1-IVA és 14,4 (6,14) óra az M6-IVA esetében.

¹⁴C-tezakaftor orális beadását követően az adag túlnyomórészt (72%) a széklettel ürült (változatlan formában vagy M2-TEZ metabolit formájában), és körülbelül 14%-át lehetett visszanyerni a vizeletből (főként M2-TEZ metabolit formájában), így az adag beadása utáni 21. napig az átlagosan visszanyert össz mennyiség 86% volt. A beadott adag kevesebb mint 1%-a választódott ki a vizeletbe változatlan tezakaftor vegyület formájában, ami azt mutatja, hogy emberben nem a vesén keresztül történő kiválasztódás jelenti a tezakaftor eliminációjának fő útját.

Önmagában történő orális alkalmazása után az ivakaftor nagyrészt (87,8%) a széklettel ürül, metabolikus átalakulást követően. Az ivakaftor változatlan gyógyszervegyület formájában, vizelettel történő ürülése elhanyagolható.

Májkárosodás

Tezakaftor és ivakaftor ismételt adagjainak 10 napos alkalmazását követően a közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh „B” stádium, 7-9-es pontszám) szenvedő egyéneknél a tezakaftor AUC-értékében körülbelül 36%-os, C_{max} -értékében pedig 10%-os növekedést, míg az ivakaftor AUC-értékében 50%-os növekedést tapasztaltak az azonos demográfiai jellemzőkkel rendelkező egyének értékeihez képest. Ezen eredmények alapján közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél a Symkevi adagolási rendjének módosítása javasolt (lásd a 2. táblázatot a 4.2 pontban).

A súlyos májkárosodás (Child-Pugh „C” stádium, 10-15-ös pontszám) hatását a tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikájára nem vizsgálták. Az expozíció fokozódásának nagyságrendje ezeknél a betegeknél nem ismert, de várhatóan nagyobb mértékű, mint amit közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél megfigyeltek. A Symkevi alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ezért nem ajánlott, kivéve, ha az előnyök felülmúlják a kockázatokat (lásd a 2. táblázatot a 4.2 pontban).

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

Vesekárosodás

Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi alkalmazását közepes fokú vagy súlyos (kreatinin-clearance \leq 30 ml/perc) vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, amelyben a tezakaftor önmagában történő alkalmazását értékelték, a tezakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (a teljes radioaktivitásnak mindössze 13,7%-át nyerték vissza a vizeletből, ebből 0,79%-ot tett ki a változatlan gyógyszervegyület).

Egy humán farmakokinetikai vizsgálatban, amelyben az ivakaftor önmagában történő alkalmazását értékelték, az ivakaftor és metabolitjai minimális mértékben ürültek a vizelettel (a teljes radioaktivitásnak mindössze 6,6%-át nyerték vissza a vizeletből).

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben a II/III. fázisú vizsgálatokban tezakaftorral vagy ivakaftorral kombinációban adott tezakaftorral kezelt 147 betegről származó adatok azt mutatták, hogy az enyhe vesekárosodás (a *Modification of Diet in Renal Disease* [az étrend módosítása vesebetegségben, MDRD] módszerrel becsült glomerularis filtrációs ráta $60 \leq 89$ ml/perc/1,73 m²) nem befolyásolta jelentős mértékben a tezakaftor clearance-ét. Enyhe és közepes fokú vesekárosodás esetén nem szükséges a dózis módosítása. Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél történő alkalmazása során óvatosság ajánlott.

Nem

A tezakaftor és az ivakaftor farmakokinetikai paraméterei férfiaknál és nőknél hasonlóak.

Rassz

Nagyon korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adatok azt jelzik, hogy a fehér bőrű (n = 652) és a nem fehér bőrű (n = 8) betegeknél a tezakaftor-expozíció hasonló. Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján a fehér bőrű (n = 379) és a nem fehér bőrű (n = 29) betegeknél a rassznak nem volt klinikailag számottevő hatása az ivakaftor farmakokinetikájára.

Idősek

Az ivakaftorral kombinációban adott Symkevi-vel végzett klinikai vizsgálatokba nem vontak be 75 évesnél idősebb betegeket. Idős betegeknél (65-72 év) az ivakaftorral kombinációban adott tezakaftor farmakokinetikai paraméterei hasonlóak a fiatalabb felnőtteknél tapasztaltakhoz.

Gyermekek és serdülők

Amint a 8. táblázatban látható, kombinációban történő alkalmazás esetén a tezakaftor és az ivakaftor serdülőknél (12-17 év) tapasztalt farmakokinetikai paraméterei a felnőttekéhez hasonlóak. A tezakaftor/ivakaftor farmakokinetikáját 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem vizsgálták.

8. táblázat Átlagos (SD) tezakaftor- és ivakaftor expozíció korcsoportonként			
Korcsoport	Adag	Tezakaftor átlagos (SD) AUC_{τ,ss} (µg·h/ml)	Ivakaftor átlagos (SD) AUC_{τ,ss} (µg·h/ml)
Serdülők	100 mg TEZ naponta egyszer/150 mg IVA 12 óránként	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Felnőttek	100 mg TEZ naponta egyszer/150 mg IVA 12 óránként	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Tezakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Vemhes patkányoknál a tezakaftor placentán történő átjutását figyelték meg.

Ivakaftor

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Az ivakaftor alkalmazása az ondóhólyag tömegének kismértékű csökkenésével, valamint ivakaftorral kezelt hímekkel párosított nőstényeknél az összesített fertilitási index és a vemhességek számának csökkenésével járt, emellett ivakaftorral kezelt nőstényeknél jelentős csökkenést idézett elő a corpus

luteumok és az implantációs helyek számában, melynek következtében csökkent az egy alomból született utódok átlagos száma, valamint az egy alomból született életképes embriók átlagos száma. A termékenységgel kapcsolatosan észlelt eltérések esetében az a koncentráció, amely mellett nem figyeltek meg ártalmas hatásokat (no observed adverse effect level, NOAEL), a tezaftor/ivakftor kombináció ajánlott maximális humán adagjának (maximum recommended human dose, MRHD) alkalmazása mellett felnőtt emberben az ivakftor és metabolitjai tekintetében létrejövő szisztémás expozíció kb. 5-szörösének megfelelő expozíciós szintet eredményez.

A pre- és posztnatális vizsgálatban az ivakftor napi 200 mg/ttkg-os adagban alkalmazva csökkenést idézett elő a túlélésben, valamint a laktációs mutatókban, továbbá a kölykök testtömegének csökkenését okozta. Az utódok életképessége és növekedése tekintetében a NOAEL a tezaftor/ivakftor kombináció MRHD-jának alkalmazása mellett az ivakftor és metabolitjai esetében felnőtt emberben létrejövő szisztémás expozíció kb. 4-szörösének megfelelő expozíciós szintet eredményez. Vemhes patkányoknál és nyulaknál az ivakftor placentán történő átjutását figyelték meg.

Cataracta előfordulását figyelték meg olyan fiatal patkányoknál, amelyeknél a 7. posztnatális naptól a 35. posztnatális napig alkalmaztak olyan dózisokat, amelyek a tezaftor/ivakftor kombináció alkalmazása mellett az ivakftor és metabolitjai szisztémás expozíciója alapján az MRHD 0,25-szörösének megfelelő ivakftor expozíciós szinteket eredményeznek. Nem figyelték meg a jelenséget a 7. és 17. gesztációs nap között ivakftorral kezelt anyaállatoktól származó patkánymagzatoknál, a 20. posztnatális napig tej fogyasztása útján ivakftor-expozíciót elszenvedő patkánykölykök esetében, 7 hetes patkányoknál, valamint ivakftorral kezelt 3,5-5 hónapos kutyakölyköknél. Ezen megfigyelések potenciális jelentősége az emberre nézve nem ismert.

Tezaftor/ivakftor

A kombináció alkalmazásával végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok – melyek során tezaftort és ivakftort adtak együtt az additív és/vagy szinergista toxicitás lehetőségének vizsgálata céljából – eredményei nem jeleztek váratlan toxicitást vagy kölcsönhatást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Hipromellóz-acetát-szukcinát
Nátrium-laurilszulfát (E487)
Hipromellóz (E464)
Mikrokristályos cellulóz (E460(i))
Kroszkármellóz-nátrium (E468)
Magnézium-sztearát (E470b)

A tabletták filmbevonata

Hipromellóz (E464)
Hidroxipropil-cellulóz (E463)
Titán-dioxid (E171)
Talkum (E553b)
Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PCTFE (poliklór-trifluor-etilén)/PVC (polivinil-klorid) anyagból készült buborékcsomagolás papír hátlappal ellátott alumínium fedőfóliával.

28 db tablettából álló kiszerelés (4 db, egyenként 7 tablettát tartalmazó kártya formájú buborékcsomagolás).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1306/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. október 31.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Nagy-Britannia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symkevi 100 mg/150 mg filmtabletta
tezacaftorum/ivacaftorum

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg tezakaftort és 150 mg ivakaftort tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

A tablettákat zsírtartalmú étellel együtt vegye be.

Nyissa fel
A lezárásához csúsztassa be alul a fület

A Symkevi szedése a hét bármely napján megkezdhető.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1306/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KÁRTYA FORMÁJÚ BUBORÉKCSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Symkevi 100 mg/150 mg filmtabletta
tezacaftorum/ivacaftorum

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

100 mg tezakaftort és 150 mg ivakaftort tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

7 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

A tablettákat zsírtartalmú étellel együtt vegye be.

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A Symkevi szedése a hét bármely napján megkezdhető.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1306/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Symkevi 100 mg/150 mg tableta
tezacaftorum/ivacaftorum

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Vertex

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Symkevi 100 mg/150 mg filmdoboz tezakaftor (tezacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

- ▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdheti szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Symkevi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Symkevi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Symkevi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Symkevi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Symkevi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Symkevi két hatóanyagot tartalmaz, tezakaftort és ivakaftort. A gyógyszer segíti a tüdő sejtjeinek működését cisztikus fibrózisban (CF) szenvedő, bizonyos betegeknél. A CF örökletes betegség, amelyben a tüdőt és az emésztőrendszert sűrű, tapadós nyák tömítheti el.

A Symkevi a CFTR (*cisztikus fibrózis transzmembrán konduktancia regulátor*) nevű fehérjén hat, amely CF-ban szenvedő bizonyos egyéneknél (akik a CFTR-géneken mutációt hordoznak) sérült. Az ivakaftor hatására jobban működik a fehérje, míg a tezakaftor növeli a fehérje mennyiségét a sejtfelszínen. A Symkevi-t általában egy másik gyógyszerrel, ivakaftorral együtt kell szedni.

Az ivakaftorral együtt szedendő Symkevi olyan 12 éves és idősebb, CF-ban szenvedő betegek hosszú távú kezelésére alkalmazható, akik a CFTR fehérje csökkent mennyiségét és/vagy működését előidéző bizonyos genetikai mutációkat hordoznak.

Az ivakaftorral együtt szedett Symkevi a tüdő működésének javításával segíti a légzést. Azt is észlelheti, hogy az eddigiekhez képest kevesebbszer lesz beteg, és/vagy könnyebben gyarapszik a testsúlya.

2. Tudnivalók a Symkevi szedése előtt

Ne szedje a Symkevi-t:

- **ha allergiás** a tezakaftorra, az ivakaftorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ez igaz Önre, és ne kezdje meg a tabletták szedését.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha májbetegsége van**, vagy volt korábban. Lehetséges, hogy kezelőorvosának módosítania kell az Ön adagját.
- Kezelőorvosa a Symkevi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt végeztetni fog néhány **vérvizsgálatot az Ön májműködésének ellenőrzése céljából**, különösen, ha korábban magas májenzimsszintek fordultak elő vérvizsgálati leletében. CF-ban szenvedő, Symkevi-vel kezelt betegeknél emelkedett májenzimsszinteket észleltek a vérben.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben bármilyen, májbetegségre utaló tünetet észlel. Ezek a 4. pontban vannak felsorolva.

- **Kezelőorvosa szemészeti vizsgálatokat** végeztethet a Symkevi-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt. A látást nem befolyásoló szemlencsehomály (szürkehályog) jelentkezett a kezelésben részesülő néhány gyermeknél és serdülőnél.
- **Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vesebetegsége van**, vagy volt korábban.
- A kezelés megkezdése előtt **tájékoztassa kezelőorvosát**, ha Ön **szervtranszplantáción** esett át.

12 évesnél fiatalabb gyermekek

A Symkevi 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem alkalmazható. Nem ismert, hogy a Symkevi 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében biztonságos és hatásos-e.

Egyéb gyógyszerek és a Symkevi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Symkevi hatását, vagy fokozhatják a mellékhatások előfordulásának valószínűségét. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az alábbiakban felsorolt gyógyszerek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa módosíthatja valamelyik gyógyszerének adagját, ha ezek bármelyikét szedi.

- **Gombaellenes gyógyszerek** (gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ketokonazol, az itrakonazol, a pozakonazol, a vorikonazol és a flukonazol.
- **Antibiotikumok** (bakteriális fertőzések kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a telitromicin, a klaritromicin, az eritromicin, a rifampicin és a rifabutin.
- **Antikonvulzív gyógyszerek** (epilepszia és epilepsziás görcsrohamok kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a fenobarbitál, a karbamazepin és a fenitoin.
- **Gyógynövénykészítmények**. Ezek közé tartozik a lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*).
- **Immunszuppresszív szerek** (szervtranszplantáció után alkalmazzák). Ezek közé tartozik a ciklosporin, az everolimusz és a szirolimusz.
- **Szívglükozidok** (bizonyos szívbetegségek kezelésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a digoxin.
- **Véralvadásgátlók** (vérrögképződés megelőzésére alkalmazzák). Ezek közé tartozik a warfarin.
- **Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek**. Ezek közé tartozik a glimepirid és a glipizid.

A Symkevi egyidejű bevétele étellel és itallal

A kezelés alatt kerülje a grépfrút vagy sevillai narancs (keserű narancs) tartalmú élelmiszereket és italokat, mert ezek fokozhatják a Symkevi mellékhatásait azáltal, hogy megnövelik a szervezetben található Symkevi mennyiségét.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- **Terhesség:** Terhesség alatt ennek a gyógyszernek az alkalmazását lehetőség szerint jobb mellőzni. Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy mi a legjobb az Ön és gyermeke számára.
- **Szoptatás:** Nem ismert, hogy a tezakافتor vagy az ivakaftor kiválasztódik-e az anyatejbe. Kezelőorvosa mérlegelni fogja a szoptatás előnyét a gyermekére nézve, valamint a terápia előnyét Önre nézve, hogy segítsen Önnek eldönteni, hogy a szoptatást vagy a kezelést hagyja-e abba.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ivakaftorral együtt alkalmazott Symkevi szédülést okozhat. Ha szédülést tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kerékpározzon, és ne kezeljen gépeket, amíg a tünetei el nem múlnak.

Fontos információk a Symkevi egyes összetevőiről

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot **tartalmaz** adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Symkevi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja

A Symkevi-t általában ivakaftorral együtt kell szedni.

- **Reggel vegyen be egy sárga színű Symkevi tablettát.** Ezen a „V100” felirat szerepel.
- **Este vegyen be egy 150 mg-os ivakaftor tablettát.**

A tablettákat nagyjából 12 órás különbséggel vegye be.

A Symkevi és az ivakaftor tablettát egyaránt zsírtartalmú étellel együtt vegye be. Például olyan ételek, illetve kisétkezések tartalmazzak zsírt, amelyek vajjal vagy olajjal készültek, illetve amelyek tojást tartalmazzak. Egyéb zsírtartalmú ételek:

- sajt, teljes tej, teljes tejből készült tejtermékek, joghurt, csokoládé;
- húsok, olajos hal;
- avokádó, humusz vagy szója alapú termékek (tofu);
- olajos magvak, zsírt tartalmazó müzliszeletek vagy italok.

A tablettát szájon át kell alkalmazni.

A tablettát egészben nyelje le. A tablettát lenyelés előtt nem szabad szétrágni, porrá törni vagy kettétörni.

Továbbra is az összes egyéb gyógyszerét alkalmaznia kell, kivéve, ha kezelőorvosa az alkalmazás abbahagyására utasítja.

Ha közepesen súlyos vagy súlyos májbetegsége van, előfordulhat, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell a tabletták adagját, mert a mája nem fogja a szokásos ütemben feldolgozni a gyógyszert.

Ha az előírtnál több Symkevi-t vett be

Kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Ha lehetséges, vigye magával a gyógyszert és ezt a tájékoztatót. Előfordulhat, hogy mellékhatásokat tapasztal, köztük az alábbi, 4. pontban felsorolt mellékhatásokat.

Ha elfelejtette bevenni a Symkevi-t

- Ha elfelejtette bevenni akár a reggeli Symkevi tablettát, akár az esti ivakaftor tablettát, és ezt **6 órán belül** észleli ahhoz az előírt időponthoz képest, amikor a tablettát be kellett volna vennie, azonnal vegye be a kihagyott tablettát.
- Ha **több, mint 6 óra** telt el, ne vegye be a kihagyott tablettát. Csak várjon, és a következő tablettát a szokásos időpontban vegye be.
- **Ne** vegyen be 2 tablettát a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Symkevi szedését

Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt arról, hogy mennyi ideig kell alkalmaznia a Symkevi-t. Fontos, hogy a gyógyszert rendszeresen szedje. Ne változtasson az adagoláson, kivéve, ha kezelőorvosa kéri erre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Májbetegségek lehetséges jelei

CF-ban szenvedő betegeknél nagyon gyakran fordulnak elő emelkedett májenzimszintek a vérben. Ez májbetegséget jelezhet:

- fájdalom vagy kellemetlen érzés a felhas jobb oldalán;
- a bőr és a szemfehérje sárgás elszíneződése;
- étvágytalanság;
- hányinger vagy hányás;
- sötét színű vizelet.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezek közül bármelyik tünetet észleli.

Az ivakaftorral együtt alkalmazott Symkevi-kezelés mellett észlelt mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

(10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- fejfájás;
- nátha.

Gyakori mellékhatások

(10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- hányinger;
- orrdugulás (pangó váladék az arcüregekben);
- szédülés.

Az ivakaftor-kezelés mellett észlelt mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások

- felső légúti fertőzések (nátha), a torokfájást és az orrdugulást is beleértve;
- fejfájás;
- szédülés;
- hasi fájdalom;
- hasmenés;
- emelkedett májenzimszintek a vérben;
- kiütés;
- a nyákban található baktériumok típusának megváltozása.

Gyakori mellékhatások

- orrfolyás;
- fülfájás, kellemetlen érzés a fülben;
- fülszűrés;
- vörösség a fül belsejében;
- belsőfül rendellenesség (szédülés vagy forgásérzés);
- pangó váladék az arcüregekben;
- belövellt garat;
- csomó az emlőben.

Nem gyakori mellékhatások

(100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- pangó váladék a fülben;
- emlőgyulladás;
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál;
- az emlőbimbó elváltozásai vagy fájdalma.

Gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt további mellékhatások

A gyermekeknél és serdülőknél előforduló mellékhatások a felnőtteknél megfigyeltékhez hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Symkevi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Symkevi?

- A készítmény hatóanyagai a tezakaftor és az ivakaftor. 100 mg tezakaftort és 150 mg ivakaftort tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: hipromellóz-acetát-szukcinát, nátrium-laurilszulfát (E487), hipromellóz (E464), mikrokristályos cellulóz (E460(i)), kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium-sztearát (E470b).
 - A tabletták filmbevonata: hipromellóz (E464), hidroxipropil-cellulóz (E463), titán-dioxid (E171), talkum (E553b) és sárga vas-oxid (E172).

A Symkevi tartalmára vonatkozó fontos információkat lásd a 2. pont végén.

Milyen a Symkevi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A 100 mg tezakaftort/150 mg ivakaftort tartalmazó Symkevi filmtabletta sárga, ovális alakú tableta, amelynek egyik oldalán a „V100” felirat szerepel, másik oldala sima.

A Symkevi a következő kiszerezésben kapható:

28 db tablettát tartalmazó kiszerezés (4 db, kártya formájú buborékcsomagolás, amelyek mindegyikében 7 db tableta található).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Írország

Tel.: +353 (0)1 761 7299

Gyártó:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Írország

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate

Craigavon

County Armagh

BT63 5UA

Egyesült Királyság

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezeléseikre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.