

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symkevi 100 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tezakaftoro (*tezacaftorum*) ir 150 mg ivakaftoro (*ivacaftorum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Geltona, kapsulės formos tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „V100“, o kita pusė yra lygi (15,9 mm x 8,5 mm matmenų).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Symkevi skirtas kartu su ivakaftoro 150 mg tabletėmis gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems cistine fibroze (CF), kurie yra homozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu arba heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir kuriems yra viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumą reguliuojančio baltymo (*CFTR*) geno mutacijų: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ir 3849+10kbC→T*.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Symkevi turi skirti tik gydytojai, turintys cistinės fibrozės (CF) gydymo patirties. Jei paciento genotipas nėra žinomas, reikia tiksliau ir įteisintu genotipavimo metodu patvirtinti nurodytos mutacijos buvimą atliekant genotipavimo tyrimą.

Dozavimas

Suaugusieji ir 12 metų bei vyresni paaugliai

Vartojimas kartu su ivakaftoro 150 mg tabletėmis

Rekomenduojama dozė yra viena Symkevi (tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg) tabletė ryte ir viena ivakaftoro 150 mg tabletė vakare, vartojamos su maždaug 12 valandų pertrauka kartu su maistu, kuriame yra riebalų (žr. „Vartojimo metodas“).

Praleista dozė

Jeigu praėjo 6 valandos arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi kiek galima greičiau vartoti praleistą dozę ir vartoti kitą dozę pagal pirminį grafiką.

Jeigu praėjo daugiau nei 6 valandos nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, praleistos dozės vartoti negalima. Kitą numatytą dozę galima vartoti įprastu metu.

Negalima vartoti kelių kiekvienos tabletės dozių tuo pačiu metu.

Vartojimas kartu su CYP3A inhibitoriais

Symkevi ir ivakaftoro dozę reikia koreguoti, vartojant kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais.

Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu), dozę reikia koreguoti pagal 1 lentelę (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos, vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais				
	1 diena	2 diena	3 diena	4 diena*
Rytinė dozė				
Tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė	✓	-	✓	-
Ivakaftoro 150 mg tabletė	-	✓	-	✓
Vakarinė dozė				
Ivakaftoro 150 mg tabletė	-	-	-	-
*Toliau vartoti tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg arba ivakaftoro 150 mg tabletes pakaitomis kas antrą dieną.				

Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, telitromicinu ir klaritromicinu), dozę reikia pakoreguoti skiriant vartoti po vieną Symkevi tabletę du kartus per savaitę, su maždaug 3 arba 4 dienų pertrauka. Ivakaftoro vakarinės dozės vartoti negalima (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Symkevi vartojimo kartu su ivakaftoru saugumas, veiksmingumas ir farmakokinetika ištirti nedaugeliui senyvų pacientų. Šiai pacientų populiacijai dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, rekomenduojama skirti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Dozės koregavimas pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, pateikiamas 2 lentelėje. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), Symkevi vartojimo patirties nėra, todėl jo vartoti nerekomenduojama, nebent nauda yra didesnė už riziką. Tokiais atvejais Symkevi reikia vartoti sumažinta doze (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

2 lentelė. Dozavimo rekomendacijos pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas			
	Lengvas (A klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Vidutinio sunkumo (B klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)	Sunkus (C klasės pagal <i>Child-Pugh</i>)
Rytas	Dozės koreguoti nereikia	Viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą	Pradinė dozė: viena tezakaftoro 100 mg / ivakaftoro 150 mg tabletė kartą per parą. Intervalus tarp dozių vartojimo reikia koreguoti atsižvelgiant į klinikinį atsaką ir toleravimą.
Vakaras	Dozės koreguoti nereikia	Ivakaftoro 150 mg dozės nevertoti	Ivakaftoro 150 mg dozės nevertoti

Vaikų populiacija

Symkevi saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 5.1 skyrių).

Vartojimo metodas

Skirta vartoti per burną. Pacientams reikia nurodyti praryti visą tabletę. Prieš ryjant tablečių kramtyti, smulkinti ar laužyti nereikia.

Symkevi ir ivakaftoro tabletes reikia vartoti su maistu, kuriame yra riebalų, pvz., maistu, rekomenduojamu standartinėse mitybos gairėse (žr. 5.2 skyrių).

Gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų arba aitrųjų (Sevilijos) apelsinų (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Symkevi kartu su ivakaftoru negalima skirti pacientams, sergantiems CF, kurie yra heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir turi antrąją *CFTR* mutaciją, nurodytą 4.1 skyriuje.

Poveikis kepenų funkcijos tyrimams

Padidėjęs transaminazių kiekis dažnai nustatytas pacientams, sergantiems CF, taip pat pastebėtas kai kuriems Symkevi kartu su ivakaftoru ir vien ivakaftoru gydytiems pacientams. Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėnesius pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) kiekį. Reikia apsvarstyti dažnesnį pacientų, kuriems anksčiau buvo padidėjęs transaminazių kiekis, stebėjimą. Reikšmingai padidėjus transaminazių kiekiui (pvz., pacientams, kurių ALT arba AST >5 x viršija viršutinę normos ribą (VNR) arba ALT ar AST >3 x VNR ir bilirubino kiekis >2 x VNR), reikia nutraukti vaistinio preparato vartojimą ir atidžiai stebėti laboratorinių tyrimų rezultatus, kol šie rodikliai normalizuosis. Kai normalizuosis padidėjęs transaminazių kiekis, reikia apsvarstyti gydymo tęsimo naudą ir riziką (žr. 4.8 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Symkevi vartoti nerekomenduojama, nebent tikėtina, kad nauda bus didesnė už riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, Symkevi kartu su ivakaftoru rekomenduojama vartoti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientai po organo transplantacijos

Symkevi vartojimas kartu su ivakaftoru CF sergantiems pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, neištirtas. Todėl vartoti pacientams, kuriems buvo atlikta organo transplantacija, nerekomenduojama. Informacija apie sąveiką su ciklosporinu arba takrolimuzu pateikiama 4.5 skyriuje.

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais

CYP3A induktoriai

Kartu vartojami CYP3A induktoriai gali sumažinti tezakaftoro ir ivakaftoro ekspoziciją, dėl to gali sumažėti Symkevi ir ivakaftoro veiksmingumas. Todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A inhibitoriai

Vartojant kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti Symkevi ir ivakaftoro dozę (žr. 4.5 skyrių ir 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Kataraktos

Symkevi kartu su ivakaftoru, taip pat vien ivakaftoru gydytiems pacientams vaikams nustatyti neįgimto akies lęšiuko drumstumo be poveikio regėjimui atvejai. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., kortikosteroidų vartojimas ir spinduliuotės poveikis), negalima atmesti galimos su gydymu susijusios rizikos. Pacientams vaikams, kuriems pradedamas gydymas Symkevi kartu su ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinius ir kontrolinius oftalmologinius tyrimus (žr. 5.3 skyrių).

Natris

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, veikiantys tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetiką

CYP3A induktoriai

Tezakaftoras ir ivakaftoras yra CYP3A substratai (ivakaftoras yra jautrus CYP3A substratas). Kartu vartojant CYP3A induktorių, gali sumažėti Symkevi ir ivakaftoro ekspozicija, todėl gali sumažėti ir jų veiksmingumas. Ivakaftoro vartojant kartu su stipriu CYP3A induktoriumi rifampicinu, ivakaftoro ekspozicija [plotas po kreive (AUC)] reikšmingai sumažėjo 89 %. Tikėtina, kad vartojant kartu su stipriais CYP3A induktoriais, tezakaftoro ekspozicija taip pat gali reikšmingai sumažėti, todėl vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais nerekomenduojama.

Stiprių CYP3A induktorių pavyzdžiai gali būti:

- rifampicinas, rifabutinas, fenobarbitalis, karbamazepinas, fenitoinas ir jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniai preparatai.

CYP3A inhibitoriai

Vartojant stiprų CYP3A inhibitorių itrakonazolą, tezakaftoro ekspozicija (matuojant pagal AUC) padidėjo 4 kartus ir ivakaftoro AUC padidėjo 15,6 karto. Vartojant kartu su stipriais CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti Symkevi dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Stiprių CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas ir vorikonazolas;
- telitromicinas ir klaritromicinas.

Fiziologiškai pagrįstas farmakokinetikos modeliavimas parodė, kad vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriumi flukonazolu, tezakaftoro ekspozicija (AUC) gali padidėti maždaug 2 kartus. Vartojant kartu su flukonazolu, ivakaftoro AUC padidėjo 3 kartus. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais, reikia koreguoti Symkevi ir ivakaftoro dozę (žr. 1 lentelę 4.2 skyriuje).

Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorių pavyzdžiai gali būti:

- flukonazolas;
- eritromicinas.

Vartojant kartu su greipfrutų sultimis, kuriose yra vieno ar daugiau komponentų, vidutiniškai slopinančių CYP3A, gali padidėti ivakaftoro ir tezakaftoro ekspozicija, todėl gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų arba aitriųjų (Sevilijos) apelsinų (žr. 4.2 skyrių).

Galima tezakaftoro / ivakaftoro sąveika su nešikliais

In vitro tyrimai parodė, kad tezakaftoras yra absorbcijos nešiklio OATP1B1 ir eflukso (šalinimo iš ląstelės) nešiklių P-gp, atsparumo krūties vėžiui baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas. Tezakaftoras nėra OATP1B3 substratas. Nėra tikėtina, kad OATP1B1, P-gp arba BCRP inhibitorių vartojimas kartu reikšmingai veiktų tezakaftoro ekspoziciją, nes jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė. Tačiau M2-TEZ (tezakaftoro metabolito)

ekspozicija dėl P-gp inhibitorių gali padidėti. Todėl P-gp inhibitorių kartu su Symkevi reikia vartoti atsargiai.

In vitro tyrimai parodė, kad ivakaftoras nėra OATP1B1, OATP1B3 arba P-gp substratas. Ivakaftoras ir jo metabolitai yra BCRP substratai *in vitro*. Kadangi jam būdinga didelė skvarba ir maža pašalinimo nepakitusia forma tikimybė, nėra tikėtina, kad kartu vartojant BCRP inhibitorius pakis ivakaftoro ir M1-IVA ekspozicija, taip pat nėra tikėtina, kad galimi M6-IVA ekspozicijos pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi.

Symkevi gali slopinti OATP1B1 ir didinti vaistinių preparatų, kurie yra OATP1B1 substratai, ekspoziciją. Vartoti kartu su OATP1B1 substratais reikia atsargiai.

Ciprofloksacinas

Vartojant kartu ciprofloksacino, ivakaftoro arba tezakaftoro ekspozicija nepakito. Vartojant Symkevi kartu su ciprofloksacinu dozės kreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai, kuriuos veikia tezakaftoras ir ivakaftoras

CYP2C9 substratai

Ivakaftoras gali slopinti CYP2C9, todėl varfarino vartojant kartu su Symkevi ir ivakaftoro deriniu rekomenduojama stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS). Tarp kitų vaistinių preparatų, kurių ekspozicija gali padidėti, yra glimepiridas ir glipizidas; šių vaistinių preparatų reikia vartoti atsargiai.

CYP3A, digoksinas ir kiti P-gp substratai

CYP3A substratai

Vartojant kartu su jautriu CYP3A substratu (geriamuoju) midazolamu, midazolamo ekspozicija nepakito. CYP3A substratų dozės koreguoti nereikia juos vartojant kartu su Symkevi ir ivakaftoro deriniu.

Digoksinas ir kiti P-gp substratai

Vartojant kartu su jautriu P-gp substratu digoksinu, digoksino ekspozicija padidėjo 1,3 karto, taip pat ivakaftoras silpnai slopino P-gp. Symkevi vartojimas kartu su ivakaftoru gali padidinti sisteminę vaistinių preparatų, kurie yra jautrūs P-gp substratai, ekspoziciją, dėl to gali padidėti arba pailgėti jų gydymasis poveikis ir nepageidaujamos reakcijos. Vartojant kartu su digoksinu arba kitais mažo terapinio indekso P-gp substratais, pvz., ciklosporinu, everolimuzu, sirolimuzu ir takrolimuzu, reikia būti atsargiems ir atitinkamai stebėti.

Hormoniniai kontraceptikai

Symkevi ir ivakaftoro derinys buvo tiriamas kartu su estrogenų / progesterono geriamuoju kontraceptiku; reikšmingo poveikio hormoninio kontraceptiko ekspozicijai nenustatyta. Nėra tikėtina, kad Symkevi ir ivakaftoras keistų hormoninių kontraceptikų veiksmingumą.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tezakaftoro arba ivakaftoro vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Nėštumo metu gydymo geriau netaikyti.

Žindymas

Nežinoma, ar tezakaftoras, ivakaftoras arba jų metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Esami farmakokinetikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tezakaftoras ir ivakaftoras išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams/

kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo.

Vaisingumas

Tezakaftoras

Duomenų apie tezakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tezakaftoras neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumo ir reproduktyvumo rodikliams duodant iki 100 mg/kg per parą dozes.

Ivakaftoras

Duomenų apie ivakaftoro poveikį žmonių vaisingumui nėra. Ivakaftoras turėjo įtakos žiurkių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Symkevi vartojimas kartu su ivakaftoru gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Symkevi kartu su ivakaftoru, taip pat vien ivakaftorą vartojantiems pacientams nustatytas galvos svaigimas (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė galvos svaigimas, reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol šie simptomai neišnyks.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Jungtinių, placebo kontroliuojamų, 3 fazės tyrimų metu Symkevi kartu su ivakaftoru vartojusiems 12 metų ir vyresniems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (14 % plg. 11 % vartojant placebo) ir nosiaryklės uždegimas (12 % plg. 10 % vartojant placebo).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios Symkevi kartu su ivakaftoru vartojusiems 12 metų ir vyresniems pacientams, pagrįstos bendrais duomenimis, gautais trijų dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų 3 fazės klinikinių tyrimų metu. 4 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo ivakaftoro monoterapija gydyti pacientai. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimas	Galvos skausmas	labai dažnas
	Galvos svaigimas	dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Sinusų užburkimas	dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas	dažnas

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems vienu ivakaftoru		
MedDRA organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosiaryklės uždegimas	labai dažnas
	Rinitas	dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, galvos svaigimas	labai dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ausų skausmas, ausų diskomfortas, spengimas ausyse, būgnelio membranos hiperemija, vestibuliarinio aparato sutrikimas	dažnas
	Užgultas ausys	nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas, užgulta nosis	labai dažnas
	Sinusų užburkimas, ryklės eritema	dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas, viduriavimas	labai dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs transaminazių kiekis	labai dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	labai dažnas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties auglys	dažnas
	Krūties uždegimas, ginekomastija, spenelio sutrikimas, spenelio skausmas	nedažnas
Tyrimai	Bakterijos skrepliuose	labai dažnas

Tarpinės saugumo analizės, į kurią buvo įtraukti papildomame ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo tyrime (3 tyrime) dalyvavę 867 pacientai, įskaitant 326 pacientus, kuriems buvo taikomas iš viso ≥ 48 savaičių gydymas Symkevi kartu su ivakaftoru, saugumo duomenys atitiko placebo kontroliuojamų 3 fazės tyrimų saugumo duomenis.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Nenormalūs laboratorinių tyrimų rezultatai

Padidėjęs transaminazių kiekis

Placebu kontroliuojamų, 3 fazės tyrimų (iki 24 savaičių) metu didžiausio transaminazių (ALT arba AST) kiekio > 8 , > 5 arba $> 3 \times \text{VNR}$ atvejų dažnis Symkevi kartu su ivakaftoru ir placebo gydytiems pacientams buvo panašus; 0,2 %, 1,0 % ir 3,4 % Symkevi kartu su ivakaftoru gydytiems pacientams bei 0,4 %, 1,0 % ir 3,4 % placebo gydytiems pacientams. Vienas vaistiniu preparatu gydytas pacientas (0,2 %) ir du placebo gydyti pacientai (0,4 %) visiškai nutraukė gydymą dėl padidėjusio transaminazių kiekio. Nė vienam Symkevi kartu su ivakaftoru gydytam pacientui nenustatytas $> 3 \times \text{VNR}$ transaminazių kiekio padidėjimas, susijęs su $> 2 \times \text{VNR}$ bendro bilirubino kiekio padidėjimu.

Vaikų populiacija

Paauglių ir suaugusių pacientų saugumo duomenys paprastai yra panašūs.

Kitos ypatingos populiacijos

Symkevi vartojimo kartu su ivakaftoru saugumo duomenys, įskaitant kvėpavimo sistemos reiškinius (pvz., krūtinės diskomfortą, dispneją ir sutrikusį kvėpavimą), bendrai buvo panašūs visuose pacientų pogrupiuose, įskaitant analizę pagal amžių, lytį ir pradinio įvertinimo procentinį prognozuojamą FEV₁ (ppFEV₁).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Symkevi perdozavimo pavojus nėra žinomas ir specialių priešnuodžių perdozavimo atveju nėra. Perdozavimo gydymą sudaro bendros palaikomosios priemonės, įskaitant pagrindinių paciento organizmo būklės rodiklių bei klinikinės būklės stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kvėpavimo sistemą veikiantys sisteminiai vaistiniai preparatai, ATC kodas – R07AX31.

Veikimo mechanizmas

Tezakaftoras yra selektyvus CFTR korektorius, kuris jungiasi su pirmąja CFTR transmembranine sritimi (angl. *Membrane Spanning Domain*, MSD-1). Tezakaftoras palengvina normalių arba dauginių mutantinių CFTR formų (įskaitant F508del-CFTR) apdorojimą ląstelėse ir pernašą, kad padidėtų iki ląstelių paviršiaus nunešamo CFTR baltymo kiekis ir dėl to padidėtų chloridų pernaša *in vitro*.

Ivakaftoras yra CFTR stimulatorius, kuris sustiprina CFTR atviro kanalo (arba vartų mechanizmo) tikimybę ląstelių paviršiuje, kad padidėtų chloridų pernaša. Tam, kad ivakaftoras veiktų, CFTR baltymas turi būti ląstelių paviršiuje. Ivakaftoras gali sustiprinti CFTR baltymą, kurį iki ląstelių paviršiaus nuneša tezakaftoras, dėl to jis palengvina chloridų pernašą daugiau nei bet kuri kita atskirai vartojama veiklioji medžiaga. Šis derinys šalina CFTR baltymą, didindamas CFTR kiekį ir funkcionavimą ląstelių paviršiuje, dėl ko didėja kvėpavimo takų paviršių dengiančio skysčio aukštis ir cilijų virpėjimo dažnis *in vitro* žmonių bronchų epitelio (angl. *human bronchial epithelial*, HBE) ląstelėse CF sergantiems pacientams, kurie yra homozigotiniai F508del atžvilgiu. Tikslūs mechanizmai, kuriais tezakaftoras gerina F508del-CFTR apdorojimą ląstelėse bei pernašą, o ivakaftoras sustiprina F508del-CFTR, nežinomi.

Farmakodinaminis poveikis

Poveikis chlorido kiekiui prakaitu

1 tyrime (pacientai, kurie yra homozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu) skirtumas tarp gydymo Symkevi kartu su ivakaftoru ir gydymo placebo pagal chlorido kiekio prakaitu vidutinį absoliutųjį pokytį per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -10,1 mmol/l (95 % PI: -11,4; -8,8; nominalus $P < 0,0001^*$).

2 tyrime (pacientai, kurie yra heterozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu, atžvilgiu) gydymo skirtumas pagal chlorido kiekio prakaitu vidutinį absoliutųjį pokytį per 8 savaites nuo pradinio įvertinimo buvo -9,5 mmol/l (95 % PI: -11,7, -7,3; nominalus $P < 0,0001^*$) tarp Symkevi ir ivakaftoro derinio bei placebo ir -4,5 mmol/l (95 % PI: -6,7; -2,3; nominalus $P < 0,0001^*$) tarp ivakaftoro ir placebo.

* Nominali p vertė, remiantis hierarchinio testavimo procedūra.

EKG įvertinimas

Nei tezakaftoras, nei ivakaftoras neprailgina QTcF intervalo sveikiems tiriamiesiems skiriant 3 kartus didesnę už gydymą dozę.

Klinikinis veiksmingumas

Symkevi kartu su ivakaftoro 150 mg tablete veiksmingumas CF sergantiems pacientams nustatytas dviejuose 3 fazės dvigubai akluose kontroliuojamuose tyrimuose (1 tyrime ir 2 tyrime) ir viename 3 fazės atvirajame tęstiniame tyrime (3 tyrime).

1 tyrimas buvo 24 savaičių, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas. Iš viso 504 pacientai, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius – 26,3 metų) ir homozigotiniai *CFTR* geno *F508del* mutacijos atžvilgiu, buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu (atsitiktinės imtys santykiu 1:1: 248 Symkevi kartu su ivakaftoru grupėje, 256 placebo grupėje). Pacientams atrankos metu nustatytas procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per vieną sekundę (ppFEV₁) buvo nuo 40 % iki 90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio vertinimo metu buvo 60,0% (svyravo intervale nuo 27,8 % iki 96,2 %).

2 tyrimas buvo atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas, 2 laikotarpių, 3 gydymų, 8 savaičių kryžminis tyrimas. Iš viso 244 pacientai, kurie buvo 12 metų ir vyresni (vidutinis amžius – 34,8 metų), heterozigotiniai *F508del* mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu *CFTR* aktyvumu, atžvilgiu, buvo atrinkti atsitiktinių imčių būdu ir buvo gydomi Symkevi kartu su ivakaftoru, ivakaftoro ir placebo gydymų seka. Atrankos metu pacientų ppFEV₁ buvo nuo 40 % iki 90 %. Vidutinis ppFEV₁ pradinio vertinimo metu buvo 62,3 % (svyravo intervale nuo 34,6 % iki 93,5%).

1 ir 2 tyrimų pacientai tęsė standartinės priežiūros gydymus nuo CF tyrimų metu (pvz., bronchus plečiančiais vaistiniais preparatais, įkvepiamaisiais antibiotikais, dornaze alfa ir hipertoniiniu fiziologiniu tirpalu) ir galėjo toliau dalyvauti 96 savaičių atvirajame tęstiniame tyrime (3 tyrime). Pacientams buvo patvirtintas protokole nurodytos *CFTR* mutacijos genotipas ir patvirtinta CF diagnozė.

Pacientai, kuriems anksčiau nustatyta kolonizacija mikroorganizmais, susijusiais su greičiau blogėjančia plaučių būkle, pvz., *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ar *Mycobacterium abscessus*, arba kurių du ar daugiau kepenų funkcijos tyrimų rezultatai buvo nenormaliai pakitę atrankos metu (ALT, AST, AP, GGT $\geq 3 \times$ VNR arba bendras bilirubino kiekis $\geq 2 \times$ VNR) arba AST ar ALT $\geq 5 \times$ VNR, nebuvo įtraukti į abu tyrimus.

Tyrimas, kuriame dalyvavo CF sergantys pacientai, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu (1 tyrimas)

1 tyrimo metu gydymas Symkevi kartu su ivakaftoru sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą (5 lentelė). Gydymo Symkevi (kartu su ivakaftoru) ir placebo skirtumas pagal pirminę vidutinio absoliučiojo ppFEV₁ pokyčio vertinamąją baigtį (95 % PI) nuo pradinio įvertinimo 24 savaitės metu buvo 4,0 procentinio punkto (95 % PI: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Vidutinis ppFEV₁ pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo įvertinimo metu 15 dieną ir išliko visą 24 savaičių gydymo laikotarpį. ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, pradinės ppFEV₁, kolonizacijos *Pseudomonas*, pagal gydymo standartą kartu vartojamų vaistų nuo CF ir geografinio regiono. Pirminių ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 5 lentelėje.

5 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (1 tyrimas)

Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 256	Symkevi kartu su ivakaftoru N = 248
Pirminė			
ppFEV ₁ Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	256 iš 256 60,4 (15,7)	247 iš 248 59,6 (14,7)
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	256 iš 256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245 iš 248 3,4 (2,7; 4,0)
	Vidutinis absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (procentiniais punktais)**	Gydymo skirtumas MK vidurkis (95 % PI) P vertė	4,0 (3,1; 4,8) P < 0,0001*
Pagrindinė antrinė			
ppFEV ₁ Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	256 iš 256 60,4 (15,7)	247 iš 248 59,6 (14,7)
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	256 iš 256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245 iš 248 6,3 (5,1; 7,4)
	Santykinis pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (%)**	Gydymo skirtumas MK vidurkis (95 % PI) P vertė	6,8 (5,3; 8,3) P < 0,0001*
Plaučių ligų paūmėjimai	Tiriamųjų, kuriems nustatyti reiškiniai, skaičius (n)/N	88 iš 256	62 iš 248
	Reiškinų skaičius (apskaičiuotasis reiškinų dažnis per metus [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
Plaučių ligų paūmėjimo atvejų skaičius per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo	Santykinis dažnis (SD) (95 % PI) P vertė	0,65 (0,48; 0,88) P = 0,0054*	
KMI Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	256 iš 256 21,12 (2,88)	248 iš 248 20,96 (2,95)
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	245 iš 256 0,12 (0,03; 0,22)	237 iš 248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (kg/m ²)**	Gydymo skirtumas MK vidurkis (95 % PI) P vertė	0,06 (-0,08; 0,19) P = 0,4127#

5 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (1 tyrimas)			
Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 256	Symkevi kartu su ivakaftoru N = 248
CFQ-R kvėpavimo domeno balas Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	256 iš 256 69,9 (16,6)	248 iš 248 70,1 (16,8)
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	256 iš 256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246 iš 248 5,0 (3,5; 6,5)
Absoliutusias pokytis per 24 savaites nuo pradinio įvertinimo (balais)**	Gydymo skirtumas MK vidurkis (95 % PI) P vertė	5,1 (3,2; 7,0) vardinis $P < 0,0001^{\pm}$	
<p>ppFEV₁: procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; SN: standartinis nuokrypis; MK vidurkis: mažiausių kvadratų metodu nustatytas vidurkis; PI: pasikliautinis intervalas; KMI: kūno masės indeksas; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta.</p> <p>** Kartotinių matavimų mišraus poveikio modelis, kuriame gydymas, apsilankymas, sąveika su gydymo poveikiu, priklausomai nuo apsilankymo, lytis, amžiaus grupė (< 18, >= 18 metų) atrankos metu, pradinė vertė ir sąveika su pradine verte, priklausomai nuo apsilankymo, yra fiksuotas poveikis.</p> <p>* Rodo statistinę reikšmę, patvirtintą hierarchinio testavimo procedūra.</p> <p>† Apytikris reiškinys dažnis per metus apskaičiuotas remiantis 48 savaitėmis per metus.</p> <p># P vertė nėra statistiškai reikšminga.</p> <p>± Nominali p vertė, remiantis hierarchinio testavimo procedūra.</p>			

Symkevi kartu su ivakaftoru vartojimas buvo susijęs su mažesniu per metus pasireiškusių sunkių plaučių ligų paūmėjimų, reikalaujančių hospitalizacijos arba gydymo i. v. antibiotikais, dažniu (0,29), palyginti su placebo vartojimu (0,54). Santykinis dažnis, palyginti su placebo, buvo 0,53 (95 % PI: 0,34; 0,82; vardinis $P = 0,0042$). Gydymo grupėje plaučių ligų paūmėjimų, reikalaujančių gydymo i. v. antibiotikais, dažnis buvo mažesnis nei placebo grupėje (santykinis dažnis: 0,53 [95 % PI: 0,34; 0,82]; vardinis $P = 0,0042$). Plaučių ligų paūmėjimų, reikalaujančių hospitalizacijos, dažnis abiejose gydymo grupėse buvo panašus (santykinis dažnis: 0,78 [95 % PI: 0,44; 1,36]; $P = 0,3801$).

KMI padidėjo abiejose gydymo grupėse (Symkevi kartu su ivakaftoru: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Gydymo skirtumas 0,06 kg/m² pagal vidutinį KMI pokytį nuo pradinio įvertinimo iki 24 savaitės (95 % PI: -0,08; 0,19) nebuvo statistiškai reikšmingas ($P = 0,4127$).

Vertinant CFQ-R kvėpavimo domeno balą (kvėpavimo sistemos simptomų, reikšmingų CF sergantiems pacientams, įskaitant kosulį, skreplių susidarymą ir pasunkėjusį kvėpavimą, rodiklį) tiriamųjų, kuriems buvo bent 4 punktų padidėjimas nuo pradinio įvertinimo (minimalus kliniškai svarbus skirtumas), po 24 savaičių procentinė dalis Symkevi grupėje buvo 51,1 %, placebo grupėje 35,7 %.

CF sergančių pacientų, kurie buvo heterozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu, atžvilgiu, tyrimas (2 tyrimas)

244 pacientams, įtrauktiems į 2 tyrimą, pasireiškė toliau išvardytos mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ir 3849+10kbC→T.

2 tyrimo metu gydymas Symkevi kartu su ivakaftoru sąlygojo statistiškai reikšmingą ppFEV₁ pagerėjimą (6 lentelė). Symkevi kartu su ivakaftoru ir placebo gydytų pacientų gydymo skirtumas pagal pirminę vidutinio absoliučiojo ppFEV₁ pokyčio vertinamąją baigtį nuo tyrimo pradinio įvertinimo iki 4 savaitės ir 8 savaitės vidurkis buvo 6,8 procentinio punkto (95 % PI: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Vien ivakaftoru ir placebo gydytų pacientų gydymo skirtumas buvo 4,7 procentinio

punkto (95 % PI: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$), o skirtumas tarp Symkevi kartu su ivakaftoru ir vien ivakaftoru gydytų pacientų buvo 2,1 procentinio punkto (95 % PI: 1,2; 2,9). Vidutinis ppFEV₁ pagerėjimas buvo pastebėtas pirmojo įvertinimo metu 15 dieną ir išliko visą 8 savaitių gydymo laikotarpį. ppFEV₁ pagerėjimas pastebėtas nepriklausomai nuo amžiaus, ligos sunkumo, lyties, mutacijos klasės, kolonizacijos *Pseudomonas*, pagal gydymo standartą kartu vartojamų vaistų nuo CF ir geografinio regiono. Pirminių ir pagrindinių antrinių baigčių santrauka pateikiama 6 lentelėje.

6 lentelė. Pirminės ir pagrindinės antrinės veiksmingumo analizės, visos analizės populiacija (2 tyrimas)					
Analizė	Statistinis rodiklis	Placebas N = 161	Ivakaftoras N = 156	Symkevi kartu su ivakaftoru N = 161	
ppFEV ₁ Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	161 iš 161 62,2 (14,3)	156 iš 156 62,1 (14,6)	161 iš 161 62,1 (14,7)	
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	160 iš 161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156 iš 156 4,4 (3,5; 5,3)	159 iš 161 6,5 (5,6; 7,3)	
	Absoliutusias pokytis nuo tyrimo pradinio įvertinimo iki 4 savaitės ir 8 savaitės vidurkio (procentiniais punktais)**	Gydymo skirtumas, palyginti su placebo MK vidurkiu (95 % PI) <i>P</i> vertė	NT NT	4,7 (3,7; 5,8) $P < 0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $P < 0,0001^*$
	Gydymo skirtumas, palyginti su IVA MK vidurkiu (95 % PI)	NT	NT	2,1 (1,2; 2,9)	
CFQ-R kvėpavimo domeno balas Pradinė vertė	n iš N Vidurkis (SN)	161 iš 161 68,7 (18,3)	156 iš 156 8,7 (6,8; 10,7)	161 iš 161 10,1 (8,2; 12,1)	
	n iš N Pokytis grupėje MK vidurkis (95 % PI)	160 iš 161 -1,0 (-2,9, 1,0)	156 iš 156 8,7 (6,8; 10,7)	161 iš 161 10,1 (8,2; 12,1)	
	Absoliutusias pokytis nuo tyrimo pradinio įvertinimo iki 4 savaitės ir 8 savaitės vidurkio (punktai)**	Gydymo skirtumas, palyginti su placebo MK vidurkiu (95 % PI) <i>P</i> vertė	NT NT	9,7 (7,2; 12,2) $P < 0,0001^*$	11,1 (8,7; 13,6) $P < 0,0001^*$
	Gydymo skirtumas, palyginti su IVA MK vidurkiu (95 % PI)	NT	NT	1,4 (-1,0; 3,9)	
ppFEV ₁ : procentinis prognozuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sekundę; SN: standartinis nuokrypis; MK vidurkis: mažiausių kvadratų metodu nustatytas vidurkis; PI: pasikliautinis intervalas; NT: netaikoma; IVA: ivakaftoras; CFQ-R: Cistinės fibrozės anketa – pataisyta. ** Linijinis mišraus poveikio modelis, kuriame gydymas, laikotarpis ir pradinis tyrimo ppFEV ₁ yra fiksuotas poveikis, o tiriamasis yra atsiktinis poveikis. * Rodo statistinę reikšmę, patvirtintą hierarchinio testavimo procedūra.					

Pacientų, kuriems yra sunkus plaučių funkcijos sutrikimas, pogrupių analizė (ppFEV₁ < 40)

1 tyrime ir 2 tyrime iš viso dalyvavo 39 pacientai, gydomi Symkevi kartu su ivakaftoru, kurių ppFEV₁ < 40. 1 tyrime dalyvavo 23 pacientai, kurių pradinio įvertinimo metu ppFEV₁ < 40, gydomi Symkevi, ir 24 pacientai, gydomi placebo. Vidutinis Symkevi ir placebo gydytų pacientų gydymo skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per 24 savaites šiame pogrupyje buvo 3,5 procentinio punkto (95 % PI: 1,0; 6,1). 2 tyrime dalyvavo 16 pacientų, kurių pradinio įvertinimo metu ppFEV₁ < 40, gydomų Symkevi, 13 pacientų, gydomų ivakaftoru, ir 15 pacientų, gydomų placebo. Vidutinis gydymo Symkevi ir placebo gydytų pacientų skirtumas pagal absoliutųjį ppFEV₁ pokytį per

vidutiniškai 4 savaites ir 8 savaites buvo 4,4 procentinio punkto (95 % PI: 1,1; 7,8). Ivakaftoru ir placebo gydytų pacientų vidutinis gydymo skirtumas buvo 4,4 procentinio punkto (95 % PI: 0,9; 7,9).

Papildomas ilgalaikio saugumo ir veiksmingumo tyrimas (3 tyrimas)

Vykdomas 3 fazės, atvirasis, daugiacentris, papildomas, 96 savaitių tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti ilgalaikio gydymo Symkevi kartu su ivakaftoru saugumą ir veiksmingumą ir kuriame dalyvauja pacientai iš 1 tyrimo (n = 459) ir 2 tyrimo (n = 226). 1 tyrimo pacientams buvo atlikta 24 savaitių ir 2 tyrimo pacientams 16 savaitių **tarpinė analizė**. Kadangi veiksmingumas buvo antrinis 3 tyrimo tikslas, į lyginimų daugialypumą nebuvo atsižvelgiama.

Pacientams, kuriems 1 tyrimo ir 2 tyrimo buvo skiriamas placebo, 3 tyrimo nustatytas ppFEV₁ pagerėjimas gydant Symkevi kartu su ivakaftoru [1 tyrimo pokytis grupėje = 4,2 (0,5) procentinio punkto, 2 tyrimo pokytis grupėje = 4,9 (0,6) procentinio punkto]. Pacientams, kuriems 1 tyrimo ir 2 tyrimo buvo skiriamas Symkevi kartu su ivakaftoru ir kurie tęsė gydymą, ppFEV₁ pagerėjimas išliko atitinkamai 48 savaites (3 tyrimo po 24 savaitių) ir 24 savaites (3 tyrimo po 16 savaitių).

Nustatytos panašios CFQ-R kvėpavimo domeno balo, plaučių ligų paūmėjimo dažnio ir KMI tendencijos.

Vaikų populiacija

12 metų ir vyresni paaugliai

Paaugliai buvo įtraukti į tyrimus kartu su suaugusiais.

CF sergantys pacientai paaugliai, kurie buvo homozigotiniai CFTR geno F508del mutacijos atžvilgiu

1 tyrimo metu vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis (SN) nuo pradinio įvertinimo buvo -3,5 (0,6) procentinio punkto Symkevi kartu su ivakaftoro grupėje ir 0,4 (0,6) procentinio punkto placebo grupėje. Pacientams, kuriems 1 tyrimo buvo skiriamas Symkevi kartu su ivakaftoru ir kurie tęsė gydymą, ppFEV₁ pagerėjimas išliko 48 savaites [pokytis grupėje = -0,8 (0,8) procentinio punkto nuo 3 tyrimo pradinio įvertinimo]. Pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi placebo ir kuriems 3 tyrimo buvo skiriamas Symkevi kartu su ivakaftoru, nustatytas pagerėjimas 5,3 (0,7) procentinio punkto.

1 tyrimo metu vidutinis absoliutusias KMI z vertės pokytis (SN) nuo pradinio įvertinimo buvo -0,01 (0,05) kg/m² Symkevi kartu su ivakaftoru grupėje ir 0,00 (0,05) kg/m² placebo grupėje. 3 tyrimo metu KMI z vertės pokytis Symkevi kartu su ivakaftoru grupėje išliko; pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi placebo, nustatytas 0,10 (0,05) kg/m² pagerėjimas.

CF sergantys pacientai paaugliai, kurie buvo heterozigotiniai F508del mutacijos atžvilgiu ir antrosios mutacijos, susijusios su likusiu CFTR aktyvumu, atžvilgiu

2 tyrimo metu vidutinis absoliutusias ppFEV₁ pokytis (SN) nuo pradinio įvertinimo buvo -11,7 (1,2) procentinio punkto Symkevi kartu su ivakaftoro grupėje, 7,6 (1,2) procentinio punkto ivakaftoro grupėje ir 0,4 (1,2) procentinio punkto placebo grupėje. Pacientams, kuriems 2 tyrimo buvo skiriamas Symkevi kartu su ivakaftoru ir kurie tęsė gydymą, ppFEV₁ pagerėjimas išliko 24 savaites [pokytis grupėje = 0,7 (1,5) procentinio punkto nuo 3 tyrimo pradinio įvertinimo]. Pacientams, kurie anksčiau buvo gydomi ivakaftoru bei placebo ir kuriems 3 tyrimo buvo skiriamas Symkevi kartu su ivakaftoru, nustatytas pagerėjimas 1,6 (1,6) procentinio punkto ir 7,2 (1,2) procentinio punkto.

2 tyrimo metu vidutinis absoliutusias KMI z vertės pokytis (SN) nuo pradinio įvertinimo buvo 0,24 (0,07) kg/m² Symkevi kartu su ivakaftoru grupėje, 0,20 (0,07) kg/m² ivakaftoro grupėje ir 0,04 (0,07) kg/m² placebo grupėje. 3 tyrimo metu KMI z vertės pokytis Symkevi kartu su ivakaftoru grupėje išliko.

Jaunesni kaip 12 metų vaikai

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Symkevi kartu su ivakaftoru tyrimų su cistine fibroze sergančiais jaunesniais kaip 12 metų vaikais duomenis pediatriinių tyrimų plano nustatytomis sąlygomis patvirtintai indikacijai. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetika sveikiems suaugusiems savanoriams ir CF sergantiems pacientams yra panaši. CF sergantiems pacientams vartojant tezakaftorą kartą per parą ir vartojant ivakaftorą du kartus per parą, pusiausvyrinė tezakaftoro ir ivakaftoro apykaita plazmoje nusistovi atitinkamai per 8 paras ir per 3-5 paras nuo gydymo pradžios. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, tezakaftoro kaupimosi santykis yra maždaug 2,3 ir ivakaftoro – 3,0. Tezakaftoro ekspozicija (skiriant vieną arba kartu su ivakaftoru) didėja maždaug proporcingai dozei, dozę didinant nuo 10 mg iki 300 mg kartą per parą. Pagrindiniai tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. CF sergančių pacientų vidutiniai (SN) tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai				
	Vaistas	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2} (val.)	AUC_{0-24 val.} ar AUC_{0-12 val.} (µg·val/ml)*
Tezakaftoro 100 mg kartą per parą / ivakaftoro 150 mg kas 12 val.	Tezakaftoras	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftoras	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*tezakaftoro AUC_{0-24 val.}, ivakaftoro AUC_{0-12 val.}

Absorbcija

Po vienkartinės dozės sveikiems tiriamiesiems pavalgius tezakaftoro absorbcijos laiko mediana (intervalas) iki maksimalios koncentracijos (t_{max}) buvo maždaug 4 val. (2-6 val.). Pavalgius ivakaftoro mediana (intervalas) t_{max} buvo maždaug 6 val. (3-10 val.). Tezakaftorą vartojant su riebalų turinčiu maistu, tezakaftoro AUC nepasikeitė, palyginti su jo vartojimu nevalgius. Ivakaftorą vartojant kartu su tezakaftoru, ivakaftoro AUC padidėjo maždaug 3 kartus, vartojant su riebalų turinčiu maistu, todėl Symkevi ir ivakaftorą reikia skirti su riebalų turinčiu maistu.

Pasiskirstymas

Maždaug 99 % tezakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su albuminu. Maždaug 99 % ivakaftoro jungiasi su plazmos baltymais, daugiausiai su alfa 1 rūgšties glikoproteinu ir albuminu. CF sergantiems pacientams geriant tezakaftoro 100 mg kartą per parą kartu su ivakaftoro 150 mg kas 12 val. po valgio, vidutinis (±SN) tezakaftoro ir ivakaftoro tariamasis pasiskirstymo tūris buvo atitinkamai 271 (157) l ir 206 (82,9) l. Nei tezakaftoras, nei ivakaftoras į žmogaus raudonąsias kraujo ląsteles lengviau nepatenka.

Biotransformacija

Tezakaftoras žmogaus organizme plačiai metabolizuojamas. *In vitro* duomenys rodo, kad tezakaftorą metabolizuoja daugiausiai CYP3A4 ir CYP3A5. Sveikiems tiriamiesiems vyrams išgėrus vienkartinę 100 mg ¹⁴C-tezakaftoro dozę, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ buvo trys pagrindiniai žmogaus organizme cirkuliuojantys tezakaftoro metabolitai, prisidedantys prie atitinkamai 15 %, 31 % ir 33 % viso radioaktyvumo. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ ekspozicija kiekvienam iš metabolitų yra maždaug 1,5 karto didesnė nei tezakaftorui. M1-TEZ yra panašaus stiprumo kaip tezakaftoras ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M2-TEZ yra daug mažiau farmakologiškai veiklus nei tezakaftoras arba M1-TEZ, o M5-TEZ nėra laikomas farmakologiškai veikliu. Dar vienas mažas cirkuliuojantis metabolitas M3-TEZ susidaro tezakaftoro tiesioginio gliukuronidinimo metu.

Ivakaftoras žmogaus organizme taip pat ekstensyviai metabolizuojamas. *In vitro* ir *in vivo* tyrimai rodo, kad ivakaftorą metabolizuoja daugiausiai CYP3A4 ir CYP3A5. M1-IVA ir M6-IVA yra du pagrindiniai ivakaftoro metabolitai žmogaus organizme. M1-IVA atitinka maždaug šeštadalį

ivakaftoro stiprumo ir yra laikomas farmakologiškai veikliu. M6-IVA nėra laikomas farmakologiškai veikliu.

Pacientams, kurie yra CYP3A4*22 varianto nešiotojai, galimai sumažėjusio CYP3A4 aktyvumo poveikis, tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicijai nežinomas.

Eliminacija

CF sergantiems pacientams geriant tezakaftoro 100 mg kartą per parą kartu su ivakaftoro 150 mg kas 12 val. po valgio, vidutinės (\pm SN) tezakaftoro ir ivakaftoro tariamojo klirenso vertės buvo atitinkamai 1,31 (0,41) ir 15,7 (6,38) l/val. CF sergantiems pacientams skiriant tezakaftorą kartu su ivakaftoru nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, vidutinis (SN) galutinis tezakaftoro ir ivakaftoro pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai maždaug 156 (52,7) ir 9,3 (1,7) val. M1-TEZ, M2-TEZ ir M5-TEZ vidutinis (SN) pusinės eliminacijos laikas buvo panašus į pirminio junginio. M1-IVA ir M6-IVA vidutinis (SN) pusinės eliminacijos laikas buvo atitinkamai 11,3 (2,12) val. ir 14,4 (6,14) val.

Išgėrus ^{14}C -tezakaftoro, didžioji dalis dozės (72 %) buvo pašalinta su išmatomis (nepakitęs arba kaip M2-TEZ metabolitas) ir maždaug 14 % buvo pašalinta su šlapimu (daugiausia kaip M2-TEZ metabolitas), todėl vidutinis bendrasis 86 % šalinimas po vaistinio preparato suvartojimo trunka iki 21 paros. Mažiau nei 1 % skirtos dozės buvo pašalinta su šlapimu kaip nepakitęs tezakaftoras, tai rodo, kad šalinimas per inkstus nėra pagrindinis tezakaftoro eliminacijos iš žmogaus organizmo būdas.

Išgėrus vien ivakaftorą, didžioji dalis ivakaftoro (87,8 %) pašalinama su išmatomis po biotransformacijos. Nežymus ivakaftoro kiekis buvo pašalintas su šlapimu kaip nepakitusi veiklioji medžiaga.

Sutrikusi kepenų funkcija

Tiriamiesiems, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal *Child-Pugh*, 7-9 balų), tezakaftoro AUC padidėjo maždaug 36 %, C_{max} padidėjo 10 %, o ivakaftoro AUC padidėjo 50 %, palyginti su panašių demografinių duomenų sveikais tiriamaisiais. Remiantis šiais rezultatais, pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama taikyti koreguotą Symkevi vartojimo režimą (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasės pagal *Child-Pugh*, 10-15 balų) poveikis tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikai neištirtas. Šių pacientų ekspozicijos padidėjimo dydis nežinomas, bet tikėtina, kad ji bus didesnė nei pacientų, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Todėl pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, Symkevi vartoti nerekomenduojama, nebent nauda yra didesnė už riziką (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Manoma, kad pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≤ 30 ml/min.), arba pacientams, kuriems nustatyta paskutinės stadijos inkstų liga, Symkevi vartojimas kartu su ivakaftoru neištirtas. Žmonių farmakokinetikos tyrimas vartojant vien tezakaftorą parodė minimalią tezakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 13,7 % viso radioaktyvumo, 0,79 % pašalinta kaip nepakitęs vaistinis preparatas).

Farmakokinetikos tyrimas, žmonėms vartojant vien ivakaftorą, parodė minimalią ivakaftoro ir jo metabolitų eliminaciją su šlapimu (su šlapimu pašalinta tik 6,6 % viso radioaktyvumo).

Populiacijos farmakokinetikos analizėje 147 pacientų, vartojusių tezakaftoro arba tezakaftoro kartu su ivakaftoru 2/3 fazės klinikiniuose tyrimuose, duomenys parodė, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis, apskaičiuotas mitybos koregavimo inkstų ligos metu metodu, nuo 60 iki ≤ 89 ml/min./1,73 m²) tezakaftoro klirenso reikšmingai nepaveikė. Jeigu inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas arba vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, Symkevi kartu su ivakaftoru rekomenduojama vartoti atsargiai.

Lytis

Vyrams ir moterims tezakaftoro ir ivakaftoro farmakokinetikos parametrai yra panašūs.

Rasė

Labai negausūs farmakokinetikos duomenys rodo, kad baltaodžiams (n = 652) ir ne baltaodžiams (n = 8) pacientams tezakaftoro ekspozicija yra panaši. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, rasė ivakaftoro farmakokinetikai baltaodžiams (n = 379) ir ne baltaodžiams (n = 29) pacientams kliniškai reikšmingo poveikio neturėjo.

Senyvi žmonės

Į Symkevi kartu su ivakaftoru vartojimo klinikinius tyrimus vyresni nei 75 metų pacientai nebuvo įtraukti. Senyvų pacientų (65-72 metų) tezakaftoro kartu su ivakaftoru farmakokinetikos parametrai yra panašūs į jaunesnių suaugusiųjų.

Vaikų populiacija

Kaip pateikta 8 lentelėje, paauglių (nuo 12 iki 17 metų) tezakaftoro ir ivakaftoro derinio farmakokinetikos parametrai yra panašūs į suaugusiųjų. Tezakaftoro / ivakaftoro farmakokinetika jaunesniems nei 12 metų vaikams neiširta.

8 lentelė. Vidutinė (SN) tezakaftoro ir ivakaftoro ekspozicija pagal amžiaus grupę			
Amžiaus grupė	Dozė	Tezakaftoro vidurkis (SN) AUC_{τ,ss} (µg val./ml)	Ivakaftoro vidurkis (SN) AUC_{τ,ss} (µg val./ml)
Paaugliai	TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12 val.	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Suaugusieji	TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12 val.	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tezakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Vaikingsiems žiurkėms nustatytas tezakaftoro prasiskverbimas per placentą.

Ivakaftoras

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ivakaftoras buvo susijęs su nežymiu patinų sėklinių pūslelių svorio sumažėjimu, bendro vaisingumo rodiklio sumažėjimu ir patelių, kurios poravosi su gydomais patiniais, vaikingumo atvejų skaičiumi ir reikšmingu geltonkūnių ir implantacijos vietų kiekio sumažėjimu, su tolesniu vidutinio vados dydžio ir vidutinio gyvybingų embrionų kiekio vienai vadai sumažėjimu gydomoms patelėms. Dozės, nesukeliančios nepageidaujamo poveikio (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) vaikingumui, buvo ekspozicija, maždaug 5 kartus viršijanti sisteminę ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją, suaugusiems žmonėms vartojant tezakaftoro ir ivakaftoro derinio didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD).

Atliekant prenatalinį ir postnatalinį tyrimą, ivakaftoras sumažino išgyvenamumo ir laktacijos rodiklius, dėl to sumažėjo jauniklių kūno svoris. NOAEL jauniklių gyvybingumui ir augimui buvo ekspozicija, maždaug 4 kartus viršijanti sisteminę ivakaftoro ir jo metabolitų ekspoziciją, suaugusiems žmonėms vartojant tezakaftoro ir ivakaftoro derinio DŽRD. Vaikingsiems žiurkių ir triušių patelėms nustatytas ivakaftoro prasiskverbimas per placentą.

Kataraktos atvejai nustatyti žiurkių jaunikliams nuo 7 iki 35 dienos po atsivedimo, kai ivakaftoro ekspozicija 0,25 karto viršijo didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę, remiantis sisteminę ivakaftoro

ir jo metabolitų ekspozicija, vartojant kaip tezakaforo ir ivakaforo derinį. Tokie atvejai nenustatyti žiurkių veislinių patelių, gavusių ivakaforo nuo 7 iki 17 gestacijos laikotarpio paros, vaisiui, žiurkių jaunikliams, kuriems ivakaforo pateko per patelės pieną iki 20 paros po atsivedimo, 7 savaičių žiurkėms arba 3,5-5 mėnesių šunims, gavusiems ivakaforo. Galima šių duomenų reikšmė žmonėms nežinoma.

Tezakaforas/ivakaforas

Šio derinio kartotinių dozių toksinio poveikio žiurkėms ir šunims tyrimai, kurių metu buvo kartu skiriamas tezakaforas ir ivakaforas, siekiant įvertinti adityvaus ir (arba) sinergistinio toksinio poveikio galimybę, netikėto toksinio poveikio arba sąveikos nesukėlė.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Hipromeliozės acetato sukcinatas

Natrio laurilsulfatas (E487)

Hipromeliozė (E464)

Mikrokristalinė celiuliozė (E460(i))

Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E470b)

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Titano dioksidas (E171)

Talkas (E553b)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinė plokštelė, kurią sudaro PCTFE (polichlorotrifluoroetilenas) / PVC (polivinilchloridas) su popieriumi dengtu aliumininės folijos dangteliu.

Pakuotėje yra 28 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 7 tabletes).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1306/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2018 m. spalio 31 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symkevi 100 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės
tezacaftorum/ivacaftorum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tezakaftoro ir 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

28 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

Atidarykite
Norėdami uždaryti, įkiškite žemiau esančią auselelę

Symkevi galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1306/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symkevi 100 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės
tezacaftorum/ivacaftorum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tezakaftoro ir 150 mg ivakaftoro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

7 tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

Tabletes vartokite su maistu, kuriame yra riebalų.

P. A. T. K. Pn. Š. S.

Symkevi galite pradėti vartoti bet kurią savaitės dieną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/18/1306/001

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Symkevi 100 mg / 150 mg tabletės
tezacaftorum/ivacaftorum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Vertex

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Symkevi 100 mg / 150 mg plėvele dengtos tabletės
tezakaftoras (*tezacaftorum*)/ivakaftoras (*ivacaftorum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Symkevi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Symkevi
3. Kaip vartoti Symkevi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Symkevi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Symkevi ir kam jis vartojamas

Symkevi sudėtyje yra dviejų veikliųjų medžiagų tezakaftoro ir ivakaftoro. Vaistas padeda kai kurių cistine fibroze (CF) sergančių pacientų plaučių ląstelėms geriau funkcionuoti. CF yra paveldima liga, dėl kurios plaučiai ir virškinimo sistema gali užsikimšti tirštomis, lipniomis gleivėmis.

Symkevi veikia baltymą, vadinamą CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), kuris kai kuriems CF sergantiems žmonėms (kurie turi CFTR geno mutaciją) yra pažeistas. Ivakaftoras verčia baltymą geriau veikti, o tezakaftoras didina baltymo kiekį ląstelių paviršiuje. Symkevi paprastai geriamas kartu su kitu vaistu ivakaftoru.

Symkevi, vartojant kartu su ivakaftoru, skirtas 12 metų ir vyresnių pacientų, kuriems nustatyta CF su tam tikromis genetinėmis mutacijomis, mažinančiomis CFTR baltymo kiekį ir (arba) funkciją, ilgalaikiam gydymui.

Symkevi, vartojant kartu su ivakaftoru, padeda kvėpuoti gerindamas plaučių funkcionavimą. Taip pat galite pastebėti, kad nebesergate taip dažnai ir (arba) lengviau priaugate svorio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Symkevi

Symkevi vartoti negalima:

- **Jeigu yra alergija** tezakaftorui, ivakaftorui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Pasitarkite su gydytoju, prieš gerdami tabletes, jei tai tinka Jums.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra kepenų funkcijos sutrikimų** arba jų buvo anksčiau. Gydytojui gali reikėti koreguoti Jūsų dozę.

- Prieš pradėdami gydymą Symkevi ir gydymo metu gydytojas atliks tam tikrus **kraujo tyrimus tam, kad patikrintų Jūsų kepenis**, ypač jeigu anksčiau Jūsų kraujo tyrimai rodė didelį kepenų fermentų kiekį. CF sergantiems žmonėms, gydytiems Symkevi, nustatytas padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė toliau išvardyti kepenų funkcijos sutrikimų simptomai. Jie išvardyti 4 skyriuje.

- Prieš pradėdami gydymą Symkevi ir gydymo metu **gydytojas gali atlikti akių tyrimus**. Kai kuriems vaikams ir paaugliams, kuriems skiriamas šis gydymas, pasireiškė akies lęšiuko drumstumas (katarakta) be poveikio regėjimui.
- **Pasitarkite su gydytoju, jeigu Jums yra inkstų funkcijos sutrikimų** arba Jums jų buvo anksčiau.
- **Pasitarkite su gydytoju**, prieš pradėdami gydymą, jeigu Jums atliktas **organo persodinimas**.

Jaunesni kaip 12 metų vaikai

Jaunesniems kaip 12 metų vaikams Symkevi vartoti negalima. Nežinoma, ar Symkevi yra saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 12 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Symkevi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Vartojant kai kuriuos vaistus, Symkevi gali veikti kitaip arba gali būti labiau tikėtinas šalutinis poveikis. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau nurodytų vaistų. Gydytojas gali pakeisti vieno iš vaistų dozę, jeigu geriate vieną iš toliau nurodytų vaistų.

- **Priešgrybelinių vaistų** (vartojamų grybelinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra ketokonazolas, itrakonazolas, pozakonazolas, vorikonazolas ir flukonazolas.
- **Antibiotikų** (vartojamų bakterinėms infekcijoms gydyti). Tarp jų yra telitromicinas, klaritromicinas, eritromicinas, rifampicinas ir rifabutinas.
- **Vaistų nuo traukulių** (vartojamų epilepsijai ir epilepsijos traukuliams arba priepuoliams gydyti). Tarp jų yra fenobarbitalis, karbamazepinas ir fenitoinas.
- **Vaistažolinių preparatų**. Tarp jų yra jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatai.
- **Imunosupresantų** (vartojamų po organo persodinimo). Tarp jų yra ciklosporinas, takrolimusas, sirolimusas ir everolimusas.
- **Širdį veikiančių glikozidų** (vartojamų kai kurioms širdies būklėms gydyti). Tarp jų yra digoksinas.
- **Antikoagulantų** (vartojamų kraujo krešulių susidarymui išvengti). Tarp jų yra varfarinas.
- **Vaistų nuo diabeto**. Tarp jų yra glimepiridas ir glipizidas.

Symkevi vartojimas su maistu ir gėrimais

Gydymo metu reikia vengti maisto arba gėrimų, kurių sudėtyje yra greipfrutų arba aitriųjų (Sevilijos) apelsinų, nes padidindami Symkevi kiekį organizme jie gali sustiprinti šalutinį Symkevi poveikį.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

- **Nėštumas:** nėštumo metu vaisto geriau nevertoti. Gydytojas padės Jums nuspręsti, kas yra geriausia Jums ir Jūsų vaikui.
- **Žindymo laikotarpis:** nežinoma, ar tezaftoras arba ivakaftoras išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas apsvaistys žindymo naudą vaikui ir gydymo naudą Jums, kad padėtų Jums nuspręsti, ar reikia nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Symkevi vartojant kartu su ivakaftoru gali svaigti galva. Jeigu Jums svaigsta galva, vairuoti, važiuoti dviračiu arba valdyti mechanizmų negalima, nebent vaistas Jūsų neveikia.

Svarbi informacija apie Symkevi sudėtį

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Symkevi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė

Symkevi paprastai vartojamas kartu su ivakaftoru.

- **Ryte išgerkite vieną geltoną Symkevi tabletę.** Ji paženklinta „V100“.
- **Vakare išgerkite vieną ivakaftoro 150 mg tabletę.**

Tabletes gerkite su maždaug 12 valandų pertrauka.

Symkevi ir ivakaftoro tabletes gerkite kartu su maistu, turinčiu riebalų. Riebalų yra valgiuose ar užkandžiuose, paruoštuose su sviestu ar aliejumi, taip pat valgiuose, kuriuose yra kiaušinių. Kitas riebalų turintis maistas yra:

- Sūris, nenugriebtas pienas, nenugriebto pieno produktai, jogurtas, šokoladas
- Mėsa, riebi žuvis
- Avokadai, humusas, sojų produktai (tofu)
- Riešutai, riebalų turintys maistiniai batonėliai ar gėrimai.

Tabletės skirtos vartoti per burną.

Nurykite visą tabletę. Prieš ryjant tablečių negalima kramtyti, smulkinti ar laužyti.

Turite toliau vartoti visų kitų savo vaistų, nebent gydytojas nurodė nutraukti kurio nors vaisto vartojimą.

Jeigu Jums yra vidutinio sunkumo arba sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, gydytojui gali reikėti sumažinti Jūsų tablečių dozę, nes Jūsų kepenys vaisto neapdoros taip greitai, kaip įprasta.

Ką daryti pavartojus per didelę Symkevi dozę?

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Jei įmanoma, pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir šį lapelį. Jums gali pasireikšti šalutinis poveikis, įskaitant nurodytą toliau 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti Symkevi

- Jeigu pamiršote išgerti rytinę Symkevi arba vakarinę ivakaftoro tabletę ir prisiminėte **per 6 valandas** nuo numatyto laiko, kada turėtumėte išgerti tabletę, praleistą tabletę išgerkite iš karto.
- Jeigu praėjo **daugiau nei 6 valandos**, praleistos tabletės negerkite. Tiesiog palaukite ir vartokite kitą dozę įprastu metu.
- **Negalima** vartoti 2 tablečių norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Symkevi

Gydytojas nurodys, kiek laiko Jums reikės vartoti Symkevi. Svarbu reguliariai gerti šį vaistą. Nieko nekeiskite, nebent taip nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai

CF sergantiems žmonėms labai dažnai padidėja kepenų fermentų kiekis kraujyje. Toliau išvardyti galimi kepenų funkcijos sutrikimų požymiai:

- Skausmas arba diskomfortas viršutinėje dešinėje pilvo srityje
- Pageltusi oda arba akių baltymai
- Apetito sumažėjimas
- Pykinimas arba vėmimas
- Tamsus šlapimas

Jeigu pasireiškė bent vienas iš šių simptomų, apie tai **nedelsdami pasakykite gydytojui.**

Symkevi vartojimo kartu su ivakaftoru šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Galvos skausmas
- Sloga

Dažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pykinimas
- Užgulta nosis (sinusų užburkimas)
- Galvos svaigimas

Ivakaftoro šalutinis poveikis:

Labai dažnas šalutinis poveikis

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (sloga), įskaitant gerklės skausmą ir nosies užgulimą
- Galvos skausmas
- Galvos svaigimas
- Pilvo skausmas
- Viduriavimas
- Padidėjęs kepenų fermentų kiekis kraujyje
- Išbėrimas
- Pasikeitęs bakterijų gleivėse tipas

Dažnas šalutinis poveikis

- Nosies varvėjimas
- Ausų skausmas, ausų diskomfortas
- Spengimas ausyse
- Paraudimas ausies viduje
- Vidinės ausies sutrikimas (svaigulys, sukimosi pojūtis)
- Sinusų užburkimas
- Gerklės paraudimas
- Krūties gumbai

Nedažnas šalutinis poveikis

(gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Užgultas ausys
- Krūties uždegimas
- Krūties padidėjimas vyrams
- Spenelių pokyčiai arba skausmas

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

Šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams yra panašus į suaugusiųjų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Symkevi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Symkevi sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra tezakaftoras ir ivakaftoras. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 100 mg tezakaftoro ir 150 mg ivakaftoro.
- Pagalbinės medžiagos yra
 - Tabletės branduolys: hipromeliozės acetato sukcinatas, natrio laurilsulfatas (E487), hipromeliozė (E464), mikrokristalinė celiuliozė (E460(i)), kroskarmeliozės natrio druska (E468) ir magnio stearatas (E470b).
 - Tabletę dengianti plėvelė: hipromeliozė (E464), hidroksipropilceliuliozė (E463), titano dioksidas (E171), talkas (E553b) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Svarbi informacija apie Symkevi sudėtį pateikiama 2 skyriaus pabaigoje.

Symkevi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Symkevi 100 mg tezakaftoro / 150 mg ivakaftoro plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalo formos tabletės, pažymėtos „V100“ vienoje pusėje, o kita pusė yra lygi.

Symkevi tiekiamas tokiomis pakuotėmis:
pakuotėje yra 28 tabletės (4 lizdinės plokštelės po 7 tabletes).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Airija

Tel. +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.