

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane
Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 50 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 75 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane

Każda tabletkę zawiera 100 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) i 150 mg iwakaftoru (*ivacaftorum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane

Biała tabletkę w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „V50” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 12,70 mm × 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane

Żółta tabletkę w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „V100” na jednej stronie i gładka po drugiej stronie (wymiary 15,9 mm × 8,5 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Symkevi jest wskazany do stosowania w schemacie leczenia skojarzonego z iwakaftorem w postaci tabletek w leczeniu pacjentów chorych na mukowiscydozę w wieku co najmniej 6 lat, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* lub którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i mają jedną z następujących mutacji genu mukowiscydozowego przezłonowego regulatora przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*): *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* i *3849+10kbC→T*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Symkevi powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu mukowiscydozy. Jeżeli genotyp pacjenta nie jest znany, należy

przeprowadzić genotypowanie z wykorzystaniem dokładnej i sprawdzonej metody w celu potwierdzenia obecności wskazanej mutacji.

Dawkowanie

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku co najmniej 6 lat powinni otrzymywać dawkę leku zgodnie z tabelą 1.

Tabela 1. Zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku co najmniej 6 lat		
Wiek	Rano (1 tabletki)	Wieczorem (1 tabletki)
6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru
6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru
≥ 12 lat	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru

Dawkę poranną i wieczorną należy przyjmować w odstępie około 12 godzin, z posiłkiem zawierającym tłuszcz (patrz „Sposób podawania”).

Pominięcie dawki

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło nie więcej niż 6 godzin, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę i kontynuować stosowanie produktu według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki porannej lub wieczornej minęło więcej niż 6 godzin, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki. Następną zaplanowaną dawkę można przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować jednocześnie więcej niż jednej dawki dowolnej z tabletek.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru.

Podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (np. flukonazol, erytromycyna, werapamil) lub silnymi inhibitorami CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna) dawkę należy zmniejszyć zgodnie z tabelą 2 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A		
	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
6 do < 12 lat, < 30 kg	Naprzemiennie każdego dnia rano: - jedna tabletki zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę pierwszego dnia - jedna tabletki zawierająca 75 mg iwakaftoru następnego dnia. Tabletki należy podawać naprzemiennie każdego dnia. Nie podawać dawki wieczornej.	Jedna tabletki poranna zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3 do 4 dni. Nie podawać dawki wieczornej.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A		
	Umiarkowane inhibitory CYP3A	Silne inhibitory CYP3A
6 do < 12 lat, ≥ 30 kg	<p>Naprzemiennie każdego dnia rano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę pierwszego dnia - jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru następnego dnia. <p>Tabletki należy podawać naprzemiennie każdego dnia.</p> <p>Nie podawać dawki wieczornej.</p>	<p>Jedna tabletka poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3 do 4 dni.</p> <p>Nie podawać dawki wieczornej.</p>
12 lat i powyżej	<p>Naprzemiennie każdego dnia rano:</p> <ul style="list-style-type: none"> - jedna tabletka zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę pierwszego dnia - jedna tabletka zawierająca 150 mg iwakaftoru następnego dnia. <p>Tabletki należy podawać naprzemiennie każdego dnia.</p> <p>Nie podawać dawki wieczornej.</p>	<p>Jedna tabletka poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru dwa razy w tygodniu, w przybliżeniu co 3 do 4 dni.</p> <p>Nie podawać dawki wieczornej.</p>

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność i farmakokinetykę produktu leczniczego Symkevi oceniano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. Nie jest konieczne dostosowanie dawki w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, patrz tabela 3. Brak doświadczenia w stosowaniu produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów, chyba że korzyści wynikające ze stosowania przewyższają ryzyko. W takich przypadkach należy stosować produkt leczniczy Symkevi w zmniejszonej dawce (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Tabela 3. Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby		
	Umiarkowane (klasa B w skali Childa-Pugha)	Ciężkie (klasa C w skali Childa-Pugha)
6 do < 12 lat, < 30 kg	Jedna tabletkę poranna zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę. Nie podawać dawki wieczornej.	Jedna tabletkę poranna zawierająca 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy. Nie podawać dawki wieczornej.
6 do < 12 lat, ≥ 30 kg	Jedna tabletkę poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę. Nie podawać dawki wieczornej.	Jedna tabletkę poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy. Nie podawać dawki wieczornej.
12 lat i powyżej	Jedna tabletkę poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę. Nie podawać dawki wieczornej.	Jedna tabletkę poranna zawierająca 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru raz na dobę lub rzadziej. Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami należy dostosować do odpowiedzi klinicznej i tolerancji na produkt leczniczy. Nie podawać dawki wieczornej.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Symkevi u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Sposób podawania

Do podania doustnego. Pacjentów należy pouczyć, aby połykali tabletki w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem, ponieważ brak aktualnych danych klinicznych uzasadniających inne sposoby podawania.

Zarówno tabletki produktu leczniczego Symkevi, jak i tabletki iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze, takim jak pokarmy zalecane w standardowych wytycznych dotyczących odżywiania (patrz punkt 5.2).

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu leczniczego Symkevi nie należy przepisywać pacjentom chorym na mukowiscydozę, którzy są heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i mają drugą mutację genu *CFTR* niewymienioną w punkcie 4.1.

Zwiększona aktywność aminotransferaz i uszkodzenie wątroby

Dekompensację czynności wątroby, w tym niewydolność wątroby prowadzącą do przeszczepu i zgonu, zgłaszano u pacjentów z mukowiscydozą z istniejącą wcześniej marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym podczas leczenia innymi schematami z modulatorami *CFTR*. Tezakaftor z iwakaftorem (TEZ/IVA) podawany w skojarzeniu z iwakaftorem (IVA) należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby i tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Jeśli produkt leczniczy TEZ/IVA jest stosowany u tych pacjentów, należy ich ściśle monitorować po rozpoczęciu leczenia (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Przypadki podwyższonej aktywności aminotransferaz są częste u pacjentów chorych na mukowiscydozę i obserwowano je u niektórych pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftorem w monoterapii. W związku z tym zaleca się przeprowadzanie testów czynności wątroby u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące w trakcie pierwszego roku leczenia i raz do roku w kolejnych latach. U pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła zwiększona aktywność aminotransferaz, należy rozważyć częstsze monitorowanie czynności wątroby. W przypadku istotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz (np. u pacjentów z aktywnością AlAT lub AspAT $>5 \times$ GGN [górną granicą normy] bądź z aktywnością AlAT lub AspAT $>3 \times$ GGN przy stężeniu bilirubiny $> 2 \times$ GGN) należy przerwać podawanie produktu leczniczego i ściśle monitorować wyniki badań laboratoryjnych aż do ustąpienia tych nieprawidłowości. Po zmniejszeniu się aktywności aminotransferaz należy rozważyć korzyści i ryzyko związane ze wznowieniem leczenia (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że spodziewane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci po przeszczepie narządu

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów chorych na mukowiscydozę po przebytych przeszczepie narządu. Z tego względu stosowanie produktu u pacjentów po przeszczepie narządu nie jest zalecane. Interakcje z cyklosporyną lub takrolimusem — patrz punkt 4.5.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Induktory CYP3A

Ekspozycja na tezakaftor i iwakaftor może być zmniejszona podczas jednoczesnego stosowania induktorów CYP3A, co w rezultacie może prowadzić do zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru. W związku z tym nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A (patrz punkt 4.5).

Inhibitory CYP3A

Podczas jednoczesnego stosowania silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru (patrz punkt 4.5 oraz tabele 2 i 3 w punkcie 4.2).

Dzieci i młodzież

Zaćma

Zgłaszano przypadki niewrodzonego zmętnienia soczewki bez wpływu na ostrość widzenia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych zgodnie ze schematami zawierającymi iwakaftor. Chociaż w niektórych przypadkach obecne były inne czynniki ryzyka (takie jak stosowanie kortykosteroidów i ekspozycja na promieniowanie), nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka związanego z leczeniem. U dzieci i młodzieży, u których rozpoczynane jest leczenie produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, zaleca się wykonywanie badań okulistycznych przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia (patrz punkt 5.3).

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na farmakokinetykę tezakaftoru i iwakaftoru

Induktory CYP3A

Tezakaftor i iwakaftor są substratami CYP3A (iwakaftor jest wrażliwym substratem CYP3A). Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji, a tym samym zmniejszenia skuteczności produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru. Jednoczesne stosowanie iwakaftoru z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A, istotnie (o 89%) zmniejszyło ekspozycję na iwakaftor (pole pod krzywą — ang. *area under the curve*, AUC). Można się również spodziewać, że ekspozycja na tezakaftor będzie istotnie zmniejszać się podczas jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A, dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania z silnymi induktorami CYP3A.

Przykładami silnych induktorów CYP3A są ryfampicyna, ryfabutyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

Inhibitory CYP3A

Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A, powodowało zwiększenie ekspozycji na tezakaftor (mierzonej na podstawie AUC) o 4 razy i zwiększenie AUC iwakaftoru o 15,6 raza. Podczas jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi (patrz tabela 3 w punkcie 4.2).

Przykładami silnych inhibitorów CYP3A są ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol i worykonazol, telitromycyna i klarytromycyna.

Wyniki modelowania farmakokinetycznego opartego na badaniach fizjologicznych sugerowały, że jednoczesne stosowanie z flukonazolem, umiarkowanym inhibitorem CYP3A, może około dwukrotnie zwiększać ekspozycję na tezakaftor (AUC). Jednoczesne stosowanie flukonazolu spowodowało trzykrotne zwiększenie AUC iwakaftoru. Podczas jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A należy dostosować dawkę produktu leczniczego Symkevi i iwakaftoru (patrz tabela 3 w punkcie 4.2).

Przykładami umiarkowanych inhibitorów CYP3A są flukonazol, erytromycyna i werapamil.

Jednoczesne stosowanie z sokiem grejpfrutowym, który zawiera jeden lub więcej składników umiarkowanie hamujących CYP3A, może zwiększać ekspozycję na iwakaftor i tezaftor. Dlatego w trakcie leczenia należy unikać pokarmów lub napojów zawierających grejpfruty (patrz punkt 4.2).

Możliwość interakcji skojarzenia tezaftoru i iwakaftoru z transporterami

W badaniach *in vitro* wykazano, że tezaftor jest substratem dla transportera wychwyty OATP1B1 (polipeptyd transportujący aniony organiczne, ang. *organic anion transport polypeptide*) oraz transporterów wypływu glikoproteiny P (ang. *P-glycoprotein*, P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Tezaftor nie jest substratem dla OATP1B3. Nie należy się spodziewać istotnego wpływu jednocześnie podawanych inhibitorów OATP1B1, P-gp lub BCRP na ekspozycję na tezaftor ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej. Jednakże ekspozycja na M2-TEZ (metabolit tezaftoru) może zwiększyć się pod wpływem inhibitorów P-gp. Z tego powodu należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów P-gp z produktem leczniczym Symkevi.

W badaniach *in vitro* wykazano, że iwakaftor nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Iwakaftor i jego metabolity są substratami BCRP w warunkach *in vitro*. Ze względu na dużą przepuszczalność charakteryzującą ten związek i małe prawdopodobieństwo wydalania w postaci niezmienionej nie należy się spodziewać, by jednoczesne podawanie inhibitorów BCRP zmieniło ekspozycję na iwakaftor i M1-IVA ani by jakiegokolwiek potencjalne zmiany ekspozycji na M6-IVA były klinicznie istotne.

Cyprofloksacyna

Jednoczesne stosowanie cyprofloksacyny nie wpływało na ekspozycję na iwakaftor lub tezaftor. Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Symkevi podczas jednoczesnego stosowania z cyprofloksacyną.

Produkty lecznicze, na których farmakokinetykę wpływają tezaftor i iwakaftor

Substraty CYP2C9

Iwakaftor może hamować CYP2C9, dlatego w czasie jednoczesnego stosowania warfaryny z produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem zaleca się monitorowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR). Inne produkty lecznicze, których ekspozycja może się zwiększyć, to glimepiryd i glipizyd. Należy je stosować z zachowaniem ostrożności.

CYP3A, digoksyna i inne substraty P-gp

Substraty CYP3A

Jednoczesne stosowanie midazolamu (doustne), wrażliwego substratu CYP3A, nie wpływało na ekspozycję na midazolam. Nie jest konieczne dostosowanie dawki substratów CYP3A w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem.

Digoksyna i inne substraty P-gp

Jednoczesne podawanie z digoksyną, wrażliwym substratem P-gp, zwiększało ekspozycję na digoksynę o 1,3 raza. Jest to zgodne z obserwowanym słabym hamowaniem aktywności P-gp przez iwakaftor. Podawanie produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem może zwiększać ekspozycję ogólnoustrojową na produkty lecznicze będące wrażliwymi substratami P-gp, co może prowadzić do nasilenia lub wydłużenia ich działania terapeutycznego i działań niepożądanych.

W czasie jednoczesnego stosowania z digoksyną lub innym substratami P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak cyklosporyna, ewerolimus, syrolimus i takrolimus, należy zachować ostrożność i prowadzić odpowiednie monitorowanie.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem razem z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogen/progesteron. Wykazano, że skojarzenie to nie wywiera istotnego wpływu na ekspozycję na hormonalne środki antykoncepcyjne. Nie należy się spodziewać, by produkt leczniczy Symkevi i iwakaftor wpływały na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych.

Substraty OATP1B1

Przeprowadzono badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem razem z pitawastatyną, czyli substratem OATP1B. Wykazano, że skojarzenie to nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na pitawastatynę (1,24-krotne zwiększenie ekspozycji na podstawie AUC). Nie jest konieczne dostosowywanie dawki substratów OATP1B1 w przypadku jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Symkevi.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania tezakaftoru lub iwakaftoru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania leczenia w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tezakaftor, iwakaftor lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tezakaftoru i iwakaftoru do mleka samic szczurów w okresie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać stosowanie leczenia, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Tezakaftor

Brak danych dotyczących wpływu tezakaftoru na płodność u ludzi. Tezakaftor w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę nie wpływał na wskaźniki płodności ani zdolności reprodukcyjnych samców i samic szczura.

Iwakaftor

Brak danych dotyczących wpływu iwakaftoru na płodność u ludzi. Iwakaftor wpływał na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano przypadki zawrotów głowy u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, a także iwakaftor w monoterapii (patrz punkt 4.8). Pacjentom, u których wystąpiły zawroty głowy, należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn do czasu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, określonymi na podstawie badań klinicznych III fazy, były ból głowy (14% w porównaniu z 11% w przypadku placebo) oraz zapalenie nosa i gardła (12% w porównaniu z 10% w przypadku placebo).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 4 zestawiono działania niepożądane obserwowane podczas leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i podczas leczenia iwakaftorem w monoterapii w badaniach klinicznych. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie nosa i gardła*	bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy*, zawroty głowy*	bardzo często
Zaburzenia ucha i błędnika	Ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu, szumy uszne, przekrwienie błony bębenkowej, zaburzenia czynności układu przedsionkowego	często
	Niedrożność ucha	niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła, niedrożność nosa	bardzo często
	Niedrożność zatok*, zaczerwienienie gardła	często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, biegunka	bardzo często
	Nudności*	często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz	bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmiana guzkowata w piersi	często
	Zapalenie piersi, ginekomastia, zaburzenia w obrębie brodawki sutkowej, ból w obrębie brodawki sutkowej	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Obecność bakterii w płwocinie	bardzo często

*Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych z zastosowaniem iwakaftoru i tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem.

Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące od 1042 osób dorosłych i 130 dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem przez okres dodatkowych 96 tygodni w dwóch badaniach z powtórным udziałem badanych, dotyczących długookresowego bezpieczeństwa i skuteczności (odpowiednio badanie 661-110 i badanie 661-116 część A), były zgodne z danymi na temat bezpieczeństwa uzyskanymi w kontrolowanych placebo badaniach III fazy.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zwiększona aktywność aminotransferaz

W kontrolowanych placebo badaniach III fazy (trwających do 24 tygodni) z udziałem osób dorosłych częstość występowania maksymalnych wartości aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) > 8 , > 5 lub $> 3 \times \text{GGN}$ były podobne u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi i u pacjentów otrzymujących placebo i wynosiła odpowiednio 0,2%, 1,0% oraz 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi oraz 0,4%, 1,0% i 3,4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo. Jeden pacjent (0,2%) otrzymujący leczenie i dwóch pacjentów (0,4%) otrzymujących placebo trwale przerwało leczenie z powodu zwiększonej aktywności aminotransferaz. U żadnego z pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi nie stwierdzono zwiększenia aktywności aminotransferaz $> 3 \times \text{GGN}$ związanego ze zwiększeniem stężenia bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oceniano u 124 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat o masie ciała od 30 do < 40 kg nie badano stosowania dawki 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru w skojarzeniu ze 150 mg iwakaftoru.

Profil bezpieczeństwa jest zasadniczo podobny u dzieci i młodzieży i jest także zgodny z profilem u dorosłych pacjentów.

Podczas 24–tygodniowego, otwartego badania III fazy u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (badanie 661-113 część B, n=70) częstość występowania maksymalnej aktywności aminotransferazy (ALAT lub AspAT) >8, >5 i >3 x GGN wynosiła odpowiednio 1,4%, 4,3% i 10,0%. U żadnego pacjenta, który był leczony produktem leczniczym Symkevi, nie wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz >3 x GGN związane ze zwiększonym stężeniem bilirubiny całkowitej >2 x GGN ani nie odstawiono leczenia produktem leczniczym Symkevi z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz. U jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu zwiększenia aktywności aminotransferaz, a następnie pomyślnie wznowiono leczenie produktem leczniczym Symkevi (postępowanie w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz, patrz punkt 4.4).

Inne szczególne grupy pacjentów

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, w tym w odniesieniu do objawów ze strony układu oddechowego (np. uczucia dyskomfortu w klatce piersiowej, duszności i nieprawidłowości oddychania), był zasadniczo podobny w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym analizowanych według wieku, płci oraz początkowej procentowej wartości należnej natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. *percent predicted forced expiratory volume in 1 second*, ppFEV₁).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane zagrożenia związane z przedawkowaniem produktu leczniczego Symkevi i nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania. W razie przedawkowania należy zastosować ogólne leczenie wspomagające, w tym monitorowanie parametrów czynności życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne produkty stosowane w chorobach układu oddechowego, kod ATC: R07AX31

Mechanizm działania

Tezakaftor jest wybiórczym korektorem CFTR, który wiąże się z pierwszą domeną obejmującą błonę (ang. *first membrane spanning domain*, MSD-1) białka CFTR. Tezakaftor ułatwia przetwarzanie i transport na poziomie komórkowym normalnych oraz wielu zmutowanych postaci białka CFTR

(w tym F508del-CFTR), zwiększając ilość białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki, co prowadzi do zwiększenia transportu jonów chlorkowych w warunkach *in vitro*.

Iwakaftor wzmacnia działanie białka CFTR, tj. zwiększa prawdopodobieństwo otwarcia się kanału CFTR na powierzchni komórki (wpływa na bramkowanie), zwiększając w ten sposób transport jonów chlorkowych. Aby iwakaftor mógł działać, białko CFTR musi być obecne na powierzchni komórki. Iwakaftor może wzmacniać działanie białka CFTR dostarczanego na powierzchnię komórki dzięki tezakafatorowi, prowadząc do dodatkowego zwiększenia transportu jonów chlorkowych w porównaniu z dowolną z tych substancji czynnych podawanych w monoterapii. Substancje czynne w skojarzeniu działają na nieprawidłowe białko CFTR, zwiększając ilość i aktywność białka CFTR na powierzchni komórek i w następstwie zwiększając grubość warstwy płynu na powierzchni tkanek układu oddechowego oraz częstość ruchu rzęsek komórek ludzkiego nabłonka oskrzelowego w badaniach *in vitro* (ang. *human bronchial epithelial cells*, HBE) pochodzących od pacjentów chorych na mukowiscydozę, którzy są homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*. Dokładne mechanizmy, dzięki którym tezakafator usprawnia przetwarzanie i transport komórkowy białka F508del-CFTR, a iwakaftor wzmacnia działanie białka F508del-CFTR, są nieznane.

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na stężenie jonów chlorkowych w pocie

W badaniu 661-106 (pacjenci homozygotyczni pod względem mutacji *F508del*) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 24. łącznie między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo wynosiła -10,1 mmol/l (95% CI: -11,4; -8,8; nominalna wartość $p < 0,0001$ *).

W badaniu 661-108 (pacjenci heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR) różnica średniej zmiany bezwzględnej stężenia jonów chlorkowych w pocie od początku badania do tygodnia 8. łącznie wynosiła -9,5 mmol/l (95% CI: -11,7; -7,3; nominalna wartość $p < 0,0001$ *) między produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a placebo oraz -4,5 mmol/l (95% CI: -6,7; -2,3; nominalna wartość $p < 0,0001$ *) między iwakaftorem a placebo.

W badaniu 661-115 (pacjenci w wieku od 6 do poniżej 12 lat, homozygotyczni lub heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością CFTR) średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w trakcie leczenia od początku badania do tygodnia 8. wynosiła -12,3 mmol/l (95% CI: -15,3; -9,3; nominalna wartość $p < 0,0001$). W analizach podgrup u pacjentów z genotypem F/F średnia bezwzględna zmiana stężenia wynosiła -12,9 mmol/l (95% CI: -16,0; -9,9), a u pacjentów z genotypem F/RF średnia bezwzględna zmiana stężenia wynosiła -10,9 mmol/l (95% CI: -20,8; -0,9).

*Nominalna wartość p określona w procedurze testów hierarchicznych.

W badaniu 661-116 część A pacjenci (w wieku co najmniej 6 lat) pochodzili z badań 661-113 część B i 661-115. Zmiany stężenia jonów chlorkowych w pocie obserwowane w badaniu 661-113 część B oraz w badaniu 661-115 utrzymywały się przez 96 tygodni leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem. W 96. tygodniu średnia bezwzględna zmiana stężenia jonów chlorkowych w pocie w stosunku do wartości początkowej w poprzedzającym badaniu, oznaczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -16,2 mmol/l (95% CI: -21,9; -10,5) u pacjentów pochodzących z badania 661-113 część B i -13,8 mmol/l (95% CI: -17,7; -9,9) u pacjentów pochodzących z badania 661-115.

Badanie EKG

Ani tezakafator, ani iwakaftor nie powodują wydłużenia odstępu QTcF u zdrowych pacjentów przy trzykrotności dawki terapeutycznej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z tabletkami zawierającymi 150 mg iwakaftoru u pacjentów dorosłych i młodzieży chorych na mukowiscydozę wykazano w dwóch kontrolowanych badaniach III fazy z podwójnie ślełą próbą (badanie 661-106 i 661-108) i jednym otwartym badaniu III fazy w fazie przedłużenia (badaniu 661-110).

Badanie 661-106 było trwającym 24 tygodnie, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Randomizacji poddano w sumie 504 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 26,3 lat), homozygotycznych pod względem mutacji *F508del* genu *CFTR* (randomizacja w stosunku 1:1: 248 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 256 pacjentów otrzymujących placebo). W czasie badań przesiewowych procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ppFEV₁) u pacjentów wynosiła od 40 do 90%. Średnia wartość ppFEV₁ na początku badania wynosiła 60,0% (zakres: 27,8% do 96,2%).

Badanie 661-108 było randomizowanym, kontrolowanym placebo, trwającym 8 tygodni badaniem prowadzonym w układzie naprzemiennym metodą podwójnie ślepej próby w 2 okresach i z zastosowaniem 3 opcji leczenia. Randomizacji poddano w sumie 244 pacjentów w wieku co najmniej 12 lat (średnia wieku: 34,8 lat), heterozygotycznych pod względem mutacji *F508del* i z obecnością drugiej mutacji związanej z resztkową aktywnością *CFTR*. Uczestnicy otrzymywali sekwencje leczenia obejmujące produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, iwakaftor i placebo. W czasie badań przesiewowych wartość ppFEV₁ u pacjentów wynosiła od 40% do 90%. Średnia wartość ppFEV₁ na początku badania wynosiła 62,3% (zakres: 34,6% do 93,5%).

U pacjentów w badaniach 661-106 i 661-108 kontynuowano standardowe leczenie mukowiscydozy w czasie trwania badania (np. leki rozszerzające oskrzela, wziewne antybiotyki, dornaza alfa i hipertoniczny roztwór soli) i kwalifikowali się oni do wzięcia udziału w 96-tygodniowym otwartym badaniu w fazie przedłużenia (badaniu 661-110). U pacjentów potwierdzono genotyp mutacji genu *CFTR* określonej w protokole i rozpoznanie mukowiscydozy.

Pacjenci z obecnością w wywiadzie kolonizacji przez drobnoustroje związane z szybszym pogarszaniem stanu płuc, takie jak *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* czy *Mycobacterium abscessus*, lub co najmniej dwoma nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby w czasie badań przesiewowych (aktywność AlAT, AspAT, AP, GGT $\geq 3 \times$ GGN lub stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN) bądź wynikami oznaczeń aktywności AspAT lub AlAT $\geq 5 \times$ GGN byli wyłączani z udziału w obu badaniach.

Badanie 661-106

W badaniu 661-106 leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem spowodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV₁ (tabela 5). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi (w skojarzeniu z iwakaftorem) i grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci średniej bezwzględnej zmiany (95% CI) ppFEV₁ od początku badania do tygodnia 24. włącznie wynosiła 4,0 punkty procentowe (95% CI: 3,1; 4,8; $p < 0,0001$). Średnią poprawę ppFEV₁ obserwowano w czasie pierwszej oceny w dniu 15. i utrzymywała się ona w 24-tygodniowym okresie leczenia. Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, płci, początkowej wartości ppFEV₁, kolonizacji bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, jednoczesnego przyjmowania leków stosowanych w standardowym leczeniu mukowiscydozy oraz regionu geograficznego. Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. <i>full analysis set</i>, FAS) (badanie 661-106)			
Analiza	Statystyka	Placebo, N = 256	Produkt lecniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem N = 248
Pierwszorzędowy			
ppFEV ₁ Wartość na początku badania Bezwzględna zmiana wartości od początku badania do tygodnia 24. włącznie (punkty procentowe)**	n/N Średnia (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	4,0 (3,1; 4,8) <i>p</i> <0,0001*	
Najważniejsze drugorzędowe			
ppFEV ₁ Wartość na początku badania Względna zmiana wartości od początku badania do tygodnia 24. włącznie (%)**	n/N Średnia (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	6,8 (5,3; 8,3) <i>p</i> <0,0001*	
Zaostrzenia objawów ze strony płuc Liczba zaostrzeń objawów ze strony płuc od początku badania do tygodnia 24. włącznie	Liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (n)/N Liczba zdarzeń (szacowany odsetek zdarzeń rocznie [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Częstość względna (RR) (95% CI) wartość p	0,65 (0,48; 0,88) <i>p</i> =0,0054*	

Tabela 5. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (ang. <i>full analysis set</i>, FAS) (badanie 661-106)			
Analiza	Statystyka	Placebo, N = 256	Produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem N = 248
BMI Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Bezwzględna zmiana od początku badania do tygodnia 24 (kg/m ²)**	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	0,06 (-0,08; 0,19) <i>p</i> =0,4127 [#]	
Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Bezwzględna zmiana od początku badania do tygodnia 24. łącznie (punkty)**	n/N Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Różnica między terapiami oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI) wartość p	5,1 (3,2; 7,0) Nominalna wartość <i>p</i> <0,0001 [±]	
<p>ppFEV₁ — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); BMI — wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>);</p> <p>**Model mieszany dla powtarzanych pomiarów z leczeniem, wizytą, interakcją leczenie-wizyta, płcią, grupą wiekową (<18, >=18 lat) podczas badania przesiewowego, wartością początkową oraz interakcją pomiędzy wartością początkową a wizytą przyjętymi jako efekty stałe.</p> <p>*Oznacza istotność statystyczną potwierdzoną w procedurze testów hierarchicznych.</p> <p>†Szacunkowy odsetek występowania zdarzenia na rok obliczono w odniesieniu do 48 tygodni na rok.</p> <p>#Wartość <i>p</i> nieistotna statystycznie.</p> <p>±Nominalna wartość <i>p</i> określona w procedurze testów hierarchicznych.</p>			

Stosowanie produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem wiązało się z mniejszą częstością występowania w ciągu roku ciężkich zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających hospitalizacji lub dożylną antybiotykoterapii (0,29) w porównaniu z placebo (0,54). Częstość względna (ang. *rate ratio*, RR) w porównaniu z placebo wynosiła 0,53 (95% CI: 0,34; 0,82; nominalna

wartość $p = 0,0042$). Częstość występowania zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających dożylniej antybiotykoterapii była mniejsza w grupie terapeutycznej niż w grupie placebo (RR: 0,53 [95% CI: 0,34; 0,82]; nominalna wartość $p = 0,0042$). Częstość występowania zaostrzeń objawów ze strony płuc wymagających hospitalizacji była zbliżona w obu grupach terapeutycznych (RR: 0,78 [95% CI: 0,44; 1,36]; $p = 0,3801$).

Wskaźnik BMI wzrósł w obu grupach terapeutycznych (produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem: 0,18 kg/m²; placebo: 0,12 kg/m²). Różnica między terapiami w zakresie średniej zmiany BMI od początku badania do tygodnia 24. wynosząca 0,06 kg/m² (95% CI: -0,08; 0,19) nie była statystycznie istotna ($p = 0,4127$).

W ocenie punktacji w domenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R (miara objawów ze strony układu oddechowego występujących u pacjentów chorych na mukowiscydozę, w tym kaszlu, wytwarzania płwociny i trudności w oddychaniu), odsetek pacjentów ze wzrostem wyniku o co najmniej 4 punkty od początku badania do tygodnia 24. (minimalna klinicznie istotna różnica) wynosił 51,1% w przypadku produktu leczniczego Symkevi i 35,7% w przypadku placebo.

Badanie 661-108

U 244 pacjentów włączonych do badania 661-108 obecne były następujące wskazane mutacje związane z resztkową aktywnością białka CFTR: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G i 3849+10kbC→T*.

W badaniu 661-108 leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem powodowało statystycznie istotną poprawę ppFEV₁ (tabela 6). Różnica pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci średniej bezwzględnej zmiany ppFEV₁ od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni wynosiła 6,8 punktu procentowego (95% CI: 5,7; 7,8; $p < 0,0001$). Różnica w leczeniu wynosiła 4,7 punktu procentowego (95% CI: 3,7; 5,8; $p < 0,0001$) między grupą otrzymującą iwakaftor w monoterapii i grupą otrzymującą placebo oraz 2,1 punktu procentowego (95% CI: 1,2; 2,9) między pacjentami leczonymi produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem a pacjentami leczonym iwakaftorem w monoterapii. Średnią poprawę ppFEV₁ obserwowano w czasie pierwszej oceny w dniu 15. i utrzymywała się ona w 8-tygodniowym okresie leczenia. Poprawę wartości ppFEV₁ obserwowano niezależnie od wieku, ciężkości choroby, płci, klasy mutacji, kolonizacji bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, jednoczesnego przyjmowania leków stosowanych w standardowym leczeniu mukowiscydozy oraz regionu geograficznego. Pierwszorzędowy i najważniejsze drugorzędowe punkty końcowe zestawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Analiza pierwszorzędowego i najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności, pełna grupa objęta analizą (FAS) (badanie 661-108)				
Analiza	Statystyka	Placebo N = 161	Iwakaftor N = 156	Produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem N = 161
ppFEV ₁ Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Różnica między terapiami w porównaniu z placebo oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	Bezwzględna zmiana od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni (punkty procentowe)**	wartość p	nd.	p<0,0001*
Wyniki oceny objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R Wartość na początku badania	n/N Średnia (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	Wartość zmiany w obrębie grupy oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Różnica między terapiami w porównaniu z placebo oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	nd.	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	Bezwzględna zmiana od początku badania do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni (punkty)**	wartość p	nd.	p<0,0001*
Różnica między terapiami w por. z IVA oznaczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)		nd.	nd.	2,1 (1,2; 2,9)
		nd.	nd.	1,4 (-1,0; 3,9)
<p>ppFEV₁ — procentowa wartość należna natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (ang. <i>percent predicted forced expiratory volume in 1 second</i>); SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); nd. — nie dotyczy; IVA — iwakaftor (ang. <i>ivacaftor</i>); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>);</p> <p>**Model mieszany dla powtarzanych pomiarów z leczeniem, okresem i wartością początkową ppFEV₁ przyjętymi jako efekty stałe.</p> <p>*Oznacza istotność statystyczną potwierdzoną w procedurze testów hierarchicznych.</p>				

Analiza w podgrupach pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności płuc (ppFEV₁ < 40)

W badaniu 661-106 i 661-108 w sumie uczestniczyło 39 pacjentów leczonych produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, u których stwierdzono wartość ppFEV₁ < 40. W badaniu 661-106 odnotowano na początku badania 23 pacjentów z ppFEV₁ < 40 wśród osób otrzymujących produkt leczniczy Symkevi i 24 wśród osób otrzymujących placebo. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy Symkevi i grupą otrzymującą placebo przez średnio do tygodnia 24 włącznie wynosiła w tej podgrupie 3,5 punktu procentowego (95% CI: 1,0; 6,1). W badaniu 661-108 odnotowano na początku badania 16 pacjentów z ppFEV₁ < 40 wśród osób otrzymujących produkt leczniczy Symkevi, 13 wśród osób otrzymujących iwakaftor i 15 wśród osób otrzymujących placebo. Średnia różnica bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ pomiędzy grupą pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Symkevi i grupą otrzymującą placebo do końca uśrednionego okresu 4 i 8 tygodni wynosiła 4,4 punktu procentowego (95% CI: 1,1; 7,8). Średnia różnica między grupą otrzymującą iwakaftor i grupą otrzymującą placebo wynosiła 4,4 punktu procentowego (95% CI: 0,9; 7,9).

Badanie 661-110

Badanie 661-110 było trwającym 96 tygodni, wieloośrodkowym, otwartym badaniem III fazy z powtórным udziałem badanych mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów pochodzących z badań 661-106 (n = 462) i 661-108 (n = 227). W badaniu 661-110 skuteczność była drugorzędowym punktem końcowym, a w punktach końcowych oceny skuteczności nie zastosowano korekty dla porównań wielokrotnych.

U pacjentów, którzy otrzymywali placebo zarówno w badaniu 661-106, jak i w badaniu 661-108, a w badaniu 661-110 byli leczeni z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, stwierdzano poprawę wartości ppFEV₁ (badanie 661-106: zmiana w obrębie grupy = 2,1 [95% CI: 0,8; 3,3] punktu procentowego; badanie 661-108: zmiana w obrębie grupy = 4,1 [95% CI: 2,2; 6,0] punktu procentowego). U pacjentów, którzy w poprzedzających badaniach otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem i kontynuowali leczenie, wykazano niewielkie zmniejszenie wartości ppFEV₁ w badaniu w fazie przedłużenia. Mimo to wciąż obserwowano ogólnie pozytywną zmianę przez 120 tygodni i 104 tygodnie odpowiednio w przypadku badania 661-106 i badania 661-108.

Podobną zależność obserwowano przy ocenie punktacji w domenie objawów ze strony układu oddechowego według kwestionariusza CFQ-R, częstości zaostrzeń schorzeń płuc oraz wskaźnika BMI.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 12 lat i starsza

Pacjenci z grupy młodzieży uczestniczyli w badaniach razem z osobami dorosłymi.

Młodzież z mukowiscydozą, która jest homozygotyczna pod względem mutacji F508del w genie CFTR (badanie 661-106)

W badaniu 661-106 średnia różnica (SE) bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od wartości początkowej wynosiła 3,5 (0,6) punktu procentowego w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oraz -0,4 (0,6) punktu procentowego w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 661-106 i kontynuowali leczenie, w badaniu 661-110 wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV₁ w okresie 96 tygodni (zmiana wewnątrz grupy = 1,5 [1,6] punktu procentowego). U pacjentów wcześniej leczonych placebo, którzy otrzymali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 661-110, obserwowano zwiększenie o 0,9 (1,7) punktu procentowego.

W badaniu 661-106 średnia różnica (SE) bezwzględnej zmiany wartości z dla BMI od wartości początkowej wynosiła -0,01(0,05) kg/m² w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem oraz 0,00 (0,05) kg/m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu 661-110 zmiana wartości z dla BMI u pacjentów otrzymujących produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem została utrzymana, a u pacjentów otrzymujących wcześniej placebo obserwowano zwiększenie wartości o 0,12 (0,07) kg/m².

Badanie prowadzone u pacjentów z grupy młodzieży z mukowiscydozą, która jest heterozygotyczna pod względem mutacji F508del i występuje u niej druga mutacja związana z resztkową aktywnością CFTR (badanie 661-108)

W badaniu 661-108 średnia różnica (SE) bezwzględnej zmiany wartości ppFEV₁ od wartości początkowej wynosiła 11,7 (1,2) punktów procentowych w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 7,6 (1,2) punktów procentowych w grupie otrzymującej iwakaftor oraz -0,4 (1,2) punktu procentowego w grupie otrzymującej placebo. U pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 661-108 i kontynuowali leczenie, w badaniu 661-110 wykazano utrzymującą się poprawę w zakresie ppFEV₁ w okresie 96 tygodni (zmiana wewnątrz grupy = 16,9 [4,0] punktu procentowego). U pacjentów wcześniej leczonych iwakaftorem lub placebo, którzy otrzymali produkt leczniczy Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniu 661-110, obserwowano, odpowiednio, zwiększenie o 4,1 (4,5) oraz 6,0 (3,5) punktów procentowych.

W badaniu 661-108 średnia różnica (SE) bezwzględnej zmiany wartości z dla BMI od wartości początkowej wynosiła 0,24 (0,07) kg/m² w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem, 0,20 (0,07) kg/m² w grupie otrzymującej iwakaftor oraz 0,04 (0,07) kg/m² w grupie otrzymującej placebo. W badaniu 661-110 zmiana wartości z dla BMI została utrzymana w grupie otrzymującej produkt Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem (0,29 [0,22] kg/m²), w grupie otrzymującej iwakaftor (0,23 (0,27) kg/m²) i w grupie placebo (0,23 (0,19) kg/m²).

Dzieci w wieku od 6 do do poniżej 12 lat

Badanie 661-115

Badanie 661-115 było trwającym 8 tygodni, podwójnie zaślepionym, badaniem III fazy z udziałem 67 pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat (średnia wieku 8,6 lat), którzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 4:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Symkevi lub do grupy zaślepionej. Grupa otrzymująca produkt leczniczy Symkevi obejmowała pacjentów, którzy byli homozygotyczni pod względem mutacji *F508del* (F/F) (n=42) lub heterozygotyczni pod względem mutacji *F508del* i występowała u nich druga mutacja związana z resztkową aktywnością CFTR (F/RF) (n=12). W zaślepionych grupach pacjenci przyjmowali placebo, jeśli byli homozygotyczni i mieli genotyp F/F (n=10), lub iwakaftor, jeśli byli heterozygotyczni i mieli genotyp F/RF (n=3). Pięćdziesięciu czterech pacjentów otrzymywało 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru w skojarzeniu z 75 mg iwakaftoru (pacjenci o masie ciała <40 kg na początku badania) lub 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru w skojarzeniu ze 150 mg iwakaftoru (pacjenci o masie ciała ≥40 kg na początku badania), w odstępie 12 godzin. U pacjentów otrzymujących tezakaftor i iwakaftor przesiewowa wartość ppFEV₁ wynosiła ≥70% [średnia początkowa wartość ppFEV₁ wynosiła 86,5% (zakres: 57,9; 124,1%)], początkowa wartość LCI_{2.5} wynosiła 9,56 (zakres: 6,95; 15,52), a masa ciała ≥15 kg. Pacjenci z nieprawidłową czynnością wątroby lub nerek byli wykluczeni z udziału w badaniu. Nieprawidłową czynność wątroby definiowano jako aktywność dowolnych dwóch lub więcej parametrów ≥3 x GGN spośród AlAT, AspAT, GGT, ALP; stężenie bilirubiny całkowitej ≥2 x GGN lub aktywność AlAT lub AspAT ≥5 x GGN. Nieprawidłową czynność nerek definiowano jako GFR ≤45 ml/min/1,73 m² obliczane według wzoru Counahana-Barratta.

W badaniu 661-115 leczenie produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem prowadziło do statystycznie istotnego w obrębie grupy zmniejszenia wartości LCI_{2.5} od początku badania do tygodnia 8. włącznie. Zmniejszenie wartości LCI_{2.5}, zaobserwowane w tygodniu 2., utrzymywało się do tygodnia 8. włącznie. Podsumowanie pierwszorzędowych i najważniejszych

drugorzędowych punktów końcowych, patrz tabela 7. Parametry wzrostu, będące eksploracyjnymi punktami końcowymi, pozostawały stabilne przez 8 tygodni leczenia produktem leczniczym Symkevi.

Tabela 7. Wpływ produktu leczniczego Symkevi na parametry skuteczności (badanie 661-115)		
Parametr	Wartość początkowa Średnia (SD) N=54	Różnica bezwzględna do tygodnia 8. włącznie* Średnia (95% CI) N=54
Pierwszorzędowy punkt końcowy		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74, -0,29) <i>p</i> < 0,0001
Drugorzędowe i inne najważniejsze punkty końcowe		
Wynik dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R (punkty)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD — odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>); CI — przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>); CFQ-R — poprawiony kwestionariusz dotyczący mukowiscydozy (ang. <i>Cystic Fibrosis Questionnaire Revised</i>); FEV ₁ : natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (ang. <i>forced expiratory volume in 1 second</i>)		
* zmiana w obrębie grupy		

W analizach podgrup u pacjentów z genotypem F/F i F/RF średnia bezwzględna zmiana wartości LCI_{2.5} w obrębie grupy wynosiła odpowiednio -0,39 (95% CI: -0,67; -0,10) i -0,92 (95% CI: -1,65; -0,20). Średnia zmiana wyniku dla domeny oddechowej kwestionariusza CFQ-R u pacjentów z genotypem F/F i F/RF w obrębie grupy wynosiła odpowiednio 1,4 punktu (95% CI: -1,9; 4,7) oraz 5,6 punktu (95% CI: -2,8; 13,9).

W badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do poniżej 12 lat o masie ciała od 30 do <40 kg nie badano stosowania dawki 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru w skojarzeniu ze 150 mg iwakaftoru.

Badanie 661-116 część A

Badanie 661-116 część A było otwartym, wieloośrodkowym, trwającym 96 tygodni badaniem III fazy z powtórным udziałem badanych, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności długotrwałego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w wieku 6 lat i starszych. Pacjenci w badaniu 661-116 część A pochodzili z badań 661-113 część B (n=64) i 661-115 (n=66). Badanie 661-113 było otwartym badaniem III fazy mającym na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w wieku od 6 do poniżej 12 lat. Średnie szacunkowe wartości oznaczone metodą najmniejszych kwadratów dla pacjentów pochodzących z badania 661-115 obliczono według danych pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej tezakaftor i iwakaftor w poprzedzającym badaniu (n=53). Skuteczność była celem drugorzędowym części A badania.

Zmiany obserwowane w poprzedzających badaniach utrzymywały się przez 96 tygodni leczenia produktem leczniczym Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem:

W 96. tygodniu średnia bezwzględna zmiana wartości LCI_{2.5} w stosunku do wartości początkowej z poprzedzającego badania, oznaczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,95 u pacjentów z badania 661-115 (95% CI: -1,38; -0,52).

Średnia bezwzględna zmiana w wyniku kwestionariusza CFQ-R RD w stosunku do wartości początkowej z poprzedzającego badania, oznaczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 6,0 punktów (95% CI: 1,1; 10,8) u pacjentów pochodzących z badania 661-113 część B, a 6,4 punktu (95% CI: 3,5; 9,3) u pacjentów pochodzących z badania 661-115.

Średnia bezwzględna zmiana wyniku *z-score* wskaźnika BMI w stosunku do wartości początkowej z poprzedzającego badania, oznaczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,07 (SD: 0,61) u

pacjentów pochodzących z badania 661-113 część B, a 0,05 (SD: 0,52) u pacjentów pochodzących z badania 661-115.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mukowiscydozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka tezakaftoru i iwakaftoru u zdrowych dorosłych ochotników oraz u pacjentów chorych na mukowiscydozę jest podobna. W przypadku dawkowania tezakaftoru raz na dobę i iwakaftoru dwa razy na dobę u pacjentów chorych na mukowiscydozę stężenia tezakaftoru i iwakaftoru w osoczu osiągają stan stacjonarny odpowiednio w ciągu 8 dni oraz 3 do 5 dni po rozpoczęciu leczenia. W stanie stacjonarnym współczynnik kumulacji wynosi w przybliżeniu 2,3 dla tezakaftoru i 3,0 dla iwakaftoru. Ekspozycja na tezakaftor (podawany w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem) zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki przy zwiększających się dawkach od 10 mg do 300 mg raz na dobę. Najważniejsze parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym przedstawiono w tabeli 8.

Tabela 8. Wartości średnie (SD) parametrów farmakokinetycznych tezakaftoru i iwakaftoru w stanie stacjonarnym u pacjentów chorych na mukowiscydozę				
	Lek	C_{max} (µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} lub AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tezakaftor 100 mg raz na dobę/iwakaftor 150 mg co 12 godzin	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Iwakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} w przypadku tezakaftoru i AUC _{0-12h} w przypadku iwakaftoru				

Wchłanianie

Mediana (zakres) czasu do stężenia maksymalnego (t_{max}) tezakaftoru po podaniu pojedynczej dawki zdrowym ochotnikom po spożyciu posiłku wynosiła około 4 godzin (2 do 6 godzin). Mediana (zakres) wartości t_{max} iwakaftoru po spożyciu posiłku wynosiła około 6 godzin (3 do 10 godzin). Wartość AUC tezakaftoru nie zmieniła się w przypadku podawania z pokarmami zawierającymi tłuszcze w porównaniu z podaniem na czczo. Wartość AUC iwakaftoru w przypadku podawania go w skojarzeniu z tezakaftorem zwiększyła się około trzykrotnie w przypadku podawania razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze. Produkt leczniczy Symkevi i iwakaftor należy więc podawać razem z pokarmami zawierającymi tłuszcze.

Dystrybucja

Tezakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z albuminami. Iwakaftor wiąże się w około 99% z białkami osocza, głównie z α-1-kwaśną glikoproteiną i albuminą. Po podawaniu doustnym tezakaftoru w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia (± SD) wartość pozornej objętości dystrybucji tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 271 (157) l i 206 (82,9) l. Ani w przypadku tezakaftoru, ani iwakaftoru nie obserwuje się preferencyjnego przenikania do ludzkich erytrocytów.

Metabolizm

Tezakaftor jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* sugerowały, że tezakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 100 mg tezakaftoru znakowanego izotopem ¹⁴C zdrowym uczestnikom płci męskiej związki

M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ były trzema głównymi metabolitami tezakaftoru obecnymi w krążeniu u ludzi, odpowiadając kolejno za 15%, 31% i 33% całkowitej radioaktywności. W stanie stacjonarym ekspozycja na każdy z metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ jest w przybliżeniu 1,5 raza większa niż ekspozycja na tezakaftor. M1-TEZ ma podobną siłę działania do tezakaftoru i jest uważany za farmakologicznie czynny. M2-TEZ jest dużo mniej czynny farmakologicznie niż tezakaftor lub M1-TEZ, a M5-TEZ nie jest uważany za farmakologicznie czynny. Inny mniej istotny metabolit obecny w krążeniu, M3-TEZ, powstaje w wyniku bezpośredniej glukuronidacji tezakaftoru.

Iwakaftor także jest w dużym stopniu metabolizowany u ludzi. Dane z badań *in vitro* i *in vivo* wskazują, że iwakaftor jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i CYP3A5. Dwoma, głównymi metabolitami iwakaftoru u ludzi są M1-IVA i M6-IVA. M1-IVA ma około 1/6 siły działania iwakaftoru i uważa się, że jest farmakologicznie czynny. Nie uważa się, aby M6-IVA był farmakologicznie czynny.

Wpływ heterozygotycznego genotypu CYP3A4*22 na ekspozycję na tezakaftor i iwakaftor jest podobny do wpływu jednoczesnego podawania słabego inhibitora CYP3A4, który to wpływ nie jest klinicznie istotny. Nie uważa się, aby było konieczne dostosowywanie dawki tezakaftoru lub iwakaftoru. Brak dostępnych danych na temat pacjentów z homozygotycznym genotypem CYP3A4*22.

Eliminacja

Po podawaniu doustnym tezakaftoru w dawce 100 mg raz na dobę w skojarzeniu z iwakaftorem w dawce 150 mg co 12 godzin u pacjentów chorych na mukowiscydozę po spożyciu posiłku średnia (\pm SD) wartość pozornego klirensu tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła odpowiednio 1,31 (0,41) i 15,7 (6,38) l/h. Po podawaniu pacjentom chorym na mukowiscydozę tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem w stanie stacjonarym średnia (SD) okresu półtrwania w fazie końcowej tezakaftoru i iwakaftoru wynosiła w odpowiednio około 156 (52,7) godzin i 9,3 (1,7) godziny. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-TEZ, M2-TEZ i M5-TEZ była podobna do wartości obserwowanej w przypadku związku macierzystego. Średnia (SD) okresu półtrwania w fazie eliminacji metabolitów M1-IVA i M6-IVA wynosiła odpowiednio 11,3 (2,12) h i 14,4 (6,14) h.

Po podaniu doustnym tezakaftoru znakowanego izotopem ^{14}C większość dawki (72%) była wydalana z kałem (w postaci niezmienionej lub jako metabolit M2-TEZ), a około 14% z moczem (w większości jako metabolit M2-TEZ), co dawało całkowity odzysk równy 86% w czasie do 21 dni po podaniu dawki. Mniej niż 1% podanej dawki było wydalane z moczem jako tezakaftor w niezmienionej postaci, co wskazuje, że wydalanie nerkowe nie jest główną drogą eliminacji tezakaftoru u ludzi.

Po podaniu doustnym iwakaftoru w monoterapii większość dawki iwakaftoru (87,8%) była eliminowana z kałem po uprzedniej biotransformacji. W nieznacznym stopniu iwakaftor był wydalany z moczem w postaci niezmienionej.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podawaniu wielokrotnych dawek tezakaftoru i iwakaftoru przez 10 dni u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha, od 7 do 9 punktów) stwierdzano zwiększenie wartości AUC o około 36% i C_{max} o 10% w przypadku tezakaftoru oraz zwiększenie wartości AUC o 50% w przypadku iwakaftoru w porównaniu z osobami zdrowymi z takiej samej grupy demograficznej. Na podstawie tych wyników zaleca się zmodyfikowany schemat stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie przeprowadzono badań oceniających wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, od 10 do 15 punktów) na farmakokinetykę tezakaftoru i iwakaftoru. Stopień zwiększenia ekspozycji u tych pacjentów nie jest znany, lecz należy się spodziewać, że będzie większy niż u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Z tego względu nie

zaleca się stosowania produktu leczniczego Symkevi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chyba że korzyści przeważają nad ryzykiem (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Nie uważa się, by dostosowanie dawki było konieczne u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano stosowania tezakaftoru w monoterapii lub w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. W badaniu oceniającym farmakokinetykę tezakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi tezakaftor i jego metabolity w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 13,7% całkowitej dawki radioaktywności w moczu, a za 0,79% odpowiadał niezmienny produkt leczniczy).

W badaniu oceniającym farmakokinetykę iwakaftoru podawanego w monoterapii u ludzi iwakaftor i jego metabolity jedynie w minimalnym stopniu były usuwane z moczem (stwierdzono obecność jedynie 6,6% całkowitej dawki radioaktywności w moczu).

W populacyjnej analizie farmakokinetyki dane uzyskane u 665 pacjentów przyjmujących tezakaftor lub tezakaftor w skojarzeniu z iwakaftorem w badaniach klinicznych II/III fazy wskazywały, że łagodne zaburzenia czynności nerek [N=147; szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR), ustalony za pomocą wzoru MDRD (modyfikacja diety w chorobie nerek, ang. *modification of diet in renal disease*) w zakresie 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²] oraz umiarkowane zaburzenia czynności nerek (N=7; eGFR w zakresie 30 do < 60 ml/min/1,73 m²) nie wpływały istotnie na klirens tezakaftoru. Nie zaleca się dostosowania dawki w przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek. Zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku podawania produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub ze schyłkową niewydolnością nerek.

Płeć

Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru są podobne u mężczyzn i kobiet.

Rasa

Bardzo ograniczone dane na temat farmakokinetyki wskazują na porównywalną ekspozycję na tezakaftor u pacjentów rasy białej (n = 652) i innej niż biała (n = 8). Rasa nie miała klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę iwakaftoru u pacjentów rasy białej (n = 379) i innej niż biała (n = 29) w analizie populacyjnej farmakokinetyki.

Osoby w podeszłym wieku

Do udziału w badaniach klinicznych dotyczących produktu leczniczego Symkevi w skojarzeniu z iwakaftorem nie włączano pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru w skojarzeniu z iwakaftorem u pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 72 lat) są porównywalne do obserwowanych u młodszych osób dorosłych.

Dzieci i młodzież

Parametry farmakokinetyczne tezakaftoru i iwakaftoru przedstawiono w tabeli 9. Nie badano farmakokinetyki skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Tabela 9. Średnia (SD) ekspozycja na tezakaftor i iwakaftor w poszczególnych grupach wiekowych				
Grupa wiekowa	Dawka	Średnia (SD) AUC_{0-24h} tezakaftoru (µg·h/ml)	Średnia (SD) AUC_{0-12h} iwakaftoru (µg·h/ml)	Średnia (SD) M1-TEZ AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
6 do < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg raz na dobę/ IVA 75 mg co 12 godzin	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 do < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg raz na dobę/ IVA 150 mg co 12 godzin	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Młodzież	TEZ 100 mg raz na dobę/ IVA 150 mg co 12 godzin	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Dorośli	TEZ 100 mg raz na dobę/ IVA 150 mg co 12 godzin	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Ekspozycja u pacjentów o masie ciała od ≥30 kg do <40 kg jest wartością przewidywaną na podstawie populacyjnego modelu farmakokinetyki.				

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tezakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. U ciężarnych samic szczura obserwowano przenikanie tezakaftoru przez łożysko.

Iwakaftor

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Stosowanie iwakaftoru wiązało się z niewielkim zmniejszeniem masy pęcherzyków nasiennych, ze zmniejszeniem ogólnego wskaźnika płodności oraz liczby ciąży u samic kojarzonych z samcami poddawanymi leczeniu oraz z istotnym zmniejszeniem liczby powstających ciałek żółtych i miejsc implantacji, a następnie ze zmniejszeniem średniej liczebności miotu oraz średniej liczby żywych embrionów przypadających na miot u samic poddawanych leczeniu. Poziom niewywołujący dających się zaobserwować szkodliwych skutków (ang. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) w badaniach płodności jest w przybliżeniu pięciokrotnie większy od ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania w postaci preparatu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru dorosłym ludziom przy maksymalnej zalecanej dawce u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD).

W badaniu przed- i pourodzeniowym iwakaftor zmniejszał wskaźniki przeżywalności i laktacji, jak również powodował zmniejszenie masy ciała młodych. Wartość NOAEL w badaniach żywotności i wzrostu potomstwa jest równa w przybliżeniu czterokrotności ekspozycji ogólnoustrojowej na iwakaftor i jego metabolity w przypadku podawania w postaci skojarzenia tezakaftoru i iwakaftoru dorosłym ludziom w dawce MRHD. U ciężarnych samic szczura i królika obserwowano przenikanie iwakaftoru przez łożysko.

Obserwowano przypadki wystąpienia zaćmy u młodych szczurów, którym od 7. do 35. dnia po urodzeniu podawano dawki iwakaftoru 0,25 raza większe od MRHD określonej na podstawie ogólnoustrojowej ekspozycji na iwakaftor i jego metabolity w przypadku stosowania w postaci preparatu złożonego tezakaftoru i iwakaftoru. Przypadki takie nie były obserwowane u płodów pochodzących od samic szczurów leczonych iwakaftorem od 7. do 17. dnia ciąży, młodych szczurów narażonych na iwakaftor poprzez spożywanie mleka do 20. dnia po urodzeniu, 7-tygodniowych

szczurów ani u psów w wieku od 3,5 do 5 miesięcy leczonych iwakaftorem. Potencjalne znaczenie tych obserwacji u ludzi nie jest znane.

Tezakaftor z iwakaftorem

W badaniach toksyczności skojarzenia po podaniu wielokrotnym prowadzonych na szczurach i psach, w których jednocześnie stosowano tezakaftor i iwakaftor w celu oceny możliwości toksyczności addytywnej i (lub) synergistycznej nie stwierdzono nieoczekiwanych działań toksycznych ani interakcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromelozy octanobursztynian
Sodu laurylosiarczan (E487)
Hypromeloza 2910 (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i))
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka tabletki (Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane)

Hypromeloza 2910 (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)

Otoczka tabletki (Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane)

Hypromeloza 2910 (E464)
Hydroksypropyloceluloza (E463)
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk (E553b)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane

4 lata

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister wykonany z polichlorotrifluoroetyleny (PCTFE) i polichlorku winylu (PVC) z pokryciem z folii aluminiowej wzmocnionej papierem.

Wielkości opakowań: 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane
tezacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Tabletki należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Otworzyć
Wsunąć klapkę poniżej, aby zamknąć.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1306/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Symkevi 100/150

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane
tezacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1306/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 100 mg/150 mg tabletki
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane
tezacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

Otworzyć
Wsunąć kłapkę poniżej, aby zamknąć.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1306/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Symkevi 50/75

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**BLISTER****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane
tezacaftorum/ivacaftorum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletkę zawiera 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

7 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

Tabletkę należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcze.

pn. wt. śr. czw. pt. sob. ndz.

Przyjmowanie leku Symkevi można rozpocząć w dowolnym dniu tygodnia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1306/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Vertex

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Symkevi 50 mg/75 mg tabletki powlekane
Symkevi 100 mg/150 mg tabletki powlekane
tezakaftor (*tezacaftorum*)/iwakaftor (*ivacaftorum*)

- ▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Symkevi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Symkevi
3. Jak przyjmować lek Symkevi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Symkevi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Symkevi i w jakim celu się go stosuje

Lek Symkevi zawiera dwie substancje czynne: tezakaftor i iwakaftor. Lek ten poprawia działanie komórek płuc u niektórych pacjentów z mukowiscydozą. Mukowiscydoza to choroba wrodzona, która może się wiązać z zaleganiem gęstego, lepkiego śluzu w płucach i układzie pokarmowym.

Lek Symkevi działa na białko nazywane CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* — mukowiscydozowy przezbłonowy regulator przewodnictwa), które u niektórych osób chorych na mukowiscydozę jest uszkodzone (mają oni mutację w genie CFTR). Iwakaftor powoduje, że białko to działa lepiej, natomiast tezakaftor zwiększa ilość tego białka na powierzchni komórek. Lek Symkevi zwykle przyjmuje się razem z innym lekiem — iwakaftorem.

Lek Symkevi przyjmowany razem z iwakaftorem jest przeznaczony do stosowania w długotrwałym leczeniu pacjentów z mukowiscydozą w wieku co najmniej 6 lat, u których występują określone mutacje genetyczne prowadzące do zmniejszonej ilości i (lub) czynności białka CFTR.

Lek Symkevi przyjmowany razem z iwakaftorem pomaga pacjentowi oddychać dzięki poprawie czynności płuc. Pacjent może też zauważyć, że nie choruje tak często i (lub) łatwiej jest mu przybrać na wadze.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Symkevi

Kiedy nie przyjmować leku Symkevi

- **Jeśli pacjent ma uczulenie** na tezakaftor, iwakaftor lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W takiej sytuacji pacjent **powinien omówić to z lekarzem** i nie powinien przyjmować tabletek.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą** lub występowały one w przeszłości, powinien powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczna zmiana dawki przez lekarza.
- Lekarz będzie zlecał **badania krwi w celu sprawdzenia stanu wątroby** przed rozpoczęciem leczenia lekiem Symkevi oraz w jego trakcie, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych w przeszłości. U pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących lek Symkevi obserwowano przypadki wystąpienia zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych we krwi.
- U pacjentów z ciężką chorobą wątroby otrzymujących inne schematy leczenia z zastosowaniem modulatorów CFTR obserwowano uszkodzenie wątroby i pogorszenie czynności wątroby. Pogorszenie czynności wątroby może być poważne i może być konieczne przeszczepienie.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli u pacjenta wystąpił którykolwiek z objawów świadczących o problemach z wątrobą. Są one wymienione w punkcie 4.

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Symkevi i w jego trakcie **lekarz może wykonywać badania oczu**. U niektórych dzieci i młodzieży otrzymujących to leczenie wystąpiło zmętnienie soczewki oka (zaćma) bez wpływu na widzenie (patrz punkt 4).
- **Jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości problemy z nerkami, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.**
- Jeśli pacjent miał **przeszczepiony narząd**, powinien powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem leczenia.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Leku Symkevi nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Nie wiadomo, czy lek Symkevi jest bezpieczny i skuteczny u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Lek Symkevi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Symkevi lub zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje którykolwiek z wymienionych poniżej leków. Lekarz może zmienić dawkę jednego z tych leków, jeżeli pacjent je przyjmuje.

- **Leki przeciwgrzybicze** (stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych), na przykład ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol i flukonazol.
- **Antybiotyki** (stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych), na przykład telitromycyna, klarytromycyna, erytromycyna, ryfampicyna i ryfabutyna.
- **Leki przeciwdrgawkowe** (stosowane w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych lub napadów drgawkowych). Na przykład fenobarbital, karbamazepina i fenytoina.
- **Leki ziołowe**, na przykład ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

- **Leki immunosupresyjne** (stosowane po przeszczepieniu narządu), na przykład cyklosporyna, takrolimus, syrolimus i ewerolimus.
- **Glikozydy nasercowe** (stosowane w leczeniu niektórych chorób serca), na przykład digoksyna.
- **Leki przeciwzakrzepowe** (stosowane w zapobieganiu zakrzepom), na przykład warfaryna.
- **Leki stosowane w cukrzycy**, na przykład glimepiryd i glipizyd.

Stosowanie leku Symkevi z jedzeniem i pićm

W trakcie leczenia należy unikać pokarmów i napojów zawierających grejpfruty, gdyż mogą one nasilać objawy niepożądane leku Symkevi poprzez zwiększanie ilości leku Symkevi w organizmie pacjenta.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- **Ciąża:** Może być wskazane unikanie przyjmowania tego leku w okresie ciąży. Lekarz pomoże zdecydować, co jest najlepsze dla pacjentki i jej dziecka.
- **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy tezakaftor lub iwakaftor przenikają do mleka matki. Lekarz rozważy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki i pomoże zdecydować czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Symkevi może powodować zawroty głowy. Nie należy prowadzić pojazdów, jeździć na rowerze ani obsługiwać maszyn, jeśli u pacjenta występują zawroty głowy.

Lek Symkevi zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Symkevi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek Symkevi jest dostępny w różnych dawkach dla różnych grup wiekowych. Należy sprawdzić, czy pacjent otrzymał prawidłową dawkę (poniżej).

Lek Symkevi jest zazwyczaj przyjmowany z iwakaftorem.

Wiek	Rano (1 tabletko)	Wieczorem (1 tabletko)
6 do < 12 lat, masa ciała < 30 kg	50 mg tezakaftoru/75 mg iwakaftoru	75 mg iwakaftoru
6 do < 12 lat, masa ciała ≥ 30 kg	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru
12 lat i powyżej	100 mg tezakaftoru/150 mg iwakaftoru	150 mg iwakaftoru

Tabletki należy przyjmować w odstępie około 12 godzin.

Tabletki leku Symkevi i iwakaftoru należy przyjmować z posiłkiem zawierającym tłuszcz.

Posiłki lub przekąski zawierające tłuszcz to między innymi te, które są przygotowane na maśle lub oleju, lub zawierają jajka. Inne pokarmy zawierające tłuszcz:

- ser, pełne mleko, produkty z pełnego mleka, jogurt, czekolada;
- mięso, tłuste ryby;
- awokado, hummus, produkty na bazie soi (tofu);

- orzechy, batony odżywcze lub napoje zawierające tłuszcze.

Tabletki przeznaczone są do podania doustnego.

Tabletkę należy połknąć w całości. Tabletek nie należy żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem.

Należy kontynuować stosowanie wszystkich innych leków, chyba że lekarz zdecyduje o zaprzestaniu ich stosowania.

Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby (umiarkowane lub ciężkie), lekarz może zmniejszyć dawkę tabletek, ponieważ wątroba takiego pacjenta nie usuwa leku tak szybko jak zwykle.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Symkevi

Należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Jeżeli to możliwe, należy zabrać ze sobą lek i niniejszą ulotkę. U pacjenta mogą wystąpić działania niepożądane, w tym wymienione poniżej w punkcie 4.

Pominięcie przyjęcia leku Symkevi

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć poranną tabletkę leku Symkevi lub wieczorną tabletkę iwakaftoru, a przypomni sobie o tym **w ciągu 6 godzin** od zaplanowanej pory przyjęcia tabletki, powinien natychmiast przyjąć pominiętą tabletkę.
- Jeśli upłynęło **więcej niż 6 godzin**, nie należy przyjmować zapomnianej tabletki. Należy po prostu poczekać i przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze.
- **Nie należy** przyjmować dwóch tabletek w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Symkevi

Lekarz poinformuje pacjenta o tym, jak długo należy stosować lek Symkevi. Ważne jest, by przyjmować ten lek regularnie. Nie należy dokonywać żadnych zmian, chyba że zaleci je lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Objawy mogące świadczyć o problemach z wątrobą

Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi występuje bardzo często u pacjentów z mukowiscydozą. Następujące objawy mogą świadczyć o problemach z wątrobą:

- ból lub uczucie dyskomfortu w górnej części brzucha po prawej stronie;
- zażółcenie skóry lub białej części oczu;
- utrata apetytu;
- nudności lub wymioty;
- ciemne zabarwienie moczu.

W razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy **natychmiast skontaktować się z lekarzem.**

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania leku Symkevi:

Bardzo często

(mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób)

- ból głowy;

- przeziębienie.

Często

(mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 10)

- nudności;
- zatłoczony nos (nieprzepuszczalność zatok);
- zawroty głowy.

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania iwakafatoru:

Bardzo często

- zakażenie górnych dróg oddechowych (przeziębienie), w tym ból gardła i zatłoczony nos;
- ból głowy;
- zawroty głowy;
- ból brzucha;
- biegunka;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych we krwi;
- wysypka;
- zmiana rodzaju bakterii obecnych w śluzie u pacjenta.

Często

- katar;
- ból ucha, uczucie dyskomfortu w uchu;
- dzwonienie w uszach;
- zaczerwienienie wewnątrz ucha;
- zaburzenia ucha wewnętrznego (zawroty głowy lub uczucie wirowania);
- nieprzepuszczalność zatok;
- zaczerwienienie gardła;
- guzek w piersi.

Niezbyt często

(mogą występować maksymalnie u 1 osoby na 100)

- nieprzepuszczalność ucha;
- zapalenie piersi;
- powiększenie piersi u mężczyzn;
- zmiany lub ból w obrębie brodawki sutkowej.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane obserwowane u dzieci i młodzieży są podobne do tych, jakie obserwuje się u osób dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Symkevi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Numer serii umieszczony na opakowaniu odpowiada oznaczeniu Lot.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Symkevi

Substancjami czynnymi leku są tezakaftor i iwakaftor.

Tabletki powlekane Symkevi zawierające 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg tezakaftoru i 75 mg iwakaftoru.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: hypromelozy octanobursztynian, sodu laurylosiarczan (E487), hypromeloza 2910 (E464), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), kroskarmeloza sodowa (E468) i magnezu stearynian (E470b).
- Otoczka tabletki: hypromeloza 2910 (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b).

Tabletki powlekane Symkevi zawierające 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg tezakaftoru i 150 mg iwakaftoru.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: hypromelozy octanobursztynian, sodu laurylosiarczan (E487), hypromeloza (E464), celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), kroskarmeloza sodowa (E468) i magnezu stearynian (E470b).
- Otoczka tabletki: hypromeloza 2910 (E464), hydroksypropyloceluloza (E463), tytanu dwutlenek (E171), talk (E553b) i żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda lek Symkevi i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Symkevi 50 mg/75 mg są białymi, owalnymi tabletkami z wytłoczonym napisem „V50” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Tabletki powlekane Symkevi 100 mg/150 mg są żółtymi, owalnymi tabletkami z wytłoczonym napisem „V100” na jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Lek Symkevi jest dostępny w następującej wielkości opakowania:
Wielkość opakowania: 28 tabletek (4 blistry, z których każdy zawiera 7 tabletek).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji czynnych tezakaftor/iwakaftor, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Podczas przyjmowania modulatorów *CFTR*, takich jak ELX/TEZ/IVA (w skojarzeniu z IVA) i LUM/IVA pojawiły się bardzo poważne doniesienia o niewydolności wątroby, przeszczepieniu narządu i zgonie pacjentów z mukowiscydozą i zaawansowaną chorobą wątroby. Biorąc pod uwagę bardzo poważny charakter omawianych zdarzeń, pomimo braku konkretnych danych dotyczących TEZ/IVA, uważa się, że informacje te powinny znaleźć odzwierciedlenie w informacji o produkcie leczniczym Symkevi w celu zwiększenia świadomości na temat możliwości pogorszenia czynności wątroby, aby możliwe było monitorowanie stanu pacjentów i podejmowanie na czas działań w celu zminimalizowania ryzyka poważnych następstw.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji czynnych tezakaftor/iwakaftor komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną tezakaftor/iwakaftor pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.