

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety
Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) a 75 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru (*tezacaftorum*) a 150 mg ivakaftoru (*ivacaftorum*).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety

Biela tableta v tvare kapsuly, s potlačou „V50” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety

Žltá tableta v tvare kapsuly, s potlačou „V100” na jednej strane a bez potlače na druhej strane (s rozmermi 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symkevi je v kombinovanom režime s tabletami ivakaftoru indikovaný na liečbu cystickej fibrózy (*cystic fibrosis*, CF) pacientom vo veku 6 rokov a starším, ktorí sú homozygotní nosiči mutácie *F508del* alebo sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú jednu z nasledujúcich mutácií na géne pre transmembránový regulátor vodivosti pri CF (*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 a 3849+10kbC→T*.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Symkevi majú predpisovať len lekári so skúsenosťami s liečbou cystickej fibrózy. Ak je genotyp pacienta neznámy, má byť vykonaná genotypizácia presnou a validovanou metódou na potvrdenie prítomnosti uvedenej mutácie.

Dávkovanie

Dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším sa majú podávať dávky podľa tabuľky 1.

Tabuľka 1: Odporúčané dávky pre pacientov vo veku 6 rokov a starších		
Vek	Ráno (1 tableta)	Večer (1 tableta)
6 až < 12 rokov s hmotnosťou < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 až < 12 rokov s hmotnosťou ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
≥ 12 rokov	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Ranná a večerná dávka sa majú užiť približne v intervale 12 hodín s jedlom obsahujúcim tuky (pozri Spôsob podávania).

Vynechaná dávka

Ak uplynulo 6 hodín alebo menej od vynechanej rannej alebo večernej dávky, má pacient vynechanú dávku užiť čo najskôr a pokračovať v pôvodnej schéme podávania.

Ak uplynulo viac ako 6 hodín od vynechanej rannej alebo večernej dávky, pacient nemá vynechanú dávku užiť. Ďalšiu dávku má užiť v obvyklom čase.

Ani z jednej z tabliet sa v rovnakom čase nemá užiť viac ako jedna dávka.

Súbežné používanie inhibítorov CYP3A

Dávka Symkevi a ivakaftoru sa má pri súbežnom podávaní so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A upraviť.

Pri súbežnom podávaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A (napr. flukonazol, erytromycín, verapamil) alebo silnými inhibítormi CYP3A (napr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromycínom a klaritromycínom) sa má dávka znížiť podľa tabuľky 2 (pozri časti 4.4 a 4.5).

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pri súbežnom použití so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A		
	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
6 rokov až < 12 rokov < 30 kg	Každé ráno striedať: - prvý deň jednu tabletu tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg raz denne - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 75 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 50 mg/ivakaftoru 75 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3-4 dni Bez večernej dávky.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pri súbežnom použití so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP3A		
	Stredne silné inhibítory CYP3A	Silné inhibítory CYP3A
6 rokov až < 12 rokov ≥ 30 kg	Každé ráno striedať: - prvý deň jednu tabletu tezakafтору 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakafтору 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3-4 dni Bez večernej dávky.
12 rokov a starší	Každé ráno striedať: - prvý deň jednu tabletu tezakafтору 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne - ďalší deň jednu tabletu ivakaftoru 150 mg Pokračovať v striedaní tabliet každý deň. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakafтору 100 mg/ivakaftoru 150 mg dvakrát týždenne, s odstupom približne 3-4 dni Bez večernej dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Bezpečnosť, účinnosť a farmakokinetika Symkevi sa skúmali u obmedzeného počtu starších pacientov. V tejto populácii pacientov nie je potrebná žiadna špecifická úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Opatrnosť sa odporúča pri používaní u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Informácie o úprave dávok u pacientov s poruchou funkcie pečene pozri v tabuľke 3. Keďže nie sú žiadne skúsenosti s používaním Symkevi u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), použitie Symkevi sa neodporúča s výnimkou situácií, keď prínosy prevážia riziká. V takých prípadoch sa má Symkevi používať v zníženej dávke (pozri časti 4.4 a 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) nie je potrebná úprava dávky Symkevi.

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie pre použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene		
	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
6 rokov až < 12 rokov < 30 kg	Ráno jedna tableta tezakafтору 50 mg/ivakaftoru 75 mg raz denne. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakafтору 50 mg/ivakaftoru 75 mg raz denne alebo menej často.

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie pre použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene		
	Stredne ťažká (Childova-Pughova trieda B)	Ťažká (Childova-Pughova trieda C)
		Intervaly dávok sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášateľnosti. Bez večernej dávky.
6 rokov až < 12 rokov ≥ 30 kg	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne alebo menej často. Intervaly dávok sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášateľnosti. Bez večernej dávky.
12 rokov a starší	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne. Bez večernej dávky.	Ráno jedna tableta tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg raz denne alebo menej často. Intervaly dávok sa majú upraviť podľa klinickej odpovede a znášateľnosti. Bez večernej dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Symkevi u detí mladších ako 6 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časti 4.8 a 5.1).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie. Pacientom sa má odporúčať, aby tablety prehltali vcelku. Tablety sa pred prehĺtnutím nesmú žuvať, drviť ani lámať, pretože v súčasnosti nie sú dostupné žiadne klinické údaje podporujúce iný spôsob podávania.

Tablety Symkevi aj tablety s obsahom ivakaftoru sa majú užívať s jedlom obsahujúcim tuky, ktoré sa odporúča v štandardných výživových pokynoch (pozri časť 5.2).

Počas liečby je potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Symkevi sa nemá predpisovať pacientom s CF, ktorí sú heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a nesú druhú mutáciu *CFTR*, ktorá nie je uvedená v časti 4.1.

Zvýšené hladiny transamináz a poškodenie pečene

U pacientov s CF s už existujúcou cirhózou a portálnou hypertenziou počas liečby v iných režimoch s obsahom modulátoru *CFTR* boli hlásené dekompenzácie funkcie pečene vrátane zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii a úmrtiu. TEZ/IVA v kombinácii s IVA sa majú u pacientov s pokročilým ochorením pečene používať s opatrnosťou a iba pokiaľ sa očakáva, že prínosy prevážia nad rizikami.

Ak sa u týchto pacientov TEZ/IVA použijú, majú byť pacienti po začatí liečby starostlivo sledovaní (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

U pacientov s CF je zvýšenie hladín transamináz časté a podobne ako pri monoterapii ivakaftorom, sa pozorovalo tiež u niektorých pacientov s liečbou Symkevi v kombinácii s ivakaftorom. U všetkých pacientov sa preto odporúča urobiť pečeňové funkčné testy pred začatím liečby, každé 3 mesiace počas prvého roku liečby a potom raz ročne. U pacientov s anamnézou zvýšených hladín transamináz sa má zvážiť častejšie sledovanie hodnôt pečeňových funkčných testov. V prípade významného zvýšenia transamináz (napr. pacienti s ALT alebo AST > 5x horná hranica normy (*the upper limit of normal*, ULN) alebo ALT alebo AST > 3x ULN a bilirubínom > 2x ULN) sa má liečba prerušiť a laboratórne sledovanie má pokračovať až do úpravy do normálnych hodnôt. Po úprave zvýšenia hladín transamináz sa majú zvážiť prínosy a riziká obnovenia liečby (pozri časť 4.8).

Porucha funkcie pečene

Použitie Symkevi sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene neodporúča s výnimkou situácií, keď očakávané prínosy prevážia riziká (pozri časti 4.2 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti po transplantácii orgánov

Symkevi v kombinácii s ivakaftorom sa u pacientov s CF, ktorí podstúpili transplantáciu orgánov, neskúmal. Preto sa používanie u pacientov po transplantácii neodporúča. Pre informácie o interakciách s cyklosporínom a takrolimom, pozri časť 4.5.

Interakcie s liekmi

Induktory CYP3A

Pri súbežnom použití induktorov CYP3A sa expozícia tezakaftoru a ivakaftoru môže znížiť, čo môže prípadne vyústiť do zníženej účinnosti Symkevi a ivakaftoru. Preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča (pozri časť 4.5).

Inhibítory CYP3A

Pri súbežnom použití so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A sa má dávka Symkevi upraviť (pozri časť 4.5 a tabuľky 2 a 3 v časti 4.2).

Pediatrická populácia

Katarakta

U detských pacientov liečených v režimoch s obsahom ivakaftoru boli hlásené prípady získaných opacít šošovky bez vplyvu na zrak. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné iné rizikové faktory (ako sú používanie kortikosteroidov a expozícia žiareniu), nedá sa vylúčiť prípadné riziko v súvislosti s liečbou. Preto sa u detských pacientov, u ktorých sa začína liečba Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, odporúča oftalmologické vyšetrenie pri začatí a počas liečby (pozri časť 5.3).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky ovplyvňujúce farmakokinetiku tezakaftoru a ivakaftoru

Induktory CYP3A

Tezakaftor a ivakaftor sú substráty CYP3A (ivakaftor je citlivý substrát CYP3A). Súbežné použitie induktorov CYP3A môže vyústiť do zníženej expozície a tak zníženej účinnosti Symkevi a ivakaftoru. Súbežné podanie ivakaftoru s rifampicínom, silným induktorom CYP3A, významne znížilo expozíciu ivakaftoru (oblasť pod krivkou [*area under the curve*, AUC]) o 89 %. Pri súbežnom podávaní so silnými induktormi CYP3A sa môže tiež očakávať významne znížené expozície tezakaftoru, preto sa súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A neodporúča.

Medzi silné induktory CYP3A patria napríklad rifampicín, rifabutín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

Inhibítory CYP3A

Súbežné použitie s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A, zvýšilo expozíciu tezakaftoru (meranú ako AUC) 4-násobne a zvýšilo AUC ivakaftoru 15,6-násobne. Dávka Symkevi sa má pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A upraviť (pozri tabuľku 3 v časti 4.2).

Medzi silné inhibítory CYP3A patria napríklad ketokonazol, itraconazol, posakonazol a vorikonazol, telitromycín a klaritromycín.

Farmakokinetické modelovanie na fyziologickom základe naznačilo, že súbežné podávanie s flukonazolom, stredne silným inhibítorom CYP3A, môže zvýšiť expozíciu tezakaftoru (AUC) približne 2-násobne. Súbežné podávanie flukonazolu zvýšilo AUC ivakaftoru 3-násobne. Dávky Symkevi a ivakaftoru sa majú v prípade súbežného podávania so stredne silnými inhibítormi CYP3A upraviť (pozri tabuľku 3 v časti 4.2).

Medzi stredne silné inhibítory CYP3A patria napríklad flukonazol, erytromycín a verapamil.

Súbežné podávanie s grapefruitovým džúsom obsahujúcim jednu alebo viac zložiek, ktoré stredne silno inhibujú CYP3A, môže zvýšiť expozíciu ivakaftoru a tezakaftoru. Preto je počas liečby potrebné vyhýbať sa jedlám alebo nápojom obsahujúcim grapefruit (pozri časť 4.2).

Potenciál tezakaftoru/ivakaftoru interagovať s transportérmi

Štúdie *in vitro* preukázali, že tezakaftor je substrátom vychytávacieho polypeptidu transportujúceho organické anióny (*organic-anion-transporting polypeptide*, OATP1B1), efluxných transportérov P-gp a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri karcinóme prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP). Tezakaftor nie je substrátom OATP1B3. Nepredpokladá sa, že expozícia tezakaftoru je významne ovplyvnená súbežnými inhibítormi OATP1B1, P-gp alebo BCRP, vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave. Expozícia metabolitu tezakaftoru M2-TEZ sa však môže zvýšiť inhibítormi P-gp. Preto je pri použití inhibítorov P-gp so Symkevi potrebná opatrnosť.

Štúdie *in vitro* preukázali, že ivakaftor nie je substrátom OATP1B1, OATP1B3 ani P-gp. Ivakaftor a jeho metabolity sú substrátmi BCRP *in vitro*. Vzhľadom na jeho vysokú vnútornú permeabilitu a nízku pravdepodobnosť, že by bol vylúčený v nezmenenom stave sa neočakáva, že by súbežné podávanie inhibítorov BCRP menilo expozíciu ivakaftoru a M1-IVA a taktiež sa neočakáva, že by boli potenciálne zmeny v expozícii M6-IVA klinicky relevantné.

Ciprofloxacin

Súbežné podávanie s ciprofloxacinom neovplyvnilo expozíciu ivakaftoru alebo tezakaftoru. Pri súbežnom podávaní Symkevi s ciprofloxacinom nie je potrebná úprava dávky.

Lieky, ktoré sú ovplyvnené tezakaftorom a ivakaftorom

Substráty CYP2C9

Keďže ivakaftor môže inhibovať CYP2C9, počas súbežného podávania warfarínu so Symkevi v prípade kombinácie s ivakaftorom sa odporúča sledovanie medzinárodného normalizovaného pomeru INR (*International Normalized Ratio*, INR). Ďalej sa môže zvýšiť expozícia glimepiridu a glipizidu; tieto lieky sa majú používať s opatrnosťou.

CYP3A, digoxín a iné substráty P-gp

Substráty CYP3A

Súbežné podávanie s (perorálnym) midazolamom, citlivým substrátom CYP3A, neovplyvnilo expozíciu midazolamu. Pri súbežnom podávaní so Symkevi v kombinácii s ivakaftorom nie je potrebná úprava dávky substrátov CYP3A.

Digoxín a iné substráty P-gp

Súbežné podávanie s digoxínom, citlivým substrátom P-gp, zvýšilo expozíciu digoxínu 1,3-násobne, čo je v súlade so slabou inhibíciou P-gp ivakaftorom. Podávanie Symkevi v kombinácii s ivakaftorom zvyšuje systémovú expozíciu liekov, ktoré sú citlivými substrátmi P-gp, čo môže zvýšiť alebo predĺžiť ich terapeutický účinok a nežiaduce reakcie. Pri súbežnom použití s digoxínom alebo inými substrátmi P-gp s úzkym terapeutickým indexom, ako sú cyklosporín, everolimus, sirolimus a takrolimus, je potrebná opatrnosť a primerané sledovanie.

Hormonálna antikoncepcia

Symkevi v kombinácii s ivakaftorom sa skúmal s estrogén/progesterónovou hormonálnou antikoncepciou a zistilo sa, že nemá žiaden významný účinok na expozície hormonálnej antikoncepcie. Nepredpokladá sa, že Symkevi a ivakaftor ovplyvňujú účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

Substráty OATP1B1

Symkevi v kombinácii s ivakaftorom sa skúmal s pitavastatínom, substrátom OATP1B1, a zistilo sa, že nemá žiaden klinicky významný účinok na expozíciu pitavastatínu (1,24-násobné zvýšenie expozície podľa AUC). Pri súbežnom podávaní so Symkevi nie je potrebná úprava dávky substrátov OATP1B1.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití tezakaftoru alebo ivakaftoru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa tejto liečbe počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tezakaftor, ivakaftor alebo ich metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dostupné farmakokinetické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tezakaftoru a ivakaftoru do mlieka laktujúcich samíc potkanov (pozri časť 5.3). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Tezakaftor

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku tezakaftoru na fertilitu u ľudí. Tezakaftor nemal žiaden účinok na fertilitu a indexy reprodukčnej schopnosti u samcov a samíc potkanov v dávkach až do 100 mg/kg/deň.

Ivakaftor

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku ivakaftoru na fertilitu u ľudí. Ivakaftor nemal žiaden účinok na fertilitu potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Symkevi v kombinácii s ivakaftorom má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U pacientov, ktorí užívali Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, ako aj pri monoterapii ivakaftorom, boli hlásené závraty (pozri časť 4.8). Pacientov, u ktorých sa vyskytnú závraty, je potrebné inštruovať, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, kým príznaky neustúpia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí užívali Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v klinických štúdiách fázy 3, boli bolesť hlavy (14 % oproti 11 % pri placebe) a nazofaryngitída (12 % oproti 10 % pri placebe).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri liečbe Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a s ivakaftorom v monoterapii v klinických štúdiách. Nežiaduce reakcie sú zoskupené podľa klasifikácie frekvencie MedDRA: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie		
Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia horných dýchacích ciest, Nazofaryngitída*	veľmi časté
	Rinitída	časté
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy*, závrat*	veľmi časté
Poruchy ucha a labyrintu	Bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu, tinitus, hyperémia tympanickej membrány, vestibulárna porucha	časté
	Kongescia ucha	menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Bolesť v oblasti orofaryngu, nazálna kongescia	veľmi časté
	Kongescia prínosových dutín*, Faryngeálny erytém	časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Abdominálna bolesť, hnačka	veľmi časté
	Nauzea*	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie hladín transamináz	veľmi časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	veľmi časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Hrčka v prsníku	časté
	Zápal prsníka, gynekomastia, poškodenie bradavky, bolesť bradavky	menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Baktérie v spúte	veľmi časté

*Nežiaduce reakcie pozorované počas klinických štúdií s IVA/TEZ v kombinácii s ivakaftorom.

Údaje o bezpečnosti od 1 042 dospelých a 130 detí vo veku 6 až menej ako 12 rokov, liečených Symkevi v kombinácii s ivakaftorom až do ďalších 96 týždňov v dvoch dlhodobých pokračovacích štúdiách bezpečnosti a účinnosti (661-110 a 661-116, časť A, v uvedenom poradí) boli v súlade s údajmi o bezpečnosti z placebo kontrolovaných štúdií fázy 3.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšenie hladín transamináz

Počas placebo kontrolovaných štúdií fázy 3 (až 24 týždňov) u dospelých bol výskyt maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 alebo > 3x ULN podobný pri Symkevi a u pacientov užívajúcich placebo; 0,2 %, 1,0 % a 3,4% u pacientov liečených Symkevi a 0,4 %, 1,0 %, a 3,4 % u pacientov užívajúcich placebo. Jeden pacient (0,2 %) na liečbe a dvaja pacienti užívajúci placebo (0,4 %) kvôli zvýšeným transaminázam natrvalo ukončili liečbu. U žiadneho pacienta liečeného Symkevi sa nevyskytlo zvýšenie transamináz > 3x ULN spolu so zvýšením celkového bilirubínu > 2x ULN.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť Symkevi v kombinácii s ivakaftorom sa hodnotila u 124 pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov. Dávka tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg a ivakaftoru 150 mg sa v klinických štúdiách neskúmala u detí vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov s hmotnosťou 30 až < 40 kg.

Bezpečnostný profil je vo všeobecnosti zhodný u detí a dospievajúcich a je tiež konzistentný s dospelými pacientmi.

Počas 24-týždňovej otvorenej štúdie fázy 3 u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (661-113, časť B, n=70) bola incidencia maximálnych hladín transamináz (ALT alebo AST) > 8, > 5 a > 3 x ULN 1,4 %, 4,3 %, a 10,0 %, v uvedenom poradí. U žiadneho pacienta liečeného Symkevi nedošlo k zvýšeniu hladín transamináz > 3 x ULN spojenému so zvýšením celkového bilirubínu > 2 x ULN ani k ukončeniu liečby kvôli zvýšeniu hladín transamináz. U jedného pacienta sa prerušila liečba kvôli zvýšeniu hladín transamináz a následne sa liečba úspešne obnovila (postup pri zvýšených hladinách transamináz pozri v časti 4.4).

Iné osobitné populácie

Bezpečnostný profil Symkevi v kombinácii s ivakaftorom vrátane respiračných udalostí (napr. dyskomfort na hrudníku, dyspnoe a poruchy dýchania) bol vo všeobecnosti podobný vo všetkých podskupinách pacientov, vrátane analýzy podľa veku, pohlavia a východiskovej hodnoty úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty FEV_1 (*percent predicted FEV₁*, ppFEV₁).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie sú známe žiadne riziká z predávkovania Symkevi a neexistuje žiadne špecifické antidotum pre prípad predávkovania. Liečba predávkovania pozostáva zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania životných funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné liečivá respiračného systému; ATC kód: R07AX31

Mechanizmus účinku

Tezakaftor je selektívny korektor CFTR, ktorý sa viaže na prvú transmembránovú doménu (*Membrane Spanning Domain-1*, MSD-1) CFTR. Tezakaftor uľahčuje bunkové spracovanie a prenos normálnych alebo viacnásobne mutantných foriem CFTR (vrátane F508del-CFTR), čím sa zvýši množstvo proteínu CFTR dopraveného na povrch bunky s následným zvýšením transportu chloridov *in vitro*.

Ivakaftor potencuje CFTR, čím sa zosilňuje pravdepodobnosť otvárania kanálov (*gating*) CFTR na povrchu bunky s následným zvýšením transportu chloridov. Aby ivakaftor účinkoval, musí byť proteín CFTR prítomný na povrchu bunky. Ivakaftor môže potencovať proteín CFTR dopravený na povrch bunky tezakaftorom, čo vedie k ďalšiemu zvýšeniu transportu chloridov, ako pri použití každého z týchto dvoch liečiv samostatne. Kombinácia sa zameriava na abnormálny proteín CFTR zvyšovaním množstva a funkcie CFTR na bunkovom povrchu a následne zvyšovaním úrovne kvapaliny na povrchu dýchacích ciest a *in vitro* zvyšovaním frekvencie ciliárnych pohybov buniek ľudského bronchiálneho epitelu (*human bronchial epithelial*, HBE) získaného od pacientov s CF, ktorí sú homozygotní nosiči F508del. Nie je známy presný mechanizmus, ktorým tezakaftor zlepšuje bunkové spracovanie a prenos F508del-CFTR a ako ivakaftor potencuje F508del-CFTR.

Farmakodynamické účinky

Účinky na chloridy v pote

Rozdiel v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 24. týždni pri liečbe Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a pri placebe v štúdiu 661-106 (homozygotní nosiči mutácie *F508del*) bol -10,1 mmol/l (95 % IS: -11,4; -8,8; nominálna hodnota $P < 0,0001^*$).

Rozdiel v priemernej absolútnej zmene chloridov v pote od východiskovej hodnoty pri liečbe Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a pri placebe v štúdiu 661-108 (heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej so zvyškovou aktivitou CFTR) v 8. týždni bol -9,5 mmol/l (95 % IS: -11,7; -7,3; nominálna hodnota $P < 0,0001^*$) pri liečbe ivakaftorom a pri placebe -4,5 mmol/l (95 % IS: -6,7; -2,3; nominálna hodnota $P < 0,0001^*$).

V štúdiu 661-115 (u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov, ktorí boli homozygotní alebo heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR) bola priemerná absolútna zmena chloridov v pote od východiskovej hodnoty v 8. týždni v rámci liečenej skupiny -12,3 mmol/l (95 % IS: -15,3; -9,3, nominálna hodnota $P < 0,0001$). V analýzach podskupín bola u pacientov s F/F (homozygotní nosiči mutácie *F508del*) priemerná absolútna zmena -12,9 mmol/l (95 % IS: -16,0; -9,9) a u pacientov s F/RF (heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR) -10,9 mmol/l (95 % IS: -20,8; -0,9).

*Nominálna hodnota p vychádza z hierarchického postupu testovania.

V štúdiu 661-116, časti A pacienti (vo veku 6 rokov a starší) pokračovali zo štúdií 661-113, časti B a 661-115. Počas 96 týždňovej liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom sa udržiavali zmeny chloridov v pote pozorované v štúdiu 661-113, časti B a v štúdiu 661-115. V 96. týždni bol LS priemer absolútnej zmeny od pôvodnej východiskovej hodnoty chloridov v pote u pacientov zo štúdie 661-113, časti B -16,2 mmol/l (95 % CI: -21,9; -10,5) a u pacientov zo štúdie 661-115 -13,8 mmol/l (95 % CI: -17,7; -9,9).

Hodnotenie EKG

Ani tezakaftor, ani ivakaftor pri 3-násobku terapeutickú dávku u zdravých osôb nepredlžujú interval QTcF.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Symkevi v kombinácii s tabletami s obsahom 150 mg ivakaftoru u dospelých a dospievajúcich pacientov s CF sa preukázala v dvoch dvojito zaslepených, kontrolovaných štúdiách fázy 3 (štúdia 661-106 a štúdia 661-108) a v jednej otvorenej predĺženej štúdiu fázy 3 (štúdia 661-110).

Štúdia 661-106 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná v trvaní 24 týždňov. Celkovo bolo randomizovaných 504 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 26,3 rokov), ktorí boli homozygotní nosiči mutácie *F508del* na géne CFTR (randomizácia 1:1: Symkevi v kombinácii s ivakaftorom 248 pacientov, placebo 256 pacientov). Hodnota úsilného expiračného objemu v prvej sekunde vyjadreného v percentách predpokladanej hodnoty (ppFEV₁) bola u pacientov pri skríningu medzi 40 až 90 %. Priemerná východisková hodnota ppFEV₁ bola 60,0 % (rozmedzie: od 27,8 % do 96,2 %).

Štúdia 661-108 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, prekřížená štúdia rozdelená do 2 období, s 3 typmi liečby, trvajúca 8 týždňov. Celkovo bolo randomizovaných 244 pacientov vo veku 12 rokov a starších (priemerný vek 34,8 rokov), ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie *F508del* a druhej mutácie spojenej so zvyškovou aktivitou CFTR, ktorí boli postupne liečení kombináciou Symkevi s ivakaftorom, ivakaftorom a placebom. Percento ppFEV₁ pri skríningu bolo u pacientov medzi 40 až 90 %. Priemerná východisková hodnota ppFEV₁ bola 62,3 % (rozmedzie: od 34,6 % do 93,5 %).

Počas štúdií 661-106 a 661-108 pacienti pokračovali vo svojom štandardnom režime liečby CF (napr. bronchodilatanciá, inhalačné antibiotiká, dornáza alfa a hypertonický roztok chloridu sodného) a boli vhodní na preradenie do otvorenej pokračovacej štúdie v trvaní 96 týždňov (štúdie 661-110). Pacienti mali potvrdený genotyp s mutáciou *CFTR* špecifikovanou protokolom a potvrdenú diagnózu CF.

Pacienti s anamnézou kolonizácie organizmami, ktoré sú spojené s rýchlym poklesom pľúcnych funkcií, ako *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* alebo *Mycobacterium abscessus*, alebo ktorí mali dva alebo viac testov funkcie pečene mimo normy (ALT, AST, AP, GGT \geq 3-násobok ULN alebo celkový bilirubín \geq 2-násobok ULN) boli vyradení z oboch štúdií.

Štúdia 661-106

Výsledkom liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v štúdiu 661-106 bolo štatisticky významné zlepšenie ppFEV₁ (tabuľka 5). Rozdiel v liečbe medzi Symkevi (v kombinácii s ivakaftorom) a placebom v 24. týždni oproti východiskovej hodnote v priemernej absolútnej zmene (95 % IS) ppFEV₁, ktorá bola primárnym cieľovým ukazovateľom, bolo 4,0 percentuálnych bodov (95 % IS: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Priemerné zlepšenie ppFEV₁ bolo pozorované pri prvom hodnotení na 15. deň a pretrvávalo počas 24-týždňového obdobia liečby. Zlepšenie ppFEV₁ sa pozorovalo bez ohľadu na vek, pohlavie, východiskové ppFEV₁, kolonizáciu baktériami rodu *Pseudomonas*, súbežné použitie štandardnej liečby pri CF a geografickú oblasť. Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov pozri v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 661-106)			
Analýza	Štatistika	Placebo n=256	Symkevi v kombinácii s ivakaftorom n=248
Primárne			
Východisková hodnota ppFEV ₁	n/N	256/256	247/248
	Priemer (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	n/N	256/256	245/248
		-0,6 (-1,3; 0,0)	3,4 (2,7; 4,0)
Priemerná absolútna zmena v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)**	Rozdiel v liečbe LS priemer (95 % IS) hodnota <i>P</i>	4,0 (3,1; 4,8) $P < 0,0001^*$	
Kľúčové sekundárne			
Východisková hodnota ppFEV ₁	n/N	256/256	247/248
	Priemer (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	n/N	256/256	245/248
		-0,5 (-1,7; 0,6)	6,3 (5,1; 7,4)
Relatívna zmena v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (%)**	Rozdiel v liečbe LS priemer (95 % IS) hodnota <i>P</i>	6,8 (5,3; 8,3) $P < 0,0001^*$	
Pulmonálne exacerbácie	Počet pacientov s prípadmi (n/N)	88/256	62/248
	Počet prípadov (odhadovaný počet prípadov za rok [†])	122 (0,99)	78 (0,64)

Tabuľka 5: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplný analyzovaný set (štúdia 661-106)			
Analýza	Štatistika	Placebo n=256	Symkevi v kombinácii s ivakaftorom n=248
Počet pulmonálnych exacerbácií v 24. týždni oproti východiskovej hodnote	Pomer frekvencií (Rate ratio, RR) (95 % IS) hodnota <i>P</i>	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> = 0,0054*	
Východisková hodnota BMI	n/N Priemer (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Rozdiel v liečbe LS priemer (95 % IS) hodnota <i>P</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127#	
Skóre CFQ-R respiračnej domény Východisková hodnota	n/N Priemer (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Rozdiel v liečbe LS priemer (95 % IS) hodnota <i>P</i>	5,1 (3,2; 7,0) nominálna hodnota <i>P</i> < 0,0001±	
<p>ppFEV₁: úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; SD: smerodajná odchýlka; LS priemer: priemer metódou najmenších štvorcov; IS: interval spoľahlivosti; BMI: index telesnej hmotnosti (<i>body mass index</i>); CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy.</p> <p>**Model so zmiešanými efektami s opakovanými hodnotami liečby, návštevy, interakcie liečba-návšteva, pohlavia, vekovej skupiny (< 18; >=18 rokov) pri skríningu, východiskovej hodnoty a interakcie východisková hodnota-návšteva ako fixnými efektmi.</p> <p>*Ukazovatele štatistickej významnosti potvrdené v hierarchickom testovaní.</p> <p>†Odhadovaný počet prípadov za rok vypočítaný z obdobia 48 týždňov v roku.</p> <p>#Hodnoty <i>P</i> štatisticky nevýznamné.</p> <p>±Nominálna hodnota <i>p</i> vychádza z hierarchického postupu testovania.</p>			

Symkevi v kombinácii s ivakaftorom boli spojené s nižším počtom prípadov závažných pľúcnych exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu alebo intravenóznou antibiotickú liečbu (0,29) za rok v porovnaní s placebo (0,54). Pomer frekvencií oproti placebo bolo 0,53 (95 % IS: 0,34; 0,82; nominálna hodnota *P* = 0,0042). Pľúcne exacerbácie vyžadujúce intravenóznou antibiotickú liečbu boli menej časté v liečebnej skupine v porovnaní s placebo (RR: 0,53 [95% IS: 0,34; 0,82]; nominálna hodnota *P* = 0,0042). Výskyt pľúcnych exacerbácií vyžadujúcich hospitalizáciu bol medzi liečebnými skupinami podobný (RR: 0,78 [95 % IS: 0,44; 1,36]; *P*=0,3801).

BMI sa zvýšilo v oboch liečebných skupinách (Symkevi v kombinácii s ivakaftorom: 0,18 kg/m², placebo 0,12 kg/m²). Rozdiel v liečbe 0,06 kg/m² v priemernej zmene BMI v 24. týždni oproti východiskovej hodnote (95 % IS: -0,08; 0,19) nebol štatisticky významný (*P* = 0,4127).

Najmenej 4-bodový vzostup od východiskovej hodnoty (najmenší klinicky dôležitý rozdiel) v skóre respiračnej domény CFQ-R (meradle respiračných príznakov relevantných u pacientov s CF zahŕňajúcich kašeľ, tvorbu spúta a sťažené dýchanie) zaznamenalo v 24. týždni pri Symkevi 51,1 % pacientov a pri placebe 35,7 % pacientov.

Štúdia 661-108

U 244 pacientov zaradených do štúdie 661-108 boli prítomné nasledujúce uvedené mutácie spojené s reziduálnou aktivitou CFTR: *P67L,R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, a 3849+10kbC→T*.

Výsledkom liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v štúdiu 661-108 bolo štatisticky významné zlepšenie ppFEV₁ (tabuľka 6). Rozdiel v liečbe medzi pacientmi liečenými Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a placebom v primárnom cieľovom ukazovateli, ktorým bola priemerná absolútna zmena ppFEV₁ priemerných hodnôt v 4. týždni a v 8. týždni oproti východiskovej hodnote, bol 6,8 percentuálnych bodov (95 % IS: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Rozdiel v liečbe medzi pacientmi liečenými ivakaftorom samotným a placebom bol 4,7 percentuálnych bodov (95 % IS: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) a 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS: 1,2; 2,9) medzi pacientmi liečenými Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a ivakaftorom samotným. Priemerné zlepšenie ppFEV₁ bolo pozorované pri prvom hodnotení na 15. deň a pretrvávalo počas 8-týždňového obdobia liečby. Zlepšenie ppFEV₁ sa pozorovalo bez ohľadu na vek, pohlavie, východiskové ppFEV₁, kolonizáciu baktériami rodu *Pseudomonas*, súbežné použitie štandardnej medikácie pri CF a geografickú oblasť. Súhrn primárnych a kľúčových sekundárnych cieľových ukazovateľov pozri v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplná analýza setu (štúdia 661-108)					
Analýza	Štatistika	Placebo n=161	Ivakaftor n=156	Symkevi v kombinácii s ivakaftorom n=161	
ppFEV ₁ Východisková hodnota	n/N Priemer (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)	
	Absolútna zmena priemerných hodnôt v 4. týždni a v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (percentuálne body)**	Rozdiel v liečbe oproti placebu LS priemer (95 % IS) Hodnota <i>P</i>	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) $P < 0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $P < 0,0001^*$
	Rozdiel v liečbe oproti IVA LS priemer (95 % IS)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)	
Skóre respiračnej domény CFQ-R Východisková hodnota	n/N Priemer (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Zmena v rámci skupiny LS priemer (95 % IS)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)	

Tabuľka 6: Primárne a kľúčové sekundárne analýzy účinnosti, úplná analýza setu (štúdia 661-108)								
Analýza	Štatistika	Placebo n=161	Ivakaftor n=156	Symkevi v kombinácii s ivakaftorom n=161				
Absolútna zmena priemerných hodnôt v 4. týždni a v 8. týždni oproti východiskovej hodnote (body)**	Rozdiel v liečbe oproti placebo LS priemer (95 % IS) hodnota <i>P</i>	NA	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)				
	Rozdiel v liečbe oproti IVA LS priemer (95 % IS)	NA	<i>P</i> < 0,0001*	<i>P</i> < 0,0001*				
Rozdiel v liečbe oproti IVA LS priemer (95 % IS) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 20%;">NA</td> <td style="width: 20%;">NA</td> <td style="width: 20%;">1,4 (-1,0; 3,9)</td> </tr> </table>						NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)					
ppFEV ₁ : úsilný expiračný objem v prvej sekunde vyjadrený v percentách predpokladanej hodnoty; SD: smerodajná odchýlka; LS priemer: priemer metódou najmenších štvorcov; IS: interval spoľahlivosti; NA: neaplikovateľné; IVA: ivakaftor; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy. **Model so zmiešanými efektmi s liečbou, obdobím a východiskovými hodnotami ppFEV ₁ ako fixnými efektmi a subjektom ako s náhodným efektom. *Ukazovatele štatistickej významnosti potvrdené v hierarchickom testovaní.								

Analýza podskupín pacientov so závažnou pľúcnou dysfunkciou (ppFEV₁ < 40)

Štúdie 661-106 a štúdie 661-108 zahŕňali celkovo 39 pacientov liečených Symkevi v kombinácii s ivakaftorom s ppFEV₁ < 40. V štúdiu 661-106 bolo 23 pacientov s východiskovým ppFEV₁ < 40, ktorým bol podaný Symkevi a 24 pacientov, ktorým bolo podané placebo. Priemerný rozdiel v liečbe u pacientov liečených Symkevi a placebo s ohľadom na absolútnu zmenu ppFEV₁ v tejto podskupine v 24. týždni bol 3,5 percentuálnych bodov (95% IS: 1,0; 6,1). V štúdiu 661-108 bolo 16 pacientov s východiskovým ppFEV₁ < 40, ktorým bol podaný Symkevi, 13 pacientov, ktorým bol podaný ivakaftor a 15 pacientov s placebo. Priemerný rozdiel v liečbe u pacientov užívajúcich Symkevi a užívajúcich placebo s ohľadom na absolútnu zmenu ppFEV₁ priemernej hodnoty v 4. týždni a v 8. týždni bol 4,4 percentuálne body (95% IS: 1,1; 7,8). Priemerný rozdiel v liečbe u pacientov liečených ivakaftorom a placebo bol 4,4 percentuálnych bodov (95% IS: 0,9; 7,9).

Štúdia 661-110

Štúdia 661-110 bola otvorená, multicentrická, pokračovacia štúdia fázy 3 v trvaní 96 týždňov na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom u pacientov zo štúdií 661-106 (n = 462) a 661-108 (n = 227). Sekundárnym cieľom štúdie 661-110 bola účinnosť a koncové ukazovatele účinnosti neboli upravené s ohľadom na multiplicitu.

U pacientov, ktorí v štúdiách 661-106 a 661-108 dostávali placebo, sa pri liečbe Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v štúdiu 661-110 preukázalo zlepšenie ppFEV₁ [štúdia 661-106: zmena v rámci skupiny = 2,1 percentuálnych bodov (95 % IS: 0,8; 3,3), štúdia 661-108: zmena v rámci skupiny = 4,1 percentuálnych bodov (95 % IS: 2,2; 6,0)]. U pacientov, ktorým bol podaný Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v pôvodných štúdiách a pokračovali v liečbe, sa v pokračovacej štúdiu prejavilo mierne zoslabenie hodnoty ppFEV₁, celkový liečebný účinok bol však stále pozitívny, v štúdiu 661-106 až do 120. týždňa a v štúdiu 661-108 do 104. týždňa.

Podobné trendy boli pozorované u skóre respiračnej domény CFQ-R, miery pľúcnych exacerbácií a BMI .

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku 12 rokov a starší

Dospievajúci boli zahrnutí do klinických štúdií spolu s dospelými.

Dospievajúci pacienti s CF, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie F508del v géne CFTR (štúdia 661-106)

V štúdií 661-106 bola priemerná absolútna zmena (SE) v ppFEV₁ oproti východiskovej hodnote 3,5 (0,6) percentuálnych bodov v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a -0,4 (0,6) percentuálnych bodov v skupine s placebom. U pacientov, ktorým bol podaný Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v štúdií 661-106 a v liečbe pokračovali, sa ppFEV₁ trvalo zlepšovalo až do 96. týždňa v štúdií 661-110 [zmena v rámci skupiny = 1,5 (1,6) percentuálnych bodov]. U pacientov, ktorí boli predtým liečení placebom a v štúdií 661-110 im bol podaný Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, došlo k zvýšeniu o 0,9 (1,7) percentuálnych bodov.

V štúdií 661-106 bola priemerná absolútna zmena (SE) v z-hodnote BMI oproti východiskovej hodnote -0,01(0,05) kg/m² v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a 0,00 (0,05) kg/m² v skupine s placebom. V štúdií 661-110 sa udržala zmena v z-hodnote BMI v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom a u pacientov predtým liečených placebom došlo k zvýšeniu o 0,12 (0,07) kg/m².

Dospievajúci pacienti s CF, ktorí boli heterozygotní nosiči mutácie F508del a niesli druhú mutáciu spojenú s reziduálnou CFTR aktivitou (štúdia 661-108)

V štúdií 661-108 bola priemerná absolútna zmena (SE) v ppFEV₁ oproti východiskovej hodnote 11,7 (1,2) percentuálnych bodov v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, 7,6 (1,2) percentuálnych bodov v skupine liečenej s ivakaftorom a -0,4 (1,2) percentuálnych bodov v skupine s placebom. U pacientov, ktorým bol podaný Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v štúdií 661-108 a ktorí v liečbe pokračovali, sa ppFEV₁ trvalo zlepšovalo až do 96. týždňa v štúdií 661-110 [zmena v rámci skupiny = 16,9 (4,0) percentuálnych bodov]. U pacientov, ktorí boli predtým liečení ivakaftorom alebo placebom a v štúdií 661-110 im bol podaný Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, došlo k zvýšeniu o 4,1 (4,5) percentuálnych bodov a 6,0 (3,5) percentuálnych bodov, v uvedenom poradí.

V štúdií 661-108 bola priemerná absolútna zmena (SE) v z-hodnote BMI oproti východiskovej hodnote 0,24 (0,07) kg/m² v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom, 0,20 (0,07) kg/m² v skupine liečenej ivakaftorom a 0,04 (0,07) kg/m² v skupine s placebom. V štúdií 661-110 sa zmena v z-hodnote BMI udržala v skupine liečenej Symkevi v kombinácii s ivakaftorom (0,29 (0,22) kg/m², v skupine liečenej ivakaftorom 0,23 (0,27) kg/m² a v skupine užívajúcej placebo 0,23 (0,19) kg/m²).

Pediatrickí pacienti vo veku 6 až < 12 rokov

Štúdia 661-115

Štúdia 661-115 zahŕňala 8-týždenné, dvojito zaslepené skúšanie fázy 3 so 67 pacientmi vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov (priemerný vek 8,6 rokov), ktorí boli randomizovaní v pomere 4:1 buď do skupiny so Symkevi alebo do zaslepenej skupiny. Skupina so Symkevi zahŕňala pacientov, ktorí boli homozygotní nosiči mutácie F508del (F/F) (n=42) alebo heterozygotní nosiči mutácie F508del a druhej mutácie spojenej s reziduálnou aktivitou CFTR (F/RF) (n=12). V prípade homozygotných FF nosičov bola zaslepená skupina užívajúca placebo (n=10) a v prípade heterozygotných nosičov F/RF na ivakaftore (n=3). Päťdesiatim štyrom pacientom bol podávaný buď tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg a ivakaftor 75 mg (pacienti s východiskovou telesnou hmotnosťou < 40 kg) alebo tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg a ivakaftor 150 mg (pacienti s východiskovou telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg), v 12-hodinových intervaloch. Pacienti, ktorým bol podávaný tezakaftor/ivakaftor mali skríningovú hodnotu ppFEV₁ ≥ 70% [priemerná východisková hodnota ppFEV₁ 86,5 % (rozmedzie:

57,9; 124,1 %)], východiskovú hodnotu $LCI_{2,5}$ 9,56 (rozmedzie: 6,95; 15,52), a telesnú hmotnosť ≥ 15 kg. Pacienti s abnormálnou hepatálnou alebo renálnou funkciou boli zo štúdie vyradení. Abnormálne hepatálne zhoršenie bolo definované ako akékoľvek dve (alebo viac) hodnoty z: $\geq 3 \times$ ULN AST, ALT, GGT, ALP; $\geq 2 \times$ ULN celkového bilirubínu alebo $\geq 5 \times$ ULN ALT alebo AST. Abnormálna renálna funkcia bola definovaná ako $GFR \leq 45$ ml/min/1,73 m² podľa Counahan-Barratovej rovnice.

V štúdií 661-115 mala liečba Symkevi v kombinácii s ivakaftorom za následok štatisticky významné zníženie hodnoty $LCI_{2,5}$ v rámci skupiny v 8. týždni oproti východiskovej hodnote. Zníženie $LCI_{2,5}$ sa pozorovalo v 2. týždni a udržalo do 8. týždňa. Súhrn primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov pozri v tabuľke 7. Rastové parametre, ktoré boli exploratorné koncové ukazovatele, zostali stabilné počas 8 týždňov liečby Symkevi.

Tabuľka 7: Vplyv Symkevi na parametre účinnosti (štúdia 661-115)		
Parameter	Priemerná východisková hodnota (SD) N=54	Absolútna zmena v 8. týždni* Priemer (95 % IS) N=54
Primárny cieľový ukazovateľ		
$LCI_{2,5}$	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P <0,0001
Sekundárny a iné cieľové ukazovatele		
skóre respiračnej domény CFQ-R (body)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: smerodajná odchýlka; IS: interval spoľahlivosti; CFQ-R: revidovaný dotazník cystickej fibrózy; FEV ₁ : úsilný expiračný objem v 1 sekunde * zmena v rámci skupiny		

V analýzach podskupín bola v rámci skupiny priemerná absolútna zmena $LCI_{2,5}$ -0,39 (95 % IS: -0,67; -0,10) v skupine F/F pacientov a -0,92 (95 % IS: -1,65; -0,20), u F/RF pacientov. Priemerná zmena skóre respiračnej domény CFQ-R v rámci skupiny u F/F pacientov bola 1,4 bodov (95 % IS: -1,9; 4,7) a u F/RF pacientov 5,6 bodov (95 % IS: -2,8; 13,9).

Dávka tezakaftoru 100 mg/ivakaftoru 150 mg a ivakaftoru 150 mg sa v klinických skúšaníach u detí vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov s telesnou hmotnosťou 30 až < 40 kg neskúmala.

Štúdia 661-116, časť A

Štúdia 661-116, časť A bola štúdia otvorená, multicentrická, pokračovacia štúdia fázy 3 v trvaní 96 týždňov na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti dlhodobej liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom u pacientov vo veku 6 rokov a starších. Pacienti v štúdií 661-116, časti A pokračovali zo štúdií 661-113, časti B (n = 64) a 661-115 (n = 66). Štúdia 661-113 bola otvorená štúdia fázy 3 na zhodnotenie bezpečnosti a účinnosti liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom u pacientov vo veku 6 rokov až menej ako 12 rokov. Odhady LS priemeru u pacientov pokračujúcich zo štúdie 661-115 sa vypočítali na základe údajov od pacientov randomizovaných do ramena tezakaftor/ivakaftor v pôvodnej štúdií (n = 53). V časti A štúdie bola sekundárnym cieľom účinnosť.

Zmeny pozorované počas pôvodných štúdií sa udržiavali počas 96 týždňov liečby Symkevi v kombinácii s ivakaftorom:

V 96. týždni bola zmena LS priemeru od pôvodnej východiskovej hodnoty LCI_{2,5} u pacientov zo štúdie 661-115 -0,95 (95 % CI: -1,38; -0,52).

Zmena LS priemeru od pôvodnej východiskovej hodnoty CFQ-R RD u pacientov zo štúdie 661-113, časti B, bola 6,0 bodov (95 % CI: 1,1; 10,8) a u pacientov zo štúdie 661-115 bola 6,4 bodov (95 % CI: 3,5; 9,3).

Zmena LS priemeru od pôvodnej východiskovej hodnoty z-skóre BMI u pacientov zo štúdie 661-113, časti B, bola -0,07 (SD: 0,61) a u pacientov zo štúdie 661-115 bola 0,05 (SD: 0,52).

Deti vo veku menej ako 6 rokov

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Symkevi v kombinácii s ivakaftorom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie s cystickou fibrózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tezakaftoru a ivakaftoru je podobná u zdravých dospelých dobrovoľníkov a u pacientov s CF. Pri dávkovaní tezakaftoru jedenkrát denne a ivakaftoru dvakrát denne dosiahli plazmatické koncentrácie u pacientov s CF ustálený stav v priebehu 8 dní a v priebehu 3 až 5 dní po začatí liečby, v tomto poradí. V ustálenom stave je akumulčný pomer približne 2,3 pre tezakaftor a 3,0 pre ivakaftor. Expozície tezakaftoru (pri podávaní samostatne alebo v kombinácii s ivakaftorom) pri zvyšovaní dávky od 10 mg do 300 mg raz denne rástli približne proporcionálne dávke. Kľúčové farmakokinetické parametre tezakaftoru a ivakaftoru v ustálenom stave sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Priemerné hodnoty (SD) farmakokinetických parametrov tezakaftoru a ivakaftoru v ustálenom stave u pacientov s CF				
	Liečivo	C_{max}(µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} alebo AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tezakaftor 100 mg raz denne/ivakaftor 150 mg každých 12 hodín	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} tezakaftoru a AUC _{0-12h} ivakaftoru				

Absorpcia

U zdravých osôb sa po jedle tezakaftor absorboval v mediáne (rozmedzí) času do maximálnej koncentrácie (t_{max}) približne 4 hodiny (2 až 6 hodín). Medián (rozmedzie) t_{max} ivakaftoru bol približne 6 hodín (3 až 10 hodín) po jedle. AUC tezakaftoru sa nemenila pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky v porovnaní so stavom nalačno. AUC ivakaftoru, keď sa podával v kombinácii s tezakaftorom, sa zvýšila približne 3-násobne pri podávaní s jedlom obsahujúcim tuky; preto sa má Symkevi a ivakaftor podávať s jedlom obsahujúcim tuky.

Distribúcia

Približne 99 % tezakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na albumín. Približne 99 % ivakaftoru sa viaže na plazmatické proteíny, predovšetkým na alfa-1-kyslý glykoproteín a na albumín. Po perorálnom podaní 100 mg tezakaftoru jedenkrát denne v kombinácii s ivakaftorom 150 mg každých 12 hodín u pacientov s CF po jedle bol priemer (±SD) zdanlivého distribučného objemu tezakaftoru a ivakaftoru 271 (157) l a 206 (82,9) l, v tomto poradí. Ani tezakaftor ani ivakaftor preferenčne nevstupujú do ľudských červených krviniek.

Biotransformácia

Tezakaftor sa u ľudí metabolizuje extenzívne. Údaje *in vitro* naznačujú, že tezakaftor sa metabolizuje predovšetkým pomocou CYP3A4 a CYP3A5. Po perorálnom podaní jednej dávky 100 mg ¹⁴C-tezakaftoru zdravým mužom boli M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ, tri hlavné cirkulujúce metabolity tezakaftoru u ľudí, s podielom 15 %, 31 % a 33 % celkového rádioaktívne značeného liečiva, v tomto poradí. V ustálenom stave boli expozície každému metabolitu M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ približne 1,5-násobne vyššie ako pri tezakaftore. M1-TEZ má podobnú účinnosť ako tezakaftor a považuje sa za farmakologicky aktívny. M2-TEZ je oveľa menej farmakologicky aktívny ako tezakaftor alebo M1-TEZ, a M5-TEZ sa nepovažuje za farmakologicky aktívny. Ďalší minoritný cirkulujúci metabolit M3-TEZ sa tvorí priamou glukuronidáciou tezakaftoru.

Ivakaftor sa u ľudí tiež metabolizuje extenzívne. Údaje *in vitro* a *in vivo* naznačujú, že ivakaftor sa metabolizuje primárne prostredníctvom CYP3A4 a CYP3A5. M1-IVA a M6-IVA sú dva hlavné metabolity ivakaftoru u ľudí. Účinnosť metabolitu M1-IVA zodpovedá približne jednej šestine účinnosti ivakaftoru a považuje sa za farmakologicky aktívny. M6-IVA sa nepovažuje za farmakologicky aktívny.

Účinok heterozygotného genotypu CYP3A4*22 na expozície tezakaftoru a ivakaftoru je konzistentný s účinkom pri súbežnom podaní slabého inhibítora CYP3A4, ktorý nie je klinicky relevantný. Úprava dávok tezakaftoru alebo ivakaftoru sa nepovažuje za nutnú. U pacientov s homozygotným genotypom CYP3A4*22 nie sú k dispozícii žiadne údaje.

Eliminácia

Po perorálnom podaní tezakaftoru 100 mg raz denne v kombinácii s ivakaftorom 150 mg každých 12 hodín u pacientov s CF po jedle bol priemer (\pm SD) zdanlivých hodnôt klirensu tezakaftoru a ivakaftoru 1,31 (0,41) a 15,7 (6,38) l/h, v tomto poradí. Po podaní tezakaftoru v kombinácii s ivakaftorom v ustálenom stave u pacientov s CF bol priemer (SD) terminálnych polčasov tezakaftoru a ivakaftoru približne 156 (52,7) a 9,3 (1,7) hodín, v tomto poradí. Priemerné (SD) polčasy eliminácie M1-TEZ, M2-TEZ a M5-TEZ boli podobné polčasom materského liečiva. Priemerné (SD) polčasy eliminácie M1-IVA a M6-IVA boli 11,3 (2,12) hod. a 14,4 (6,14) hod., v tomto poradí.

Po perorálnom podaní ¹⁴C-tezakaftoru sa väčšina dávky (72 %) vylúčila stolicou (nezmenená alebo ako metabolit M2-TEZ) a okolo 14 % sa vylúčilo v moči (prevažne ako metabolit M2-TEZ), čo viedlo v priemernému celkovému vyplaveniu 86 % do 21 dní po podaní dávky. Menej ako 1 % podanej dávky sa vylúčilo močom ako nezmenený tezakaftor, čo poukazuje na to, že renálne vylučovanie nie je hlavná cesta eliminácie tezakaftoru u ľudí.

Po perorálnom podaní ivakaftoru samostatne sa väčšina ivakaftoru (87,8 %) vylúčila stolicou po premene na metabolity. Zanedbateľné množstvo ivakaftoru sa vylúčilo močom v nezmenenej podobe.

Porucha funkcie pečene

Po opakovanom podaní tezakaftoru a ivakaftoru počas 10 dní bol u osôb so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B, skóre 7 až 9) vzostup AUC asi o 36 % a vzostup C_{max} o 10 % pri tezakaftore a vzostup AUC o 50 % u osôb na ivakaftore, v porovnaní so zdravými osobami, ktorí sa demograficky zhodovali. Na základe týchto výsledkov sa u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene odporúča modifikovaný režim (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Dopad ťažkej poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre 10 až 15) na farmakokinetiku tezakaftoru a ivakaftoru sa neštudoval. Miera zvýšenia expozície u týchto pacientov nie je známa, ale očakáva sa, že bude vyššia ako tá, ktorá sa pozorovala u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Použitie Symkevi u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa preto neodporúča, pokiaľ prínosy neprevážia riziká (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nepovažuje za potrebné dávku upravovať.

Porucha funkcie obličiek

Tezakaftor samotný alebo v kombinácii s ivakaftorom sa neštudoval u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 30 ml/min) alebo u pacientov s renálnym ochorením v terminálnom štádiu. Vo farmakokinetickej štúdiu samotného tezakaftoru u ľudí sa zistila minimálna eliminácia tezakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 13,7 % z celkového rádioaktívne značeného liečiva sa vylúčilo močom, pričom 0,79 % sa vylúčilo v nezmenenej podobe).

Vo farmakokinetickej štúdiu so samotným ivakaftorom u ľudí sa zistila minimálna eliminácia ivakaftoru a jeho metabolitov močom (iba 6,6 % z celkového rádioaktívne značeného liečiva sa vylúčilo močom).

Údaje z populačnej farmakokinetickej analýzy z klinických štúdií fázy 2/3 od 665 pacientov na tezakaftore alebo tezakaftore v kombinácii s ivakaftorom naznačili, že mierna porucha funkcie obličiek [$n = 147$; odhadovaná glomerulárna filtrácia (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), odhadovaná metódou modifikácie diéty pri renálnych ochoreniach, 60 až ≤ 89 ml/min/1,73 m²)] a stredne ťažká porucha funkcie obličiek ($n = 7$; eGFR 30 až < 60 ml/min/1,73 m²) neovplyvňujú významne klírens tezakaftoru. Preto sa v prípade miernej a stredne závažnej poruchy funkcie obličiek neodporúča úprava dávky. Opatrnosť je potrebná pri podávaní Symkevi v kombinácii s ivakaftorom pacientom s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s renálnym ochorením v terminálnom štádiu.

Pohlavie

Farmakokinetické parametre tezakaftoru a ivakaftoru sú u mužov a žien podobné.

Rasa

Podľa obmedzených PK (farmakokinetických) údajov sa ukazuje, že expozície tezakaftoru u pacientov bielej ($n=652$) a inej ($n=8$) rasy sú porovnateľné. Na základe populačnej PK analýzy nemala rasa klinicky významný účinok na PK ivakaftoru u pacientov bielej ($n=379$) a inej rasy ($n=29$).

Starší ľudia

V klinických skúšaníach so Symkevi v kombinácii s ivakaftorom neboli zahrnutí pacienti vo veku nad 75 rokov. Farmakokinetické parametre tezakaftoru v kombinácii s ivakaftorom u starších pacientov (65 až 72 rokov) sú porovnateľné s parametrami u mladších dospelých pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické parametre tezakaftoru a ivakaftoru sú uvedené v tabuľke 9. Farmakokinetika tezakaftoru/ivakaftoru u detí do 6 rokov veku sa neštudovala.

Veková skupina	Dávka	Tezakaftor priemer (SD) AUC_{0-24 h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	Ivakaftor priemer (SD) AUC_{0-12 h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	M1-TEZ priemer (SD) AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
6 až < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg raz denne/ IVA 75 mg každých 12 hod.	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 až < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg raz denne/ IVA 150 mg každých 12 hod.	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)

Tabuľka 9. Priemerná (SD) expozícia tezakaftoru a ivakaftoru podľa vekových skupín				
Dospievajúci	TEZ 100 mg raz denne/IVA 150 mg každých 12 hod.	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Dospelí	TEZ 100 mg raz denne/IVA 150 mg každých 12 hod.	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Expozície v rozmedzí telesnej hmotnosti ≥ 30 kg až < 40 kg sú predpovede odvodené z populačného PK modelu.				

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Tezakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. U gravidných samíc potkanov sa pozoroval placentárny prestup tezakaftoru.

Ivakaftor

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Podanie ivakaftoru bolo spojené s miernym znížením hmotnosti semenných váčkov, poklesom indexu celkovej fertility a počtu gravidít u samíc spárených s liečenými samcami a významným znížením počtu žltých teliesok a implantačných miest, s následnou redukciou priemernej veľkosti vrhu a priemerného počtu životaschopných embryí na vrh. Hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*- NOAEL) na fertilitu zodpovedá hladine expozície približne 5-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podaní spolu s tezakaftorom ako tezakaftor/ivakaftor u dospelých ľudí pri maximálnej odporúčanej dennej dávke u človeka (*maximum recommended human dose*- MRHD).

Ivakaftor v prenatálnej a postnatálnej štúdii znížil prežitie a indexy laktácie a spôsobil zníženú telesnú hmotnosť mláďat. NOAEL pre životaschopnosť a rast potomstva zodpovedá hladine expozície približne 4-násobku systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podaní spolu s tezakaftorom ako tezakaftor/ivakaftor u dospelých ľudí pri MRHD. U gravidných samíc potkanov a králikov sa pozoroval placentárny prestup ivakaftoru.

U mláďat potkanov, ktorým sa podávali od 7. do 35. postnatálneho dňa dávky ivakaftoru dosahujúce 0,25-násobok MRHD na základe systémovej expozície ivakaftoru a jeho metabolitov pri podávaní ako tezakaftor/ivakaftor, sa pozorovali katarakty. Toto zistenie sa nepozorovalo u plodov pochádzajúcich od potkaních samíc liečených ivakaftorom v 7. až 17. deň gestácie, u potkaních mláďat exponovaných požitím mlieka až do 20. postnatálneho dňa, u 7-týždňov starých potkanov ani u 3,5 - 5 mesačných psov liečených ivakaftorom. Potenciálny význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Tezakaftor/ivakaftor

Pri štúdiách toxicity kombinovanej liečby, s opakovanými dávkami tezakaftoru a ivakaftoru na potkanoch a psoch za účelom zhodnotenia potenciálu aditívnej a/alebo synergetickej toxicity, nevznikli žiadne neočakávané prejavy toxicity alebo interakcií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Acetátosukcinát hypromelózy
Laurylsíran sodný (E487)
Hypromelóza 2910 (E464)
Mikrokryštalická celulóza (E460(i))
Sodná soľ kroskarmelózy (E468)
Stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal tablety (Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety)

Hypromelóza 2910 (E464)
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)

Filmový obal tablety (Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety)

Hypromelóza 2910 (E464)
Hydroxypropylcelulóza (E463)
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec (E553b)
Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety

4 roky

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre z PCTFE (polychlorotrifluóretylénu)/PVC (polyvinylchloridu) s krycou hliníkovou fóliou vystuženou papierom.

Veľkosť balenia s 28 tabletami (4 blistre, v každom 7 tabliet).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

AlmacPharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Veľká Británia

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru a 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Otvorte
Zatvorte zasunutím tejto časti.

Symkevi môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1306/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Symkevi 100/150

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru a 150 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Po Ut St Št Pi So Ne

Symkevi môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1306/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 100 mg/150 mg tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Otvorte
Zatvorte zasunutím tejto časti.

Symkevi môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1306/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Symkevi 50/75

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

Tablety užívajte s jedlom obsahujúcim tuky.

Po Ut St Št Pi So Ne

Symkevi môžete začať užívať akýkoľvek deň v týždni.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1306/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Symkevi 50 mg/75 mg tablety
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vertex

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety tezakaftor (*tezacaftorum*)/ivakaftor (*ivacaftorum*)

- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Symkevi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Symkevi
3. Ako užívať Symkevi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Symkevi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Symkevi a na čo sa používa

Symkevi obsahuje dve liečivá, tezakaftor a ivakaftor. Tento liek umožňuje niektorým pacientom s cystickou fibrózou (CF), aby ich pľúcne bunky lepšie pracovali. CF je dedičné ochorenie, pri ktorom sa pľúca a tráviaci systém môžu zanášať hustým, lepkavým hlienom.

Symkevi pôsobí na bielkovinu s názvom CFTR (*regulátor transmembránovej vodivosti pri cystickej fibróze*), ktorá je u niektorých ľudí s cystickou fibrózou (nesúcich mutáciu na gène CFTR) poškodená. Ivakaftor spôsobuje, že bielkovina funguje lepšie, zatiaľ čo tezakaftor zvyšuje množstvo bielkoviny na povrchu bunky. Symkevi sa spravidla užíva s ivakaftorom, ďalším liečivom.

Symkevi užívaný spolu s ivakaftorom je určený na dlhodobú liečbu pacientov vo veku 6 rokov a starších, u ktorých je prítomná určitá genetická mutácia spôsobujúca znížené množstvo a/alebo zhoršenú funkciu proteínu CFTR.

Symkevi spolu s ivakaftorom vám uľahčujú dýchanie tým, že zlepšujú funkciu pľúc. Tiež možno postrehnete, že nie ste tak často chorý a/alebo jednoduchšie priberiete na váhe.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Symkevi

Neužívajte Symkevi

- **ak ste alergický** na tezakaftor, ivakaftor alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa tento bod na vás vzťahuje, ešte pred užitím tabliet **sa obráťte na svojho lekára.**

Upozornenia a opatrenia

- **Obráťte sa na svojho lekára, ak máte** alebo ste v minulosti mali **ochorenie pečene**. Lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.
- Lekár vám urobí **krvné testy, aby vám skontroloval pečeň** pred a počas liečby Symkevi, hlavne ak vaše krvné testy v minulosti preukázali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov. U pacientov s CF, ktorí užívajú Symkevi, sa pozorovali zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov v krvi.
- U pacientov s ťažkým ochorením pečene, ktorí boli liečení v inom režime s obsahom modulátoru *CFTR*, bolo pozorované poškodenie pečene a zhoršenie funkcie pečene. Toto zhoršenie funkcie pečene môže byť závažné a môže vyžadovať transplantáciu.

Ak máte akékoľvek príznaky ochorenia pečene, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Príznaky sú uvedené v časti 4.

- Pred a počas liečby Symkevi **vám lekár môže urobiť očné vyšetrenie**. U niektorých detí a dospievajúcich, ktorí boli takto liečení, sa vyskytlo zakalenie očnej šošovky (katarakta), bez vplyvu na zrak.
- Ak máte alebo ste v minulosti **mali ochorenie obličiek, obráťte sa na svojho lekára**.
- Ak ste podstúpili **transplantáciu orgánu, obráťte na svojho lekára** pred začiatkom liečby.

Deti vo veku menej ako 6 rokov

Symkevi sa nemá používať u detí vo veku nižšom ako 6 rokov. Nie je známe či je Symkevi u detí mladších ako 6 rokov bezpečný a účinný.

Iné lieky a Symkevi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Symkevi alebo môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvolať vedľajšie účinky. Obzvlášť oznámte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý liek uvedený nižšie. Ak užívate niektorý z nich, lekár vám možno bude musieť upraviť dávku.

- **Antimykotiká** (používané na liečbu plesňových infekcií). Sem patria: ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol a flukonazol.
- **Antibiotiká** (používané na liečbu bakteriálnych infekcií). Sem patria: telitromycín, klaritromycín, erytromycín, rifampicín a rifabutín.
- **Antikonvulzíva** (používané na liečbu epilepsie a epileptických záchvatov alebo kŕčov). Sem patria: fenobarbital, karbamazepín a fenytoín.
- **Rastlinné lieky**. Sem patrí ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).
- **Imunosupresíva** (používané po transplantácii orgánov). Sem patria: cyklosporín, takrolimus, sirolimus a everolimus.
- **Srdcové glykozidy** (používané na liečbu niektorých ochorení srdca). Sem patrí digoxín.
- **Antikoagulantia** (používané na prevenciu tvorby krvných zrazenín). Sem patrí warfarín.
- **Lieky na diabetes mellitus**. Sem patria glimepirid a glipizid.

Symkevi a jedlo a nápoje

Počas liečby nekonzumujte jedlá alebo nápoje, ktoré obsahujú grapefruit, pretože tieto môžu zvyšovať vedľajšie účinky Symkevi zvyšovaním množstva Symkevi vo vašom tele.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- **Tehotenstvo:** Počas tehotenstva je lepšie sa užívaniu tohto lieku vyhnúť. Lekár vám pomôže rozhodnúť sa, čo je najlepšie pre vás a vaše dieťa.
- **Dojčenie:** Nie je známe, či sa tezakaftor alebo ivakaftor vylučujú do materského mlieka. Lekár zváži prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre vás, aby vám pomohol rozhodnúť, či máte ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Symkevi môže vyvolávať závraty. Ak sa u vás objavia závraty, neved'te vozidlá, nejazdite na bicykli ani neobsluhujte stroje, až kým príznaky nezmiznú.

Symkevi obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Symkevi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istí, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Pre rôzne vekové skupiny sú určené rozdielne sily Symkevi. Skontrolujte, či ste dostali správnu dávku (nižšie).

Symkevi sa zvyčajne užíva s ivakaftorom.

Vek	Ráno (1 tableta)	Večer (1 tableta)
6 rokov až < 12 rokov, s hmotnosťou < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 rokov < 12 rokov s hmotnosťou ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
12 rokov a viac	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Tablety užívajte približne s 12 hodinovým odstupom.

Symkevi a ivakaftor užívajte s jedlom bohatým na tuky. Medzi jedlá alebo občerstvenie, ktoré obsahujú tuky, patria aj tie, ktoré sú pripravené na masle alebo oleji, alebo ktoré obsahujú vajcia. Ďalšie jedlá, ktoré obsahujú tuky sú:

- syr, plnotučné mlieko, plnotučné mliečne produkty, jogurt, čokoláda
- mäso, tučné ryby
- avokádo, hummus (nátierka vyrobená z ciceru), produkty zo sóje (tofu)
- orechy, výživové tyčinky alebo nápoje s obsahom tuku

Tablety sú určené na perorálne použitie (cez ústa).

Tablety prehltnite vcelku. Tablety pred prehltnutím nežuvajte, nedrvtte ani nelámete.

Musíte pokračovať v užívaní ostatných liekov, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste prestali.

Ak máte ochorenie pečene, či už stredne ťažké alebo ťažké, lekár vám môže znížiť dávku tabliet, pretože pečeň vo vašom prípade nevie spracovať lieky tak rýchlo, ako obvyčajne.

Ak užijete viac Symkevi, ako máte

Porad'te sa so svojim lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, vezmite si so sebou svoje lieky a túto písomnú informáciu. Môžu sa u vás objaviť vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré sú uvedené nižšie v časti 4.

Ak zabudnete užiť Symkevi

- Ak zabudnete užiť tabletu Symkevi ráno alebo tabletu ivakaftoru večer a spomeniete si na to **do 6 hodín** od času, kedy máte podľa plánu užiť tabletu, užite vynechanú tabletu okamžite.
- Ak uplynulo **viac ako 6 hodín**, neužívajte vynechanú tabletu. Počkajte a užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase.
- Neužívajte 2 tablety, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Symkevi

Lekár vám poradí, ako dlho bude potrebné užívať Symkevi. Je dôležité užívať tento liek pravidelne. Nič nemeňte, kým vám tak lekár nepovie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Možné prejavy ochorenia pečene

U pacientov s CF sa veľmi často vyskytuje zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov v krvi. Toto sú možné prejavy ochorenia pečene:

- bolesť alebo nepríjemný pocit v pravej hornej časti brušnej (abdominálnej) oblasti
- zožltnutie kože alebo bielej časti očí
- strata chuti do jedla
- nevoľnosť alebo vracanie
- tmavý moč.

Ak máte niektorý z týchto príznakov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.**

Vedľajšie účinky pri užívaní Symkevi:

Veľmi časté

(môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy
- prechladnutie

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť (nauzea)
- upchatý nos (kongescia prínosových dutín)
- závraty

Vedľajšie účinky pri užívaní ivakaftoru:

Veľmi časté

- infekcie horných dýchacích ciest (prechladnutie), vrátane bolesti v hrdle a upchatého nosa
- bolesť hlavy
- závraty

- bolesť brucha
- hnačka
- zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov v krvi
- vyrážka
- zmena typu baktérií v hliene

Časté

- nádcha
- bolesť ucha, nepríjemné pocity v uchu
- zvonenie v ušiach
- začervenanie vnútri ucha
- poruchy vnútorného ucha (pocit závratu alebo točenia)
- upchatie prínosových dutín
- začervenanie v hrdle
- hrčka v prsníku

Menej časté

(môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- upchatie ucha
- zápal prsníka
- zväčšenie prsníkov u mužov
- zmeny alebo bolesti bradavky

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich sú podobné ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Symkevi

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Symkevi obsahuje

Liečivá sú tezakaftor a ivakaftor.

Symkevi 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg tezakaftoru a 75 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: acetátosukcinát hypromelózy, laurylsíran sodný (E487), hypromelóza 2910 (E464), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), sodná soľ kroskarmelózy (E468) a stearát horečnatý (E470b)
- Filmový obal tablety: hypromelóza 2910 (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b).

Symkevi 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg tezakaftoru a 150 mg ivakaftoru.

Ďalšie zložky sú:

- Jadro tablety: acetátosukcinát hypromelózy, laurylsíran sodný (E487), hypromelóza (E464), mikrokryštalická celulóza (E460(i)), sodná soľ kroskarmelózy (E468) a stearát horečnatý (E470b)
- Filmový obal tablety: hypromelóza 2910 (E464), hydroxypropylcelulóza (E463), oxid titaničitý (E171), mastenec (E553b) a žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Symkevi a obsah balenia

Symkevi 50 mg/75 mg filmom obalené tablety sú biele tablety oválneho tvaru s potlačou „V50“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Symkevi 100 mg/150 mg filmom obalené tablety sú žlté tablety oválneho tvaru s potlačou „V100“ na jednej strane a bez potlače na druhej strane.

Symkevi je dostupné v nasledovných veľkostiach balenia:
Balenie s 28 tabletami (4 blistre, v každom 7 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky: <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Príloha IV

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre tezakaftor/ivakaftor dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

U pacientov s CF a pokročilým ochorením pečene, ktorým boli podávané modulátory CFTR ELX/TEZ/IVA (v kombinácii s IVA) a LUM/IVA, sa vyskytli veľmi závažné hlásenia o zlyhaní pečene, transplantácii a úmrtí. Vzhľadom na veľmi závažnú povahu daných udalostí sa napriek nedostatku špecifických údajov pre TEZ/IVA usudzuje, že tieto informácie sa majú premietnuť do informácií o lieku Symkevi, aby sa zvýšila informovanosť o možnosti zhoršenia funkcie pečene, aby bolo možné pacientov monitorovať a včas prijať opatrenia na minimalizáciu rizika závažných následkov.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre tezakaftor/ivakaftor je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho (liekov obsahujúcich) tezakaftor/ivakaftor je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).