

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes  
Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 50 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un 75 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes

Katra tablete satur 100 mg tezakaftora (*tezacaftorum*) un 150 mg ivakaftora (*ivacaftorum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes

Balta kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu „V50” vienā pusē un gluda otrā pusē (izmēri: 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes

Dzeltena kapsulas formas tablete ar iespiestu uzrakstu „V100” vienā pusē un gluda otrā pusē (izmēri: 15,9 mm x 8,5 mm)

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Symkevi ir paredzēts lietot kombinācijā ar ivakaftora tabletēm cistiskās fibrozes (CF) ārstēšanai 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem, kam ir homozigota *F508del* mutācija vai heterozigota *F508del* mutācija un kāda no tālāk norādītajām mutācijām cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatora (*CFTR*) gēnā: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* un *3849+10kbC→T*.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Symkevi drīkst ordinēt tikai ārsti ar pieredzi CF ārstēšanā. Ja pacienta genotips nav zināms, jāizmanto precīza un apstiprināta genotipēšanas metode, lai ar genotipēšanas analīzi apstiprinātu kādas norādītās mutācijas esamību.

## Devas

Pieaugušajiem, pusaudžiem un 6 gadus veciem vai vecākiem bērniem devas jānozīmē atbilstoši norādījumiem 1. tabulā.

<b>1. tabula. Ieteicamā deva 6 gadus veciem un vecākiem pacientiem</b>		
<b>Vecums</b>	<b>No rīta (1 tablete)</b>	<b>Vakarā (1 tablete)</b>
<b>No 6 līdz &lt; 12 gadiem, ķermeņa masa &lt; 30 kg</b>	tezakaftors 50 mg/ivakaftors 75 mg	ivakaftors 75 mg
<b>No 6 līdz &lt; 12 gadiem, ķermeņa masa ≥ 30 kg</b>	tezakaftors 100 mg/ivakaftors 150 mg	ivakaftors 150 mg
<b>≥ 12 gadi</b>	tezakaftors 100 mg/ivakaftors 150 mg	ivakaftors 150 mg

Rīta un vakara deva jālieto, ievērojot apmēram 12 stundu starplaiku, kopā ar taukus saturošu uzturu (skatīt sadaļu „Lietošanas veids”).

### *Izlaista deva*

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas ne vairāk kā 6 stundas, pacientam izlaistā deva jālieto iespējami drīz, un zāļu lietošana jāturpina pēc sākotnējā grafika.

Ja kopš izlaistās rīta vai vakara devas laika pagājušas vairāk nekā 6 stundas, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu. Nākamo ieplānoto devu var lietot parastajā laikā.

Vienlaikus nedrīkst lietot vairāk par vienu jebkuras tabletes devu.

### *Lietošana vienlaikus ar CYP3A inhibitoriem*

Symkevi un ivakaftora deva jāpielāgo, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A inhibitoriem.

Lietojojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, flukonazolu, eritromicīnu, verapamilu) vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu, telitromicīnu un klaritromicīnu), deva jāsamazina atbilstoši norādījumiem 2. tabulā (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

<b>2. tabula. Ieteicamā deva, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem</b>		
	<b>Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori</b>	<b>Spēcīgi CYP3A inhibitori</b>
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete vienreiz dienā pirmajā dienā; - viena ivakaftora 75 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt tabletes katru dienu.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav vakara devas.

<b>2. tabula. Ieteicamā deva, lietojot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A inhibitoriem</b>		
	<b>Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori</b>	<b>Spēcīgi CYP3A inhibitori</b>
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete vienreiz dienā pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt katru dienu.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Pārmaiņus katru rītu: - viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete vienreiz dienā pirmajā dienā; - viena ivakaftora 150 mg tablete nākamajā dienā. Turpina mainīt katru dienu.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta divreiz nedēļā ar apmēram 3–4 dienu starplaiku.  Nav vakara devas.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Symkevi drošums, efektivitāte un farmakokinētika pārbaudīta ierobežotam skaitam gados vecāku pacientu. Īpaši šai pacientu grupai deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Nav ieteikumu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Piesardzība ir ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Informāciju par devu pielāgošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem skatīt 3. tabulā. Pieredzes Symkevi lietošanā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav; tāpēc tā lietošana nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus. Šādos gadījumos Symkevi jālieto samazinātā devā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) Symkevi deva nav jāpielāgo.

<b>3. tabula. Devu lietošanas ieteikumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem</b>		
	<b>Vidēji smagi traucējumi (B kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)</b>	<b>Smagi traucējumi (C kategorija pēc <i>Child-Pugh</i> klasifikācijas)</b>
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, < 30 kg	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 50 mg/ivakaftora 75 mg tablete no rīta vienreiz dienā vai retāk.  Devu lietošanas intervāli jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai un panesamībai.  Nav vakara devas.
No 6 gadiem līdz < 12 gadiem, ≥ 30 kg	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā vai retāk.  Devu lietošanas intervāli jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai un panesamībai.  Nav vakara devas.
12 gadus veci un vecāki	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā.  Nav vakara devas.	Viena tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg tablete no rīta vienreiz dienā vai retāk.  Devu lietošanas intervāli jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildes reakcijai un panesamībai.  Nav vakara devas.

#### Pediatriskā populācija

Symkevi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kuri nav sasnieguši 6 gadu vecumu, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai. Pacientiem jānorāda, ka tabletes jānorij veselas. Pirms norīšanas tabletes nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai salauzt, pašlaik nav pieejami klīniskie dati, kas atbalstītu citus lietošanas veidus.

Gan Symkevi, gan ivakaftora tabletes jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu, piemēram, uzturu, kas ieteikts standarta uztura vadlīnijās (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Symkevi nedrīkst ordinēt pacientiem ar CF, kuriem ir heterozigota *F508del* mutācija un otra *CFTR* mutācija, kas nav norādīta 4.1. apakšpunktā.

##### Paaugstināts transamināžu līmenis un aknu bojājums

Pacientiem ar CF un ar iepriekš esošu cirozi un portālo hipertensiju, saņemot citu *CFTR* modulatoru shēmu terapiju, ir ziņots par aknu funkcijas dekompensāciju, tostarp aknu bojājumu, kas ir bijis par iemeslu orgāna transplantācijai un nāvei. Tezakaftors/ivakaftors kopā ar ivakaftoru ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar progresējušu aknu slimību, un to var darīt tikai tad, ja ir paredzams, ka ieguvums atsvērs risku. Ja tezakaftors/ivakaftors tiek lietots šādiem pacientiem, viņi pēc ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar CF bieži ir paaugstināts transamināžu līmenis, tas novērots dažiem pacientiem, kuri ārstēti ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, kā arī ar ivakaftoru monoterapijā. Tāpēc visiem pacientiem pirms ārstēšanas sākuma, ik pēc 3 mēnešiem pirmajā ārstēšanas gadā un pēc tam ik pēc gada ieteicams veikt aknu funkciju testus. Pacientiem ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos anamnēzē jāapsver biežāka aknu funkciju testu kontrole. Ja nozīmīgi paaugstinās transamināžu līmenis (piemēram, pacientiem ar ALAT vai AsAT > 5 x virs normas augšējās robežas (NAR) vai arī ALAT vai AsAT > 3 x NAR un bilirubīna līmenis > 2 x NAR), devu lietošana jāpārtrauc un līdz brīdim, kad patoloģiskais stāvoklis normalizējas, rūpīgi jāseko laboratorisko analīžu rādītājiem. Pēc transamināžu līmeņa normalizēšanās jāizvērtē ieguvumi un riski zāļu lietošanas atsākšanai (skatīt 4.8. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

Symkevi lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja sagaidāmie ieguvumi pārsniedz riskus (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

##### Nieru darbības traucējumi

Piesardzība ir ieteicama pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

##### Pacienti pēc orgānu transplantācijas

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru lietošana nav pētīta pacientiem ar CF, kuriem veikta orgānu transplantācija. Tāpēc pacientiem, kam veikta transplantācija, lietošana nav ieteicama. Informāciju par mijiedarbību ar ciklosporīnu vai takrolimu skatīt 4.5. apakšpunktā.

##### Mijiedarbība ar zālēm

###### *CYP3A induktori*

Tezakaftora un ivakaftora iedarbību var pavājināt vienlaikus lietoti CYP3A induktori, kuru dēļ Symkevi un ivakaftora efektivitāte var samazināties. Tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A induktorus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

###### *CYP3A inhibitori*

Vienlaikus lietojot spēcīgus vai vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, Symkevi un ivakaftora deva jāpielāgo (skatīt 4.5. apakšpunktu un 2. un 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

## Pediatriskā populācija

### *Katarakta*

Pediatriskajiem pacientiem, kuri ārstēti ar ivakaftoru saturošām shēmām, ziņots par iegūta lēcu apduļķojuma gadījumiem bez ietekmes uz redzi. Lai gan dažos gadījumos konstatēti citi riska faktori (piemēram, kortikosteroīdu lietošana un apstarošanas ietekme), nevar izslēgt iespējamu risku, kas attiecināms uz ārstēšanu. Sākot pediatriko pacientu ārstēšanu ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, oftalmoloģiski izmeklējumi ieteicami sākumstāvoklī un dinamikā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### Nātrija saturs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Zāles, kas ietekmē tezakaftora un ivakaftora farmakokinētiku

#### *CYP3A induktori*

Tezakaftors un ivakaftors ir CYP3A substrāti (ivakaftors ir jutīgs CYP3A substrāts). Lietojot vienlaikus ar CYP3A induktoriem, var pavājināties Symkevi un ivakaftora iedarbība un tādējādi mazināties to efektivitāte. Ivakaftora lietošana vienlaikus ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A induktoru, nozīmīgi samazināja ivakaftora iedarbību [laukums zem līknes (AUC)] par 89%. Paredzams, ka arī tezakaftora iedarbība, vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A induktorus, nozīmīgi samazināsies; tāpēc nav ieteicams vienlaikus lietot spēcīgus CYP3A induktorus.

Spēcīgi CYP3A induktori ir, piemēram, rifampicīns, rifabutīns, fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle (*Hypericum perforatum*).

#### *CYP3A inhibitori*

Itrakonazola, spēcīga CYP3A inhibitora, vienlaicīga lietošana tezakaftora iedarbību (mērīta kā AUC) pastiprināja 4 reizes, bet ivakaftora AUC palielināja 15,6 reizes. Vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A inhibitorus, Symkevi deva jāpielāgo (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols un vorikonazols, telitromicīns un klaritromicīns.

Fizioloģiski pamatota farmakokinētiskā modelēšana liecināja, ka lietošana vienlaikus ar flukonazolu, vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, tezakaftora iedarbību (AUC) var pastiprināt apmēram 2 reizes. Lietošana vienlaikus ar flukonazolu ivakaftora AUC palielināja 3 reizes. Vienlaikus lietojot vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, Symkevi un ivakaftora deva jāpielāgo (skatīt 3. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Vidēji spēcīgi CYP3A inhibitori ir, piemēram, flukonazols, eritromicīns un verapamils.

Lietošana vienlaikus ar greipfrūtu sulu, kas satur vienu vai vairākas sastāvdaļas, kuras vidēji spēcīgi inhibē CYP3A, var pastiprināt ivakaftora un tezakaftora iedarbību; tāpēc ārstēšanās laikā jāizvairās no pārtikas vai dzērieniem, kas satur greipfrūtus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Tezakaftora/ivakaftora potenciāls mijiedarboties ar transportieriem*

Pētījumi *in vitro* liecina, ka tezakaftors ir uzņemšanas transportiera organiska anjonu transportēšanas polipeptīda OATP1B1, izplūdes transportiera P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein, BCRP*) substrāts. Tezakaftors nav OATP1B3 substrāts. Nav paredzams, ka tezakaftora iedarbību nozīmīgi ietekmēs lietošana vienlaikus ar OATP1B1, P-gp vai BCRP inhibitoriem, jo tā raksturīgā caurlaidība ir augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts,

ir maza. Taču M2-TEZ (tezakaftora metabolīta) iedarbību var pastiprināt P-gp inhibitori. Tāpēc, P-gp inhibitorus lietojot kopā ar Symkevi, jāievēro piesardzība.

Pētījumi *in vitro* liecina, ka ivakaftors nav OATP1B1, OATP1B3 vai P-gp substrāts. Ivakaftors un tā metabolīti ir BCRP substrāti *in vitro*. Nav paredzams, ka lietošana vienlaikus ar BCRP inhibitoriem mainīs ivakaftora un M1-IVA iedarbību, jo tā raksturīgā caurlaidība ir augsta un iespējamība, ka tas tiks izvadīts neskarts, ir maza, tāpat nav paredzams, ka jebkuras iespējamās M6-IVA iedarbības izmaiņas būs klīniski nozīmīgas.

### *Ciprofloksacīns*

Lietošana vienlaikus ar ciprofloksacīnu neietekmēja ivakaftora vai tezakaftora iedarbību. Deva nav jāpielāgo, ja Symkevi lieto vienlaikus ar ciprofloksacīnu.

### Zāles, ko ietekmē tezakaftors un ivakaftors

#### *CYP2C9 substrāti*

Ivakaftors var inhibēt CYP2C9; tāpēc, vienlaikus lietojot varfarīnu un Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, ieteicams kontrolēt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalized ratio, INR*). Citas zāles, kuru iedarbība var pastiprināties, ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds; šīs zāles jālieto piesardzīgi.

#### *CYP3A, digoksīns un citi P-gp substrāti*

##### *CYP3A substrāti*

Lietošanas vienlaikus ar (iekšķīgi lietojamu) midazolāmu, jutīgu CYP3A substrātu, neietekmēja midazolāma iedarbību. CYP3A substrātu deva nav jāpielāgo, ja tos lieto vienlaikus ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru.

##### *Digoksīns un citi P-gp substrāti*

Vienlaicīga lietošana ar digoksīnu, jutīgu P-gp substrātu, pastiprināja digoksīna iedarbību 1,3 reizes, kas ir saistīts ar vāju ivakaftora izraisītu P-gp inhibīciju. Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru lietošana var pastiprināt zāļu, kas ir jutīgi P-gp substrāti, sistēmisko iedarbību, paātrinot un pastiprinot to terapeitisko iedarbību un nevēlamās blakusparādības. Lietojot vienlaikus ar digoksīnu vai citiem P-gp substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklosporīnu, everolīmu, sirolīmu un takrolīmu, jāievēro piesardzība un jāveic atbilstoša kontrole.

##### *Hormonālie kontracepcijas līdzekļi*

Ir pētīta Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru lietošana kopā ar iekšķīgi lietojamiem estrogēna/progesterona kontracepcijas līdzekļiem; nozīmīgu ietekmi uz hormonālo kontracepcijas līdzekļu iedarbību nekonstatēja. Nav paredzams, ka Symkevi un ivakaftors mainītu hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti.

##### *OATP1B1 substrāti*

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru ir pētīts kopā ar pitavastatīnu, OATP1B1 substrātu, un klīniski nozīmīga ietekme uz pitavastatīna iedarbību netika atklāta (1,24 reizes lielāka iedarbība, pamatojoties uz AUC). OATP1B1 substrātu deva nav jāpielāgo, lietojot tos vienlaikus ar Symkevi.

### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.



#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par tezakaftora vai ivakaftora lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no zāļu lietošanas grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tezakaftors, ivakaftors vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakokinētiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par tezakaftora un ivakaftora izdalīšanos žurku mātišu pienā laktācijas periodā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

##### Fertilitāte

###### *Tezakaftors*

Dati par tezakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Tezakaftors neietekmēja žurku tēviņu un mātišu fertilitātes un reproduktīvās funkcijas rādītājus, ja deva bija līdz 100 mg/kg/dienā.

###### *Ivakaftors*

Dati par ivakaftora ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Ivakaftors ietekmēja žurku fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti, kuri ārstējas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, kā arī ar ivakaftoru monoterapijā, ziņots par reiboni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti, kam rodas reibonis, jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus vai neapkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības 12 gadus veciem vai vecākiem pacientiem, kuri 3. fāzes klīniskajos pētījumos lietoja Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, bija galvassāpes (14 %, salīdzinot ar 11 % placebo grupā) un nazofaringīts (12 %, salīdzinot ar 10 % placebo grupā).

##### Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulā

4. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos, lietojot Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un ivakaftoru monoterapijā. Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>4. tabula. Nevēlamās blakusparādības</b>		
<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Nevēlamās blakusparādības</b>	<b>Biežums</b>
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts*	ļoti bieži
	Rinīts	bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes*, reibonis*	ļoti bieži
Ausu un labirinta bojājumi	Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī, tinīts, bungādiņas hiperēmija, vestibulārs traucējums	bieži
	Aizlikta auss	retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Orofaringeālas sāpes, aizlikts deguns	ļoti bieži
	Aizlikti deguna blakusdobumi*, rīkles apsārtums	bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā, caureja	ļoti bieži
	Slikta dūša*	bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Transamināžu līmeņa paaugstināšanās	ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	ļoti bieži
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Veidojumi krūšu dziedzeros	bieži
	Krūšu dziedzeru iekaisums, ginekomastija, krūšgalu izmaiņas, sāpes krūšgalos	retāk
Izmeklējumi	Baktērijas krēpu uzņēmumā	ļoti bieži

\* Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos ar IVA/TEZ kombinācijā ar ivakaftoru.

Drošuma dati par 1042 pieaugušajiem un 130 bērniem vecumā no 6 līdz 12 gadiem, kuri ārstēti ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru līdz papildu 96 nedēļām divos drošuma un efektivitātes pārejas pētījumos (attiecīgi 661-110 un 661-116, A daļa), atbilda drošuma datiem, kas iegūti ar placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Transamināžu līmeņa paaugstināšanās*

Ar placebo kontrolētajos 3. fāzes pētījumos pieaugušajiem (līdz 24 nedēļām) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 vai > 3 x NAR sastopamība bija līdzīga ar Symkevi un ar placebo ārstētajiem pacientiem; 0,2 %, 1,0 % un 3,4 % ar Symkevi ārstētajiem pacientiem un 0,4 %, 1,0 % un 3,4 % ar placebo ārstētajiem pacientiem. Viens pacients (0,2 %) aktīvo zāļu grupā un divi pacienti (0,4 %) placebo grupā pilnīgi pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Neviens ar Symkevi ārstētam pacientam transamināzes līmenis nepaaugstinājās > 3 x NAR saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 x NAR.

#### Pediātriskā populācija

Symkevi lietošanas kombinācijā ar ivakaftoru drošumu novērtēja 124 pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem. Tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg un ivakaftora 150 mg deva nav pētīta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 līdz < 40 kg.

Drošuma profils bērniem un pusaudžiem parasti ir līdzīgs, tas ir līdzīgs arī pieaugušo pacientu drošuma profilam.

24 nedēļas ilgā atklātā 3. fāzes pētījumā pacientiem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem (pētījums 661-113, B daļa, n = 70) maksimālā transamināžu (AlAT vai AsAT) līmeņa > 8, > 5 un > 3 x NAR sastopamība bija attiecīgi 1,4 %, 4,3 % un 10,0 %. Nevienam ar Symkevi ārstētam pacientam transamināžu līmenis nepaaugstinājās > 3 x NAR saistībā ar paaugstinātu kopējo bilirubīnu > 2 x NAR, vai neviens nepārtrauca ārstēšanu ar Symkevi paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ. Viens pacients pārtrauca ārstēšanos paaugstināta transamināžu līmeņa dēļ un pēc tam sekmīgi atsāka ārstēšanos ar Symkevi (informāciju par paaugstināta transamināžu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā).

#### Citas īpašas pacientu grupas

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru drošuma profils, ieskaitot elpošanas sistēmas traucējumus (piemēram, diskomforta sajūtu krūškurvī, aizdusu un patoloģisku elpošanu), parasti bija līdzīgs visās pacientu apakšgrupās, ieskaitot analīzi pēc vecuma, dzimuma un sākumstāvokļa paredzamā FEV<sub>1</sub> procentos (ppFEV<sub>1</sub>).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Nav zināmu Symkevi pārdozēšanas risku, un specifisks antidots pret pārdozēšanu nav pieejams. Pārdozēšanas ārstēšanā ietilpst vispārēji balstterapijas pasākumi, ieskaitot pacienta dzīvībai svarīgo rādītāju kontroli un klīniskā stāvokļa novērošanu.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1 Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi līdzekļi elpošanas sistēmas slimību ārstēšanai; ATĶ kods: R07AX31

#### Darbības mehānisms

Tezakaftors ir selektīvs CFTR labotājs, kas saistās ar CFTR pirmo transmembrānas domēnu (*Membrane Spanning Domain, MSD-1*). Tezakaftors veicina normālu vai vairāku mutantu CFTR (tostarp F508del-CFTR) formu celulāro apstrādi un transportu, palielinot šūnu virsmas piegādātā CFTR proteīna daudzumu un tādējādi *in vitro* pastiprinot hlorīda transportu.

Ivakaftors ir CFTR pastiprinātājs, kas pastiprina CFTR atvērta kanāla varbūtību (jeb vārtus) šūnu virsmā, pastiprinot hlorīda transportu. Lai ivakaftors darbotos, šūnu virsmā jābūt CFTR proteīnam. Ivakaftors var pastiprināt CFTR proteīnu, ko šūnu virsmas piegādā tezakaftors, tādējādi vēl vairāk pastiprinot hlorīda transportu nekā tikai viena vai otra aktīvā viela. Kombinācija mērķē uz patoloģisko CFTR proteīnu, palielinot CFTR daudzumu un darbību šūnu virsmā un tādējādi palielinot elpceļu virsmas šķidrums augstumu un skropstiņepitēlija šūnu biežumu *in vitro* cilvēka bronhu epitēlija (*human bronchial epithelial, HBE*) šūnās no CF pacientiem ar homozigotu F508del. Precīzais mehānisms, kā tezakaftors uzlabo F508del-CFTR celulāro apstrādi un transportu un kā ivakaftors pastiprina F508del-CFTR, nav zināms.

## Farmakodinamiskā iedarbība

### *Iedarbība uz hlorīda līmenī sviedros*

Pētījumā 661-106 (pacienti ar homozigotu *F508del* mutāciju) ārstēšanas atšķirība starp Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un placebo vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija -10,1 mmol/l (95 % TI: -11,4, -8,8; nominālā *P* vērtība < 0,0001\*).

Pētījumā 661-108 (pacienti ar heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību) ārstēšanas atšķirība starp Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un placebo vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -9,5 mmol/l (95 % TI: -11,7, -7,3; nominālā *P* vērtība < 0,0001\*), bet starp ivakaftoru un placebo tā bija -4,5 mmol/l (95% TI: -6,7, -2,3; nominālā *P* vērtība < 0,0001\*).

Pētījumā 661-115 (pacienti vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem ar homozigotu vai heterozigotu *F508del* mutāciju un otru mutāciju, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību) vienā ārstēšanas veidā vidējā absolūtā izmaiņā hlorīda līmenī sviedros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai bija -12,3 mmol/l (95 % TI: -15,3, -9,3; nominālā *P* vērtība < 0,0001). Apakšgrupas analizē pacientiem ar F/F vidējā absolūtā izmaiņa bija -12,9 mmol/l (95 % TI: -16,0, -9,9), un pacientiem ar F/RF vidējā absolūtā izmaiņa bija -10,9 mmol/l (95 % TI: -20,8, -0,9).

\*Nominālā *P* vērtība, balstoties uz hierarhiskās testēšanas procedūru.

Pētījuma 661-116 A daļā pacienti (vecumā no 6 gadiem) pārgāja no pētījuma 661-113 B daļas un pētījuma 661-115. Sviedru hlorīda izmaiņas, kas tika novērotas pētījuma 661-113 B daļā un pētījumā 661-115, saglabājās 96 ārstēšanas nedēļu laikā ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru. 96. nedēļā MK (mazāko kvadrātu) vidējā absolūtā izmaiņa hlorīda līmenī sviedros no primārā sākumstāvokļa pacientiem no pētījuma 661-113 B daļas bija -16,2 mmol/l (95 % TI: -21,9; -10,5), un pacientiem no pētījuma 661-115 tā bija -13,8 mmol/l (95 % TI: -17,7; -9,9).

### *EKG novērtējums*

Ne tezakaftors, ne ivakaftors nepagarina QTcF intervālu veselīgiem cilvēkiem, ja lieto devu, kas 3 reizes pārsniedz terapeitisko devu.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

Symkevi kombinācijā ar ivakaftora 150 mg tableti efektivitāti pieaugušiem un pusaudžu vecuma pacientiem ar CF pierādīja divos 3. fāzes dubultmaskētos, kontrolētos pētījumos (pētījums 661-106 un pētījums 661-108) un vienā 3. fāzes atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 661-110).

Pētījums 661-106 bija 24 nedēļas ilgs, randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums. Pavisam 504 pacientus, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 26,3 gadi) un kam bija homozigota *F508del* mutācija *CFTR* gēnā, nejaušināti iedalīja grupās (nejaušināšana attiecībā 1:1: 248 Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru grupā, 256 placebo grupā). Pacientu paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos (ppFEV<sub>1</sub>) atlases brīdī bija diapazonā no 40 līdz 90 %. Vidējais ppFEV<sub>1</sub> sākumstāvoklī bija 60,0 % (diapazons: no 27,8 % līdz 96,2 %).

Pētījums 661-108 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts, 2 periodu, 3 ārstēšanas veidu, 8 nedēļas ilgs krustenisks pētījums. Pavisam 244 pacientus, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki (vidējais vecums: 34,8 gadi) un kam bija heterozigota *F508del* mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību, nejaušināti iedalīja grupās, kur ārstēšanas veidi ietvēra Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, ivakaftoru un placebo. Pacientu ppFEV<sub>1</sub> atlases brīdī bija diapazonā no 40 līdz 90 %. Vidējais ppFEV<sub>1</sub> sākumstāvoklī bija 62,3 % (diapazons: no 34,6 % līdz 93,5 %).

Pētījumos 661-106 un 661-108 pacienti turpināja lietot CF standarta ārstēšanas līdzekļus (piemēram, bronhodilatatorus, inhalējamās antibiotikas, alfa dornāzi un hipertensisko fizioloģisko šķīdumu) un bija

piemēroti iekļaušanai 96 nedēļas ilgā atklātā pagarinājuma pētījumā (pētījums 661-110). Pacientiem bija apstiprināts protokolā norādītais *CFTR* mutācijas genotips un apstiprināta CF diagnoze.

Pacientus, kam anamnēzē bija organisms, ko saista ar plaušu stāvokļa ātrāku pasliktināšanos, piemēram, *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* vai *Mycobacterium abscessus*, koloniju veidošanās vai kam atases brīdī bija vismaz divi patoloģiski aknu funkciju testu rādītāji (AlAT, AsAT, SF, GGT  $\geq 3 \times$  NAR vai kopējais bilirubīns  $\geq 2 \times$  NAR), vai AsAT vai AlAT  $\geq 5 \times$  NAR, neiekļāva nevienā no šiem abiem pētījumiem.

#### *Pētījums 661-106*

Pētījumā 661-106 ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV<sub>1</sub> rādītājā (5. tabula). Ārstēšanas atšķirība starp Symkevi (kombinācijā ar ivakaftoru) un placebo primārajā mērķa kritērijā – ppFEV<sub>1</sub> rādītāja vidējā absolūtajā izmaiņā (95 % TI) no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai bija 4,0 procentpunkti (95 % TI: 3,1, 4,8;  $P < 0,0001$ ). Vidējo uzlabojumu ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 24 nedēļu periodu. Uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, dzimuma, sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub>, *Pseudomonas* koloniju veidošanās, CF standarta ārstēšanas līdzekļu vienlaicīgas lietošanas un ģeogrāfiskā reģiona. Primāros un galvenos sekundāros rezultātus skatīt 5. tabulā.

<b>5. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 661-106)</b>			
<b>Analīze</b>	<b>Statistiskais rādītājs</b>	<b>Placebo N = 256</b>	<b>Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru N = 248</b>
<b>Primārā</b>			
ppFEV <sub>1</sub> sākumstāvokļa vērtība	n/N Vidējais (SN)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Vidējā absolūtā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (procentpunkti)**	Ārstēšanas atšķirība Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI) <i>P</i> vērtība	4,0 (3,1; 4,8)  <i>P</i> < 0,0001*
<b>Galvenā sekundārā</b>			
ppFEV <sub>1</sub> sākumstāvokļa vērtība	n/N Vidējais (SN)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Relatīvā izmaiņa no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (%)**	Ārstēšanas atšķirība Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI) <i>P</i> vērtība	6,8 (5,3; 8,3)  <i>P</i> < 0,0001*
Plaušu slimību saasināšanās gadījumi	Pacientu ar gadījumiem skaits n/N Gadījumu skaits (aprēķinātais gadījumu koeficients gadā <sup>†</sup> )	88/256  122 (0,99)	62/248  78 (0,64)
	Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai	Koeficientu attiecība ( <i>Rate ratio</i> , <i>RR</i> ) (95 % TI) <i>P</i> vērtība	0,65 (0,48; 0,88)  <i>P</i> = 0,0054*
KMI sākumstāvokļa vērtība	n/N Vidējais (SN)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absolūtā KMI izmaiņa no sākumstāvokļa 24. nedēļā (kg/m <sup>2</sup> )**	Ārstēšanas atšķirība Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI) <i>P</i> vērtība	0,06 (-0,08; 0,19)  <i>P</i> = 0,4127 <sup>#</sup>
	n/N Vidējais (SN)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)

<b>5. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 661-106)</b>			
<b>Analīze</b>	<b>Statistiskais rādītājs</b>	<b>Placebo N = 256</b>	<b>Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru N = 248</b>
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita sākumstāvokļa vērtība	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Absolūtās izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (punktos)**	Ārstēšanas atšķirība Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI) P vērtība	5,1 (3,2; 7,0)  nominālā $P < 0,0001^{\pm}$	
<p>ppFEV<sub>1</sub>: paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SN: standarta novirze; MK vidējais: mazāko kvadrātu metodes vidējais rādītājs; TI: ticamības intervāls; KMI: ķermeņa masas indekss; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa (<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i>).</p> <p>** Jauktās iedarbības modelis atkārtotiem kritērijiem ar ārstēšanu, vizīti, ārstēšanas un atsevišķas vizītes savstarpēju iedarbību, dzimumu, vecuma grupu (&lt; 18, &gt;= 18 gadi) atlases brīdī, sākumstāvokļa vērtību un sākumstāvokļa vērtības un atsevišķas vizītes savstarpēju iedarbību kā fiksētu iedarbību.</p> <p>* Norāda statistisko ticamību, kas apstiprināta hierarhiskās testēšanas procedūrā.</p> <p>† Novērtētais gadījumu koeficients gadā aprēķināts, pieņemot 48 nedēļas gadā.</p> <p># P vērtība nebija statistiski ticama.</p> <p>± Nominālā P vērtība, balstoties uz hierarhiskās testēšanas procedūru.</p>			

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru bija saistīts ar smagu plaušu slimību saasināšanās mazāku gadījumu koeficientu gadā, kad nepieciešama ievietošana stacionārā vai ārstēšana ar i. v. ievadāmām antibiotikām (0,29), salīdzinot ar placebo (0,54). Koeficientu attiecība salīdzinājumā ar placebo bija 0,53 (95 % TI: 0,34, 0,82; nominālā  $P$  vērtība = 0,0042). Plaušu slimību saasināšanās gadījumu, kad nepieciešama ārstēšana ar i. v. ievadāmām antibiotikām, bija mazāk ārstēšanas grupā, salīdzinot ar placebo grupu ( $RR$ : 0,53 [95 % TI: 0,34, 0,82]; nominālā  $P$  vērtība = 0,0042). Plaušu slimību saasināšanās gadījumu skaits, kad nepieciešama ievietošana stacionārā, ārstēšanas grupās bija līdzīgs ( $RR$ : 0,78 [95 % TI: 0,44, 1,36];  $P$  = 0,3801).

KMI palielinājās abās ārstēšanas grupās (Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru: 0,18 kg/m<sup>2</sup>, placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Ārstēšanas atšķirība 0,06 kg/m<sup>2</sup> KMI rādītāja vidējā izmaiņā no sākumstāvokļa līdz 24. nedēļai (95 % TI: -0,08, 0,19) nebija statistiski ticama ( $P$  = 0,4127).

Attiecībā uz CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitu (elpošanas sistēmas simptomu, tostarp klepus, krēpu veidošanās un apgrūtinātas elpošanas, novērtējums pacientiem ar CF) pacientu procentuālā attiecība ar vismaz 4 punktu palielinājumu no sākumstāvokļa (minimālā klīniski nozīmīgā atšķirība) 24. nedēļā Symkevi grupā bija 51,1 %, bet placebo grupā – 35,7 %.

#### *Pētījums 661-108*

244 pacientiem, ko iesaistīja pētījumā 661-108, bija šādas norādītās mutācijas, kas saistītas ar atlikušā CFTR darbību: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* un *3849+10kbC→T*.

Pētījumā 661-108 ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru iznākums bija statistiski ticams uzlabojums ppFEV<sub>1</sub> rādītājā (6. tabula). Ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un placebo, primārajā mērķa kritērijā – ppFEV<sub>1</sub> rādītāja vidējā absolūtajā izmaiņā no pētījuma sākuma līdz 4. nedēļas un 8. nedēļas vidējam rādītājam – bija 6,8 procentpunkti (95 % TI: 5,7, 7,8;  $P < 0,0001$ ). Ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma vienu pašu

ivakaftoru un placebo, bija 4,7 procentpunkti (95 % TI: 3,7, 5,8;  $P < 0,0001$ ), bet starp pacientiem, kuri saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un vienu pašu ivakaftoru, bija 2,1 procentpunkts (95 % TI: 1,2, 2,9). Vidējo uzlabojumu ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja pirmajā novērtēšanā 15. dienā, un tas turpinājās visu ārstēšanas 8 nedēļu periodu. Uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā novēroja neatkarīgi no vecuma, slimības smaguma pakāpes, dzimuma, mutācijas kategorijas, *Pseudomonas* koloniju veidošanās, CF standarta ārstēšanas līdzekļu vienlaicīgas lietošanas un ģeogrāfiskā reģiona. Primāros un galvenos sekundāros rezultātus skatīt 6. tabulā.

<b>6. tabula. Efektivitātes primārā un galvenā sekundārā analīze, pilnās analīzes kopa (pētījums 661-108)</b>				
<b>Analīze</b>	<b>Statistiskais rādītājs</b>	<b>Placebo N = 161</b>	<b>Ivakaftors N = 156</b>	<b>Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru N = 161</b>
ppFEV <sub>1</sub> sākumstāvokļa vērtība	n/N Vidējais (SN)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Absolūtās izmaiņas no sākuma līdz 4. nedēļas un 8. nedēļas vidējam rādītājam (procentpunkti)**	Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar placebo mazāko kvadrātu (MK) vidējo vērtību (95 % TI) <i>P</i> vērtība	NA  <i>P</i> < 0,0001*	4,7 (3,7; 5,8)  <i>P</i> < 0,0001*
	Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar IVA mazāko kvadrātu (MK) vidējo vērtību (95 % TI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita sākumstāvokļa vērtība	n/N Vidējais (SN)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Izmaiņas grupas ietvaros Mazāko kvadrātu (MK) vidējā vērtība (95 % TI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Absolūtās izmaiņas no sākuma līdz 4. nedēļas un 8. nedēļas vidējam rādītājam (punkti)**	Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar placebo mazāko kvadrātu (MK) vidējo vērtību (95 % TI) <i>P</i> vērtība	NA  <i>P</i> < 0,0001*	9,7 (7,2; 12,2)  <i>P</i> < 0,0001*
	Ārstēšanas atšķirība salīdzinājumā ar IVA mazāko kvadrātu (MK) vidējo vērtību (95 % TI)	NA	NA	11,1 (8,7; 13,6)  1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV <sub>1</sub> : paredzamais forsētas izelpas tilpums vienā sekundē procentos; SN: standarta novirze; MK vidējais: mazāko kvadrātu metodes vidējais rādītājs; TI: ticamības intervāls; NA: nav attiecināms; IVA: ivakaftors; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ). ** Lineārais jauktās iedarbības modelis, kurā ārstēšana, periods un pētījuma sākumstāvokļa ppFEV <sub>1</sub> ir fiksēta iedarbība, bet pacients — nejausa iedarbība. * Norāda statistisko ticamību, kas apstiprināta hierarhiskās testēšanas procedūrā.				



### Pacientu ar smagu plaušu disfunkciju (ppFEV<sub>1</sub> < 40) apakšgrupas analīze

Pētījumā 661-106 un pētījumā 661-108 pavisam bija 39 pacienti ar ppFEV<sub>1</sub> < 40, kuri saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru. Pētījumā 661-106 bija 23 pacienti ar sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub> < 40, kuri saņēma Symkevi, un 24 pacienti, kuri saņēma placebo. Vidējā ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma Symkevi un placebo, ppFEV<sub>1</sub> rādītāja absolūtajā izmaiņā līdz 24. nedēļai šajā apakšgrupā bija 3,5 procentpunkti (95 % TI: 1,0, 6,1). Pētījumā 661-108 bija 16 pacienti ar sākumstāvokļa ppFEV<sub>1</sub> < 40, kuri saņēma Symkevi, 13 pacienti, kuri saņēma ivakaftoru, un 15 pacienti, kuri saņēma placebo. Vidējā ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma Symkevi un placebo, ppFEV<sub>1</sub> rādītāja absolūtajā izmaiņā līdz 4. nedēļas un 8. nedēļas vidējam rādītājam bija 4,4 procentpunkti (95 % TI: 1,1, 7,8). Vidējā ārstēšanas atšķirība starp pacientiem, kuri saņēma ivakaftoru un placebo, bija 4,4 procentpunkti (95 % TI: 0,9, 7,9).

### Pētījums 661-110

Pētījums 661-110 bija 3. fāzes atklāts, daudzcentru, pārejas, 96 nedēļas ilgs pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru drošumu un efektivitāti pacientiem no pētījuma 661-106 (n = 462) un pētījuma 661-108 (n = 227). Pētījumā 661-110 efektivitāte bija sekundārais mērķis, un efektivitātes mērķa kritērijiem dažādos faktorus nepielāgoja.

Pacientiem, kuri pētījumā 661-106 un pētījumā 661-108 saņēma placebo, bet pētījumā 661-110 saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, novēroja uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā [pētījums 661-106: izmaiņas grupas ietvaros = 2,1 (95 % TI: 0,8, 3,3) procentpunkts, pētījums 661-108: izmaiņas grupas ietvaros = 4,1 (95 % TI: 2,2, 6,0) procentpunkti]. Pacientiem, kuri primārajos pētījumos saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un ārstēšanos turpināja, pagarinājuma pētījumā novēroja nelielu pavājināšanos ppFEV<sub>1</sub> rādītājā, taču vispārējā ārstēšanas iedarbība aizvien bija pozitīva 120 nedēļas un 104 nedēļas attiecīgi pētījumā 661-106 un pētījumā 661-108.

Līdzīgas tendences tika novērotas attiecībā uz CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaitu, plaušu slimību saasināšanās ātrumu un ŪMI.

### Pediatriskā populācija

#### Pusaudži vecumā no 12 gadiem

Pusaudži tika iekļauti pētījumā kopā ar pieaugušajiem.

#### Pusaudžu vecuma pacienti ar CF, kas ir homozigotiski F508del mutācijai CFTR gēnā (pētījums 661-106)

Vidējā absolūtā izmaiņa no ppFEV<sub>1</sub> (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) attiecībā pret sākumstāvokli bija 3,5 (0,6) procentpunkti Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā un -0,4 (0,6) procentpunkti placebo grupā pētījumā 661-106. Pacientiem, kuri pētījumā 661-106 saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un ārstēšanos turpināja, novēroja ilgstošus uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā 96 nedēļas pētījumā 661-110 [izmaiņas grupas ietvaros = 1,5 (1,6) procentpunkti]. Pacientiem, kuri tika iepriekš ārstēti ar placebo un pētījumā 661-110 saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru, novēroja 0,9 (1,7) procentpunktu pieaugumu.

Vidējā absolūtā izmaiņa (SK) no ŪMI z vērtības attiecībā pret sākumdatiem bija -0,01(0,05) kg/m<sup>2</sup> Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā un 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> placebo grupā pētījumā 661-106. Pētījumā 661-110 izmaiņa ŪMI z vērtībā Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā tika saglabāta, un pacientiem, kuri tika iepriekš ārstēti ar placebo, novēroja pieaugumu par 0,12 (0,07) kg/m<sup>2</sup>.

Pusaudžu vecuma pacienti ar CF, kas bija heterozigotiski F508del mutācijai un otrai mutācijai ar atlikušā CFTR darbību (pētījums 661-108)

Vidējā absolūtā izmaiņa no ppFEV<sub>1</sub> (primārais efektivitātes mērķa kritērijs) attiecībā pret sākumstāvokli bija 11,7 (1,2) procentpunkti Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā, 7,6 (1,2) procentpunkti ivakaftora grupā un -0,4 (1,2) procentpunkti placebo grupā pētījumā 661-108. Pacientiem, kuri pētījumā 661-108 saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru un ārstēšanos turpināja, novēroja ilgstošus uzlabojumus ppFEV<sub>1</sub> rādītājā 96 nedēļas pētījumā 661-110 [izmaiņas grupas ietvaros = 16,9 (4,0) procentpunkti]. Pacientiem, kuri tika iepriekš ārstēti ar ivakaftoru vai placebo un saņēma Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru pētījumā 661-110, novēroja pieaugumu attiecīgi par 4,1 (4,5) procentpunktu un 6,0 (3,5) procentpunktiem.

Vidējā absolūtā izmaiņa (SK) no ŪMI z vērtības attiecībā pret sākumdatiem bija 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā, 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> ivakaftora grupā un 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> placebo grupā pētījumā 661-108. Pētījumā 661-110 izmaiņa ŪMI z vērtībā tika saglabāta Symkevi un ivakaftora kombinācijas grupā 0,29 (0,22) kg/m<sup>2</sup>, ivakaftora grupā 0,23 (0,27) kg/m<sup>2</sup> un placebo grupā 0,23 (0,19) kg/m<sup>2</sup>.

*Pediatrikie pacienti vecumā no 6 līdz <12 gadiem*

Pētījums 661-115

Pētījums 661-115 bija 8 nedēļas ilgs, dubultmaskēts 3. fāzes pētījums 67 pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz nepilniem 12 gadiem (vidējais vecums 8,6 gadi), kurus nejaušināti attiecībā 4:1 iedalīja Symkevi vai maskētā grupā. Symkevi grupā iekļāva pacientus, kam bija homozigota F508del mutācija (F/F) (n = 42) vai heterozigota F508del mutācija un otra mutācija, kas saistīta ar atlikušā CFTR darbību (F/RF) (n = 12). Maskētās grupas bija placebo grupa homozigotas F/F gadījumā (n = 10) vai ivakaftora grupa heterozigotas F/RF gadījumā (n = 3). Piecdesmit četri pacienti saņēma tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg un ivakaftoru 75 mg (pacienti, kuru ķermeņa masa sākumā bija < 40 kg) vai tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg un ivakaftoru 150 mg (pacienti, kuru ķermeņa masa sākumā bija ≥ 40 kg) ar 12 stundu starplaiku. Pacientiem, kuri saņēma tezakaftoru/ivakaftoru, atlasē ppFEV<sub>1</sub> bija ≥ 70 % [sākumstāvoklī vidējais ppFEV<sub>1</sub> bija 86,5 % (diapazons: 57,9, 124,1 %)], sākumstāvoklī LCI<sub>2,5</sub> bija 9,56 (diapazons: 6,95, 15,52) un ķermeņa masa bija ≥ 15 kg. Pētījumā neiekļāva pacientus ar aknu vai nieru darbības traucējumiem. Aknu darbības traucējumi bija definēti kā jebkuri vismaz divi šādi rādītāji: ≥ 3 x NAR AsAT, AlAT, GGT, ALP; ≥ 2 x NAR kopējais bilirubīns vai ≥ 5 x NAR AlAT vai AsAT. Nieru darbības traucējumi bija definēti kā GFĀ ≤ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ko aprēķina pēc *Counahan-Barratt* vienādojuma.

Pētījumā 661-115 ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru iznākums bija statistiski nozīmīgs LCI<sub>2,5</sub> samazinājums grupas ietvaros no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai. LCI<sub>2,5</sub> samazinājumu novēroja 2. nedēļā, un tas saglabājās līdz 8. nedēļai. Primāro un galveno sekundāro mērķa kritēriju kopsavilkumu skatīt 7. tabulā. Augšanas rādītāji, kas bija pētnieciskie mērķa kritēriji, saglabājās stabili ārstēšanas ar Symkevi 8 nedēļās.

<b>7. tabula. Symkevi iedarbība uz efektivitātes rādītājiem (pētījums 661-115)</b>		
<b>Rādītājs</b>	<b>Sākotnējā vidējā vērtība (SN) N = 54</b>	<b>Absolūtās izmaiņas līdz 8. nedēļai* vidējā vērtība (95 % TI) N = 54</b>
<b>Primārais mērķa kritērijs</b>		
LCI <sub>2,5</sub>	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74, -0,29) P < 0,0001

<b>7. tabula. Symkevi iedarbība uz efektivitātes rādītājiem (pētījums 661-115)</b>		
<b>Rādītājs</b>	<b>Sākotnējā vidējā vērtība (SN) N = 54</b>	<b>Absolūtās izmaiņas līdz 8. nedēļai* vidējā vērtība (95 % TI) N = 54</b>
<b>Sekundārie un citi galvenie mērķa kritēriji</b>		
CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaits (punktos)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1, 4,6)
ppFEV <sub>1</sub>	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
SN: standartnovirze; TI: ticamības intervāls; CFQ-R: cistiskās fibrozes rediģētā anketa ( <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> ); FEV <sub>1</sub> : forsētas izelpas tilpums 1 sekundē. * Izmaiņas grupas ietvaros.		

Pacientu ar F/F un F/RF apakšgrupas analīzē LCI<sub>2,5</sub> vidējā absolūtā izmaiņa grupas ietvaros bija attiecīgi -0,39 (95 % TI: -0,67, -0,10) un -0,92 (95 % TI: -1,65, -0,20). CFQ-R elpošanas sistēmas sadaļas punktu skaita vidējā izmaiņa pacientiem ar F/F un F/RF grupas ietvaros bija attiecīgi 1,4 punkti (95 % TI: -1,9, 4,7) un 5,6 punkti (95 % TI: -2,8, 13,9).

Tezakaftora 100 mg/ivakaftora 150 mg un ivakaftora 150 mg deva nav pētīta klīniskajos pētījumos bērniem vecumā no 6 līdz nepilniem 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir no 30 līdz < 40 kg.

#### Pētījuma 661-116 A daļa

Pētījuma 661-116 A daļa bija 3. fāzes atklāts, daudzcentru, pārejas 96 nedēļas ilgs pētījums, lai novērtētu ilgstošas ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru drošumu un efektivitāti pacientiem vecumā no 6 gadiem. Pacienti pētījuma 661-116 A daļā pārgāja no pētījuma 661-113 B daļas (n = 64) un pētījuma 661-115 (n = 66). Pētījums 661-113 bija 3. fāzes atklāts pētījums, lai novērtētu ārstēšanas ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru drošumu un efektivitāti pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem. MK vidējie novērtējumi saistībā ar pētījumu 661-115 tika aprēķināti pacientiem, kuri primārajā pētījumā tika randomizēti tezakaftora/ivakaftora grupā (n = 53). Efektivitāte bija pētījuma A daļas sekundārais mērķis.

Izmaiņas, kas tika novērotas primārajos pētījumos, saglabājās 96 ārstēšanas nedēļu laikā ar Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru.

96. nedēļā MK vidējā absolūtā izmaiņa LCI<sub>2,5</sub> vērtībā no primārā sākumstāvokļa pacientiem no pētījuma 661-115 bija -0,95 (95 % TI: -1,38; -0,52).

MK vidējā absolūtā izmaiņa CFQ-R elpošanas sistēmas rādītājā no primārā sākumstāvokļa pacientiem no pētījuma 661-113 B daļas bija 6,0 punkti (95 % TI: 1,1; 10,8), un pacientiem no pētījuma 661-115 tā bija 6,4 punkti (95 % TI: 3,5; 9,3).

MK vidējā absolūtā izmaiņa KMI z-vērtībā no primārā sākumstāvokļa pacientiem no pētījuma 661-113 B daļas bija 0,07 punkti (SN: 0,61), un pacientiem no pētījuma 661-115 tā bija 0,05 punkti (SN: 0,52).

#### *Bērni, kuri jaunāki par 6 gadiem*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Symkevi lietošanu kombinācijā ar ivakaftoru vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās cistiskajai fibrozei. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tezakaftora un ivakaftora farmakokinētika ir līdzīga veselīgiem brīvprātīgajiem pieaugušajiem un pacientiem ar CF. Lietojot tezakaftoru vienreiz dienā un ivakaftoru divreiz dienā pacientiem ar CF, tezakaftora un ivakaftora līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta attiecīgi 8 dienās un 3–5 dienās pēc ārstēšanās sākuma. Līdzsvara koncentrācijā uzkrāšanās koeficients ir apmēram 2,3 tezakaftoram un 3,0 ivakaftoram. Tezakaftora (lietojot vienu pašu vai kombinācijā ar ivakaftoru) iedarbība pastiprinās apmēram proporcionāli devai, devas palielinot no 10 mg līdz 300 mg vienreiz dienā.

Tezakaftora un ivakaftora galvenie farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā norādīti 8. tabulā.

<b>8. tabula. Tezakaftora un ivakaftora vidējie (SN) farmakokinētiskie rādītāji līdzsvara koncentrācijā pacientiem ar CF</b>				
	<b>Zāles</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24 h</sub> vai AUC<sub>0-12 h</sub> (µg h/ml)*</b>
<b>Tezakaftors 100 mg vienreiz dienā/ivakaftors 150 mg ik pēc 12 stundām</b>	Tezakaftors	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftors	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
* AUC <sub>0-24 h</sub> tezakaftoram un AUC <sub>0-12 h</sub> ivakaftoram				

### Uzsūkšanās

Pēc vienas devas veselīgiem brīvprātīgajiem cilvēkiem pēc ēšanas tezakaftors uzsūcās ar laika mediānu (diapazons) līdz maksimālajai koncentrācijai (t<sub>max</sub>) apmēram 4 stundas (2–6 stundas). Ivakaftora t<sub>max</sub> mediāna (diapazons) bija apmēram 6 stundas (3–10), ja zāļu lietotājs ir paēdis. Tezakaftora AUC nemainījās, ja to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietojot kombinācijā ar tezakaftoru, ivakaftora AUC palielinājās apmēram 3 reizes, ja to lietoja kopā ar taukus saturošu uzturu; tāpēc Symkevi un ivakaftors jālieto kopā ar taukus saturošu uzturu.

### Izkliede

Apmēram 99% tezakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīnu. Apmēram 99% ivakaftora saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar alfa-1-skābes glikoproteīnu un albumīnu. Ja paēduši pacienti ar CF vienreiz dienā iekšķīgi lietojuši tezakaftoru 100 mg kombinācijā ar ivakaftoru 150 mg ik pēc 12 stundām, vidējais (± SN) tezakaftora un ivakaftora šķietamais izkļiedes tilpums bija attiecīgi 271 (157) l un 206 (82,9) l. Ne tezakaftors, ne ivakaftors preferenciāli nenodalās cilvēka sarkanajās asinīs šūnās.

### Biotransformācija

Tezakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* dati liecina, ka tezakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP3A5. Pēc 100 mg <sup>14</sup>C-tezakaftora vienas devas iekšķīgas lietošanas veselīgiem vīriešiem trīs galvenie cirkulējošie tezakaftora metabolīti cilvēkiem bija M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ, kas veidoja attiecīgi 15 %, 31 % un 33 % no kopējiem radioaktīvajiem savienojumiem. Katra metabolīta līdzsvara koncentrācijā M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ iedarbība ir apmēram 1,5 reizes lielāka nekā tezakaftoram. M1-TEZ iedarbīgums ir līdzīgs tezakaftora iedarbīgumam, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M2-TEZ ir farmakoloģiski daudz neaktīvāks par tezakaftoru vai M1-TEZ, bet M5-TEZ nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu. Vēl viens sekundārs cirkulējošais metabolīts M3-TEZ veidojas tezakaftora tiešas glikuronizācijas ceļā.

Arī ivakaftors cilvēkiem plaši metabolizējas. *In vitro* un *in vivo* dati liecina, ka ivakaftoru metabolizē galvenokārt CYP3A4 un CYP3A5. M1-IVA un M6-IVA ir divi galvenie ivakaftora metabolīti cilvēkiem. M1-IVA ir apmēram viena sestā daļa no ivakaftora iedarbīguma, tas tiek uzskatīts par farmakoloģiski aktīvu. M6-IVA nav uzskatāms par farmakoloģiski aktīvu.

CYP3A4\*22 heterozigotā genotipa ietekme uz tezakaftora un ivakaftora iedarbību atbilst ietekmei, ko novēro, vienlaikus lietojot vāju CYP3A4 inhibitoru, un tā nav klīniski nozīmīga. Tezakaftora un ivakaftora devas pielāgošana nav uzskatāma par nepieciešamu. Dati par CYP3A4\*22 homozigotā genotipa pacientiem nav pieejami.

### Eliminācija

Ja paēduši pacienti ar CF vienreiz dienā iekšķīgi lietojuši tezakaftoru 100 mg kombinācijā ar ivakaftoru 150 mg ik pēc 12 stundām, vidējais (± SN) tezakaftora un ivakaftora šķietamā klīrensa

vērtības bija attiecīgi 1,31 (0,41) un 15,7 (6,38) l/h. Pēc tezakafatora kombinācijā ar ivakaftoru lietošanas līdzsvara koncentrācijā CF pacientiem tezakafatora un ivakaftora vidējais (SN) terminālais eliminācijas pusperiods bija attiecīgi apmēram 156 (52,7) un 9,3 (1,7) stundas. M1-TEZ, M2-TEZ un M5-TEZ vidējais (SN) eliminācijas pusperiods bija līdzīgs primārā savienojuma eliminācijas pusperiodam. M1-IVA un M6-IVA vidējais (SN) eliminācijas pusperiods bija attiecīgi 11,3 (2,12) h un 14,4 (6,14) h.

Pēc <sup>14</sup>C-tezakafatora iekšķīgas lietošanas lielākā daļa devas (72 %) tika izvadīta ar fēcēm (nemainītā veidā vai M2-TEZ metabolīta veidā), bet apmēram 14 % tika izvadīta ar urīnu (galvenokārt M2-TEZ metabolīta veidā), tādējādi vidējā vispārējā izdalīšanās bija 86 % līdz 21 dienai pēc devas. Mazāk nekā 1 % lietotās devas tika izvadīts ar urīnu nemainīta tezakafatora veidā, kas pierāda, ka izvadīšana caur nierēm nav tezakafatora eliminācijas nozīmīgākais ceļš cilvēkiem.

Pēc iekšķīgas tikai ivakaftora lietošanas lielākā daļa ivakaftora (87,8 %) pēc metaboliskas konversijas izvadās ar fēcēm. Niecīga daļa ivakaftora tika izvadīta ar urīnu nemainītu zāļu veidā.

### Aknu darbības traucējumi

Pēc vairākām 10 dienas lietotām tezakafatora un ivakaftora devām pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: 7–9) tezakafatora AUC palielinājās par apmēram 36 % un C<sub>max</sub> palielinājās par 10 %, bet ivakaftora AUC palielinājās par 50 %, salīdzinot ar demogrāfiski atbilstīgiem veselīgiem cilvēkiem. Atbilstoši šiem rezultātiem pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicams mainīts Symkevi lietošanas režīms (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Smagu aknu darbības traucējumu (C kategorija pēc *Child-Pugh* klasifikācijas, punktu skaits: no 10 līdz 15) ietekme uz tezakafatora un ivakaftora farmakokinētiku nav pētīta. Iedarbības pastiprināšanās apmērs šiem pacientiem nav zināms, taču paredzams, ka tas būs lielāks nekā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novērotais. Tāpēc Symkevi lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav ieteicama, izņemot, ja ieguvumi pārsniedz riskus (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

Uzskatāms, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

### Nieru darbības traucējumi

Tezakafators viens pats vai kombinācijā ar ivakaftoru nav pētīts pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) vai pacientiem ar terminālu nieru mazspēju. Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai tezakafatora lietošanu tezakafatora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 13,7 % no kopējiem radioaktīvajiem savienojumiem tika izvadīts ar urīnu ar 0,79 % nemainītu zāļu veidā).

Farmakokinētikas pētījumā cilvēkiem ar tikai ivakaftora lietošanu ivakaftora un tā metabolītu eliminācija ar urīnu bija niecīga (tikai 6,6 % no kopējiem radioaktīvajiem savienojumiem tika izvadīts ar urīnu).

Populācijas farmakokinētikas analīzē dati par 665 pacientiem, kuri 2./3. fāzes klīniskajos pētījumos lietoja tezakafatoru vai tezakafatoru kombinācijā ar ivakaftoru, liecināja, ka viegli nieru darbības traucējumi [N = 147; pēc uztura maiņas nieru slimību gadījumā metodes novērtētais glomerulu filtrācijas ātrums (nGFĀ): no 60 līdz ≤ 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] un vidēji smagi nieru darbības traucējumi (N = 7; nGFĀ 30 līdz < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tezakafatora klīrensu nozīmīgi neietekmē. Nav ieteikumu par devas pielāgošanu viegļu un vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā. Piesardzība ir ieteicama, ja Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru lieto pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai terminālu nieru mazspēju.

## Dzimums

Tezakaftora un ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji vīriešiem un sievietēm ir līdzīgi.

## Rase

Ļoti ierobežots daudzums FK datu liecina par salīdzināmu tezakaftora iedarbību baltās rases (n = 652) un ne baltās rases (n = 8) pacientiem. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, rase klīniski nozīmīgi neietekmēja ivakaftora FK baltās rases (n = 379) un ne baltās rases (n = 29) pacientiem.

## Gados vecāki cilvēki

Symkevi kombinācijā ar ivakaftoru klīniskajos pētījumos nepiedalījās par 75 gadiem vecāki cilvēki. Tezakaftora kombinācijā ar ivakaftoru farmakokinētiskie rādītāji gados vecākiem pacientiem (no 65 līdz 72 gadiem) ir salīdzināmi ar šiem rādītājiem jaunākiem pieaugušajiem.

## Pediatriskā populācija

Tezakaftora un ivakaftora farmakokinētiskie rādītāji ir norādīti 9. tabulā. Tezakaftora/ivakaftora farmakokinētika, lietojot par 6 gadiem jaunākiem bērniem, nav pētīta.

<b>9. tabula. Tezakaftora un ivakaftora vidējā (SN) iedarbība pēc vecuma grupas</b>				
<b>Vecuma grupa</b>	<b>Deva</b>	<b>Tezakaftora vidējā vērtība (SN) AUC<sub>0-24 h</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Ivakaftora vidējā vērtība (SN) AUC<sub>0-12 h</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>M1-TEZ vidējā vērtība (SN) AUC<sub>0-24 h</sub> (µg·h/ml)</b>
No 6 līdz < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg reizi dienā/ IVA 75 mg reizi 12 h	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
No 6 līdz < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg reizi dienā/ IVA 150 mg reizi 12 h	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Pusaudži	TEZ 100 mg reizi dienā/ IVA 150 mg reizi 12 h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Pieaugušie	TEZ 100 mg reizi dienā/ IVA 150 mg reizi 12 h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

\* Iedarbība pacientiem ar ķermeņa masu diapazonā no ≥ 30 kg līdz < 40 kg ir paredzējumi, kas iegūti no populācijas FK modeļa.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

### Tezakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam. Grūsnām žurkām novēroja, ka tezakaftors šķērso placentu.

### Ivakaftors

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ivakaftoru saistīja ar nelielu sēklas pūslīšu svārstības samazināšanos, vispārējā fertilitātes indeksa un grūsnību skaita samazināšanos mātītēm, kas sapārotas ar ārstētiem tēviņiem, un *corpora lutea* (dzeltenu ķermeņu) un implantācijas vietu skaita nozīmīgu samazināšanos un pēc tam metiena vidējā lieluma un dzīvotspējīgu embriju vidējā skaita metienā samazināšanos ārstētām mātītēm. Attiecībā uz

fertilitātes atradēm devu, kas neizraisa novērojamas blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), rada iedarbības līmeni, kas apmēram 5 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā tezakaftoru/ivakaftoru, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (*maximum recommended human dose, MRHD*).

Prenatālā un postnatālā pētījumā, lietojot ivakaftoru, samazinājās izdzīvošanas un laktācijas rādītāji, kā arī mazuļu ķermeņa masa. Attiecībā uz pēcnācēju dzīvotspēju un augšanu *NOAEL* rada iedarbības līmeni, kas apmēram 4 reizes pārsniedz ivakaftora un tā metabolītu sistēmisko iedarbību, lietojot kā tezakaftoru/ivakaftoru, pieaugušiem cilvēkiem, lietojot *MRHD*. Grūsnām žurkām un trušiem novēroja, ka ivakaftors šķērso placentu.

Atrades par kataraktas veidošanos konstatētas juvenilām žurkām, no 7. līdz 35. dienai pēc piedzimšanas saņemot ivakaftoru devā, kas 0,25 reizes pārsniedz *MRHD* atbilstoši sistēmiskai ivakaftora un tā metabolītu iedarbībai, ja tas lietots kā tezakaftors/ivakaftors. Šī atrade nav konstatēta augļiem, kas iegūti no žurku mātītēm, kuras grūsnības 7.–17. dienā saņēma ivakaftoru, žurku mazuļiem, kas līdz 20. dienai pēc piedzimšanas tika pakļauti ivakaftora iedarbībai, barojoties ar pienu, 7 nedēļas vecām žurkām un 3,5–5 mēnešus veciem suņiem, kas saņēma ivakaftoru. Nav zināms, cik iespējami nozīmīgas šīs atrades ir cilvēkiem.

#### Tezakaftors/ivakaftors

Kombinētos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem par tezakaftora un ivakaftora lietošanu vienlaikus, lai novērtētu papildu un/vai sinerģiskas toksicitātes iespējamību, neradīja neparedzētas toksicitātes vai mijiedarbības.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Hipromelozes acetāta sukcināts  
Nātrija laurilsulfāts (E487)  
Hipromeloze 2910 (E464)  
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))  
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)  
Magnija stearāts (E470b)

#### Tabletes apvalks (Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes)

Hipromeloze 2910 (E464)  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)

#### Tabletes apvalks (Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes)

Hipromeloze 2910 (E464)  
Hidroksipropilceluloze (E463)  
Titāna dioksīds (E171)  
Talks (E553b)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes

4 gadi

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes

3 gadi

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Blistera materiāls: PHTFE (polihlortrifluoretilēns)/PVH (polivinilhlorīds) ar papīra/alumīnija folijas pārklājumu.

Iepakojuma lielums 28 tabletes (4 blisteru plāksnītes ar 7 tabletēm katrā).

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

## **9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2018. gada 31. oktobris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucis datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 100 mg tezakaftora un 150 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšējīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Atvērt  
Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Symkevi lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1306/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Symkevi 100/150

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA****BLISTERA PLĀKSNĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 100 mg tezakaftora un 150 mg ivakaftora.

**3. PALĪGVIELU SARAĶSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

Symkevi lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS****8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1306/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg tezakaftora un 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšējīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

Atvērt  
Ievietot mēlīti apakšā, lai aizvērtu

Symkevi lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1306/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Symkevi 50/75

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

### **BLISTERA PLĀKSNĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra tablete satur 50 mg tezakaftora un 75 mg ivakaftora.

#### **3. PALĪGVIELU SARAĶSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

7 tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

Tabletes lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.

P. O. T. C. Pk. S. Sv.

Symkevi lietošanu var sākt jebkurā nedēļas dienā.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/18/1306/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERI**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Symkevi 50 mg/75 mg tabletes  
*tezacaftorum/ivacaftorum*

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Vertex

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes *tezacaftorum/ivacaftorum*

- ▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Symkevi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Symkevi lietošanas
3. Kā lietot Symkevi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Symkevi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir Symkevi un kādam nolūkam to lieto**

**Symkevi satur divas aktīvās vielas:** tezakaftoru un ivakaftoru. Dažiem pacientiem ar cistisko fibrozi (CF) šīs zāles plaušu šūnām palīdz labāk darboties. CF ir pārmantots stāvoklis, kad plaušas un gremošanas sistēma var nosprostoties ar biežām, lipīgām gļotām.

Symkevi iedarbojas uz olbaltumu, ko sauc par cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatoru (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), kas dažiem cilvēkiem ar CF (kam ir mutācija *CFTR* gēnā) ir bojāts. Ivakaftors liek olbaltumam darboties labāk, bet tezakaftors palielina olbaltuma daudzumu šūnu virsmā. Symkevi parasti lieto kopā ar citām zālēm –ivakaftoru.

Symkevi kopā ar ivakaftoru paredzēts lietot, lai ilgstoši ārstētu 6 gadus vecus vai vecākus pacientus, kam ir CF ar zināmām ģenētiskām mutācijām, kuru dēļ samazinās CFTR olbaltuma daudzums un/vai pavājinās tā darbība.

Symkevi, lietojot kopā ar ivakaftoru, palīdz Jums elpot, uzlabojot plaušu darbību. Jūs, iespējams, arī ievērosiet, ka Jūs vairs tik bieži neslimojat un/vai ka ir vieglāk pieņemties svarā.

### **2. Kas Jums jāzina pirms Symkevi lietošanas**

#### **Nelietojiet Symkevi šādos gadījumos**

- **Ja Jums ir alerģija** pret tezakaftoru, ivakaftoru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Konsultējieties ar ārstu,** nelietojot tabletes, ja tas attiecas uz Jums.



## Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir aknu darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk. Ārstam, iespējams, būs jāpielāgo deva.
- Pirms ārstēšanās ar Symkevi un tās laikā, īpaši tad, ja agrāk Jūsu asins analīžu rezultāti uzrādījuši augstus aknu enzīmu līmeņus, ārsts veiks **asinsanalīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknas**. Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir novērots pacientiem ar CF, kuri saņem Symkevi.
- Pacientiem ar smagu aknu slimību, kuri saņem ārstēšanu ar cita *CFTR* modulatora shēmu, ir novēroti aknu bojājumi un aknu darbības pasliktināšanās. Aknu darbības pasliktināšanās var būt nopietna un var radīt vajadzību pēc aknu transplantācijas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja Jums ir kāds no aknu darbības traucējumu simptomiem. Tie ir norādīti 4. punktā.

- Pirms ārstēšanas ar Symkevi un tās laikā **ārsts varbūt veiks acu pārbaudes**. Dažiem bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši šādu ārstēšanas kursu, radies acs lēcas duļķainums (katarakta), kas neietekmēja redzi.
- **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nieru darbības traucējumi** vai tie bijuši agrāk.
- Pirms ārstēšanās sākuma **konsultējieties ar ārstu**, ja Jums **transplantēts kāds orgāns**.

## Par 6 gadiem jaunāki bērni

Bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, Symkevi nav lietojams. Nav zināms, vai Symkevi lietošana bērniem, kuri jaunāki par 6 gadiem, ir droša un efektīva.

## Citas zāles un Symkevi

**Pastāstiet ārstam vai farmaceitam** par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Symkevi iedarbību vai palielināt blakusparādību rašanās iespējamību. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šeit norādītajām zālēm. Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var mainīt kādu zāļu devu.

- **Pretsēnīšu zāles** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols un flukonazols.
- **Antibiotikas** (lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, telitromicīns, klaritromicīns, eritromicīns, rifampicīns un rifabutīns.
- **Pretkrampju zāles** (lieto epilepsijas un epileptisku lēkmju jeb krampju ārstēšanai). Tās ir, piemēram, fenobarbitāls, karbamazepīns un fenitoīns.
- **Augu izcelsmes zāles**. Tās ir, piemēram, asinszāle (*Hypericum perforatum*).
- **Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi** (lieto pēc orgānu transplantācijas). Tie ir, piemēram, ciklosporīns, takrolīms, sirolīms un everolīms.
- **Sirds glikozīdi** (lieto dažu sirds slimību ārstēšanai). Tie ir, piemēram, digoksīns.
- **Antikoagulantī** (lieto, lai novērstu asins recekļus). Tie ir, piemēram, varfarīns.
- **Zāles cukura diabēta ārstēšanai**. Tās ir, piemēram, glimepirīds un glipizīds.

## Symkevi kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanās laikā izvairieties no uztura un dzērieniem, kas satur greipfrūtus, jo tie var pastiprināt Symkevi blakusparādības, palielinot Symkevi daudzumu organismā.

## Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

- **Grūtniecība.** Var būt labāk izvairīties no šo zāļu lietošanas grūtniecības laikā. Ārsts palīdzēs izlemt, kas ir labāk Jums un Jūsu bērnam.
- **Barošana ar krūti.** Nav zināms, vai tezakafors vai ivakafors izdalās mātes pienā. Ārsts apsvērs krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no ārstēšanās Jums, lai palīdzētu izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt ārstēšanos.

## Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Symkevi var izraisīt reiboni. Ja Jums ir reibonis, nevadiet transportlīdzekli, nebrauciet ar velosipēdu vai neapkalpoiet mehānismus, izņemot, ja Jums nav šādas ietekmes.

## Symkevi satur nātriju

**Zāles satur** mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## 3. Kā lietot Symkevi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Dažādām vecuma grupām ir atšķirīga stipruma Symkevi. Pārbaudiet, vai Jums nozīmēta pareizā deva (skatīt tālāk).

Symkevi parasti lieto kopā ivakaforu.

Vecums	No rīta (1 tablete)	Vakarā (1 tablete)
No 6 līdz < 12 gadiem, ķermeņa masa < 30 kg	tezakafors 50 mg/ivakafors 75 mg	ivakafors 75 mg
No 6 līdz < 12 gadiem, ķermeņa masa ≥ 30 kg	tezakafors 100 mg/ivakafors 150 mg	ivakafors 150 mg
12 gadus veci un vecāki	tezakafors 100 mg/ivakafors 150 mg	ivakafors 150 mg

Tabletes lietot apmēram ar 12 stundu starplaiku.

**Gan Symkevi, gan ivakafora tableti lietot kopā ar taukus saturošu uzturu.** Ēdieni un uzkodas, kuru sastāvā ir tauki, ir, piemēram, ar sviestu vai eļļu pagatavotie vai tādi, kuru sastāvā ir olas. Citi ēdieni, kuru sastāvā ir tauki:

- siers, pilnpiens, pilnpiena produkti, jogurts, šokolāde;
- gaļa, treknas zivis;
- avokado, humuss, sojas produkti (tofu);
- rieksti, uz kodu batoniņi vai dzērieni, kuru sastāvā ir tauki.

Tabletes lietojamas iekšķīgi.

**Tableti norīt veseli.** Pirms norīšanas tabletes nesakošļāt, nesasmalcināt un nesalauzt.

Jums jāturpina lietot visas citas zāles, izņemot, ja ārsts liek to pārtraukt.

**Ja Jums ir aknu darbības traucējumi,** vai nu vidēji smagi vai smagi, ārstam, iespējams, vajadzēs samazināt lietojamo tablešu devu, jo Jūsu aknas zāles nepārstrādās tik ātri kā parasti.

### **Ja esat lietojis Symkevi vairāk nekā noteikts**

**Lūdziet padomu ārstam vai farmaceitam.** Ja iespējams, paņemiet līdzī zāles un šo lietošanas instrukciju. Jums var attīstīties blakusparādības, piemēram, tās, kas nosauktas 4. punktā.

### **Ja esat aizmirsis lietot Symkevi**

- Ja esat aizmirsis lietot savu rīta tableti Symkevi vai vakara tableti ivakaftora un atceraties **6 stundu laikā** pēc paredzētā tabletes lietošanas laika, aizmirsto tableti lietojiet nekavējoties.
- Ja pagājušas **vairāk nekā 6 stundas**, nelieto jiet aizmirsto tableti. Nogaidiet un nākamo tableti lietojiet parastajā laikā.
- **Nelieto jiet 2 tabletes**, lai aizvietotu izlaisto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Symkevi**

Ārsts izstāstīs, cik ilgi Jums jāturpina lietot Symkevi. Šīs zāles ir svarīgi lietot regulāri. Neieviesiet izmaiņas, izņemot, ja to ir licis darīt ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Aknu darbības traucējumu iespējamās pazīmes**

Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs ir ļoti bieža parādība pacientiem ar CF. Šādas var būt aknu darbības traucējumu pazīmes:

- sāpes vai diskomforts vēdera (vēderdobuma) labajā augšējā daļā;
- ādas vai acu baltās daļas dzelte;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša vai vemšana;
- tumšs urīns.

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, **nekavējoties pastāstiet ārstam.**

### **Blakusparādības, kas novērotas, lietojot Symkevi**

#### **Ļoti bieži**

(var attīstīties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Galvassāpes
- Parastas iesnas

#### **Bieži**

(var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- Slikta dūša
- Aizlikts deguns (aizlikti deguna blakusdobumi)
- Reibonis

### **Blakusparādības, kas novērotas pēc ivakaftora lietošanas**

#### **Ļoti bieži**

- Augšējo elpceļu infekcija (parastas iesnas) līdz ar iekaisušu kaklu un aizliktu degunu
- Galvassāpes
- Reibonis
- Sāpes vēderā (vēderdobumā)

- Caureja
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs
- Izsitumi
- Baktēriju veida izmaiņas krēpās

#### **Bieži**

- Iesnas
- Sāpes ausī, nepatīkama sajūta ausī
- Zvanīšana ausīs
- Apsārtums ausī
- Iekšējās auss bojājums (reibonis vai griešanās sajūta)
- Aizlikti deguna blakusdobumi
- Apsārtums rīklē
- Veidojumi krūšu dziedzeros

#### **Retāk**

(var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- Aizlikta auss
- Krūšu dziedzeru iekaisums
- Krūšu dziedzeru palielināšanās vīriešiem
- Krūšgalu izmaiņas vai sāpes

#### **Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem**

Bērniem un pusaudžiem novērotās blakusparādības ir līdzīgas pieaugušajiem novērotajām.

#### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Kā uzglabāt Symkevi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Symkevi satur**

Aktīvās vielas ir tezakaftors un ivakaftors.

Symkevi 50 mg tezakaftora/75 mg ivakaftora apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 50 mg tezakaftora un 75 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts, nātrijs laurilsulfāts (E487), hipromeloze 2910 (E464), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468) un magnija stearāts (E470b);
- tabletes apvalks: hipromeloze 2910 (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), talks (E553b).

#### Symkevi 100 mg tezakaftora/150 mg ivakaftora apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 100 mg tezakaftora un 150 mg ivakaftora.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: hipromelozes acetāta sukcināts, nātrijs laurilsulfāts (E487), hipromeloze (E464), mikrokristāliskā celuloze (E460(i)), kroskarmelozes nātrijs sāls (E468) un magnija stearāts (E470b);
- tabletes apvalks: hipromeloze 2910 (E464), hidroksipropilceluloze (E463), titāna dioksīds (E171), talks (E553b) un dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

#### **Symkevi ārējais izskats un iepakojums**

Symkevi 50 mg/75 mg apvalkotās tabletes ir baltas ovālas formas tabletes, marķētas ar uzrakstu „V50” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Symkevi 100 mg/150 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas ovālas formas tabletes, marķētas ar uzrakstu „V100” vienā pusē un gludas otrā pusē.

Ir pieejams šāds Symkevi iepakojuma lielums:  
iekpojuma lielums ir 28 tabletes (4 blistera plāksnītes, katrā ir 7 tabletes).

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

#### **Ražotājs**

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

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tezakafora/ivakafora PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ir bijuši ļoti nopietni ziņojumi par aknu mazspējas, transplantācijas un nāves gadījumiem pacientiem ar CF un progresējušu aknu slimību, saņemot *CFTR* modulātorus eleksakaforu/tezakaforu/ivakaforu (kombinācijā ar ivakaforu) un lumakaforu/ivakaforu. Ņemot vērā šo notikumu ļoti nopietno raksturu un neraugoties uz to, ka par tezakaforu/ivakaforu nav pieejami specifiski dati, tiek uzskatīts, ka šī informācija ir jāiekļauj Symkevi zāļu informācijā, lai informētu par iespējamo aknu darbības pasliktināšanos un lai varētu nodrošināt pacientu novērošanu un savlaicīgu rīcību, lai līdz minimumam samazinātu nopietnu iznākumu risku.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tezakaforu/ivakaforu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielas tazakaforu/ivakaforu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.