

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 150 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Rumena tableta v obliki kapsule z vtisnjenim napisom "V100" na eni strani in brez napisa na drugi strani (velikost 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Symkevi je indicirano v kombinirani shemi s 150 mg tabletami ivakaftorja za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 12 let ali več, ki so homozigotni za mutacijo *F508del* ali ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo eno od naslednjih mutacij v genu regulatorju transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (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* ali *3849+10kbC →T*.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Symkevi naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem CF. Če bolnikov genotip ni znan, je treba pred začetkom zdravljenja z natančno in validirano metodo genotipizacije potrditi prisotnost domnevne mutacije z uporabo testa genotipizacije.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

V kombinirani shemi s 150-miligramskimi tabletami ivakaftorja

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Symkevi (tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg) zjutraj in ena 150-miligramska tableta ivakaftorja zvečer, približno 12 ur narazen, z mastno hrano (glejte Način uporabe).

Izpuščen odmerek

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo največ 6 ur, naj bolnik čimprej vzame izpuščen odmerek in nadaljuje z originalno shemo.

Če je od izpuščenega jutranjega ali večernega odmerka minilo več kot 6 ur, naj bolnik ne vzame izpuščenega odmerka. Naslednji načrtovani odmerek lahko vzame ob običajnem času.

Ni dovoljeno vzeti več kot en odmerek katere koli tablete ob istem času.

Sočasna uporaba zaviralcev CYP3A

Odmerek zdravila Symkevi in ivakaftorja je treba prilagoditi, kadar ju uporabljate skupaj z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A.

Kadar ju uporabljate skupaj z zmernimi zaviralci CYP3A (npr. flukonazolom ali eritromicinom), je treba odmerek prilagoditi v skladu s preglednico 1 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A				
	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4*
Jutranji odmerek				
tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tableta	✓	-	✓	-
ivakaftor 150 mg tableta	-	✓	-	✓
Večerni odmerek				
ivakaftor 150 mg tableta	-	-	-	-
*Nadaljujte odmerjanje tablet tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg ali ivakaftorja 150 mg vsak drugi dan.				

Kadar zdravilo Symkevi uporabljate skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (kot so npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromicin in klaritromicin), je treba odmerek prilagoditi na eno tableto zdravila Symkevi dvakrat na teden, ki jo bolnik vzame v presledku 3 do 4 dni. Večernega odmerka ivakaftorja bolnik ne sme vzeti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Varnost, učinkovitost in farmakokinetiko zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem so raziskali pri omejenem številu starejših bolnikov. Prilagoditev odmerkov, ki bi bila značilna za to skupino bolnikov, ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerkov za bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic ni priporočljivo. Pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic ali končnim stadijem bolezni ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Za prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z okvarami jeter glejte preglednico 2. Izkušenj z uporabo zdravila Symkevi pri bolnikih s težkimi okvarami jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici) ni. Njegova uporaba zato ni priporočljiva, razen če koristi zdravljenja odtehtajo tveganje. V takih primerih uporabljajte zdravilo Symkevi v zmanjšanem odmerku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje bolnikom z okvarami jeter			
	Blage (razred A po Child-Pughovi lestvici)	Zmerne (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Težke (razred C po Child-Pughovi lestvici)
Zjutraj	brez prilagoditve odmerka	ena tableta tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan	Začetni odmerek: ena tableta tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan. Presledke med odmerki je treba spremeniti v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem.
Zvečer	brez prilagoditve odmerka	brez odmerka ivakaftorja 150 mg	brez odmerka ivakaftorja 150 mg

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Symkevi pri otrocih, mlajših od 12 let, še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Za peroralno uporabo. Bolnikom je treba naročiti, naj tablete pogoltnejo cele. Preden tablete pogoltnejo, jih ne smejo žvečiti, zdrobiti ali prelomiti.

Tako tablete zdravila Symkevi kot tablete ivakaftorja je treba jemati z mastno hrano, na primer tisto, ki jo priporočajo standardne prehranske smernice (glejte poglavje 5.2).

Bolniki naj se med zdravljenjem izogibajo hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke ali grenke pomaranče (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem ni dovoljeno predpisovati bolnikom s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo drugo mutacijo *CFTR*, ki ni navedena v poglavju 4.1.

Vpliv na teste funkcije jeter

Zvišane transaminaze so pri bolnikih s CF pogoste in so jih ugotovili pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, pa tudi pri monoterapiji z ivakaftorjem. Meritve transaminaz (ALT ali AST) so priporočljive za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z zvišanjem transaminaz v anamnezi pride v poštev pogostnejše spremljanje. V primeru pomembnih zvišanj transaminaz (*npr.* bolniki z ALT ali AST, > 5-krat višjo od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), ali ALT ali AST, > 3-krat višjo od ULN, in bilirubinom, > 2-krat višjim od ULN), je treba odmerjanje prekiniti in skrbno spremljati laboratorijske teste, dokler nenormalnosti ne izzvenijo. Potem ko zvišanja transaminaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

Uporaba zdravila Symkevi ni priporočljiva pri bolnikih s težkimi okvarami jeter, razen če pričakujemo, da bodo koristi zdravljenja odtehtale tveganja (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Okvara ledvic

Pri uporabi zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih s težkimi okvarami ledvic ali boleznijo ledvic v končnem stadiju je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki po presaditvi organov

Pri bolnikih s CF, ki so imeli presaditev organa, zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem niso proučevali. Zato uporaba pri bolnikih s presajenimi organi ni priporočljiva. Glejte poglavje 4.5 za medsebojno delovanje s ciklosporinom in takrolimusom.

Medsebojno delovanje zdravil

Induktorji CYP3A

Izpostavljenost tezakaftorju in ivakaftorju se lahko zmanjša s sočasno uporabo induktorjev CYP3A, kar lahko povzroči izgubo učinkovitosti zdravila Symkevi in ivakaftorja. Zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci CYP3A

Odmerek zdravila Symkevi in ivakaftorja je treba prilagoditi, kadar ju uporabljamo sočasno z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A (glejte poglavje 4.5 in preglednico 1 v poglavju 4.2).

Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, pa tudi samo z ivakaftorjem, so poročali o primerih ne-prirojenih motenj leče brez vpliva na vid. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (na primer uporaba kortikosteroidov in izpostavljenost sevanju), ni mogoče izključiti možnega tveganja, ki bi ga lahko pripisali zdravljenju. Pri pediatričnih bolnikih, ki začnajo zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na farmakokinetiko tezakaftorja in ivakaftorja

Induktorji CYP3A

Tezakaftor in ivakaftor sta substrata CYP3A (ivakaftor je občutljiv substrat CYP3A). Sočasna uporaba induktorjev CYP3A lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti in s tem zmanjšanje učinkovitosti zdravila Symkevi in ivakaftorja. Sočasna uporaba ivakaftorja z rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A, je pomembno zmanjšala izpostavljenost ivakaftorju [površina pod krivuljo (area under the curve - AUC)] za 89 %. Lahko tudi pričakujemo, da se bo izpostavljenost tezakaftorju pomembno zmanjšala med sočasno uporabo z močnimi induktorji CYP3A. Zato sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A ni priporočljiva.

Primeri močnih induktorjev CYP3A vključujejo:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin in šentjanževko (*Hypericum perforatum*).

Zaviralci CYP3A

Sočasna uporaba z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A, je zvečala izpostavljenost tezakaftorju (merjeno kot AUC) za štirikrat in zvečala AUC ivakaftorja za 15,6-krat. Odmerek zdravila Symkevi je treba prilagoditi, kadar ga uporabljamo skupaj z močnimi zaviralci CYP3A (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo:

- ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in vorikonazol;
- telitromicin in klaritromicin.

Farmakokinetično modeliranje na podlagi fiziologije je pokazalo, da sočasna uporaba s flukonazolom, ki je zmeren zaviralec CYP3A, lahko zveča izpostavljenost tezakaftorju (AUC) za približno 2-krat. Sočasna uporaba flukonazola je zvečala AUC ivakaftorja za 3-krat. Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A je treba prilagoditi odmerek zdravila Symkevi in ivakaftorja (glejte preglednico 1 v poglavju 4.2).

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujeta:

- flukonazol,
- eritromicin.

Sočasna uporaba s sokom grenivke, ki vsebuje eno ali več sestavin, ki zmerno zavirajo CYP3A, lahko zveča izpostavljenost ivakaftorju in tezakaftorju; zato se je treba med zdravljenjem izogibati hrani in pijači, ki vsebujeta grenivke ali grenke pomaranče (glejte poglavje 4.2).

Potencial tezakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da je tezakaftor substrat za prenašalec privzema OATP1B1 (polipeptid, ki prenaša organske anione 1B1), in prenašalca izтока P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti proti raku dojke (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP). Tezakaftor ni substrat za OATP1B3. Ne pričakujemo, da bodo sočasni zaviralci OATP1B1, P-gp ali BCRP pomembno vplivali na

izpostavljenost tezakaftorju zaradi svoje velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti izločanja v nespremenjeni obliki. Izpostavljenost M2-TEZ (presnovek tezakaftorja) pa lahko zvečajo zaviralci P-gp. Zato je pri sočasni uporabi zaviralcev P-gp in zdravila Symkevi potrebna previdnost.

Študije *in vitro* so pokazale, da ivakaftor ni substrat za OATP1B1, OATP1B3 ali P-gp. Ivakaftor in njegovi presnovki so substrati BCRP *in vitro*. Zaradi njegove velike intrinzične permeabilnosti in majhne verjetnosti, da se bo izločil nespremenjen, ne pričakujemo, da bi sočasno dajanje zaviralcev BCRP spremenilo izpostavljenost ivakaftorju in M1-IVA, prav tako ne pričakujemo, da bi bile možne spremembe izpostavljenosti M6-IVA klinično pomembne.

Zdravilo Symkevi lahko zavira OATP1B1 in zveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati OATP1B1. Pri sočasni uporabi s substrati OATP1B1 je potrebna previdnost.

Ciprofloksacin

Sočasno dajanje ciprofloksacina ni vplivalo na izpostavljenost ivakaftorju ali tezakaftorju. Pri sočasnem dajanju zdravila Symkevi in ciprofloksacina ni potrebno prilagajanje odmerjanja.

Zdravila, na katera vplivata tezakaftor in ivakaftor

Substrati CYP2C9

Ivakaftor lahko zavira CYP2C9; zato je med sočasnim dajanjem varfarina z zdravilom Symkevi, dajanega v kombinaciji z ivakaftorjem, priporočljivo spremljanje mednarodnega normaliziranega razmerja (international normalized ratio - INR). Druga zdravila, pri katerih se utegne zvečati izpostavljenost, vključujejo glimepirid in glipizid; ta zdravila je treba previdno uporabljati.

CYP3A, digoksin in drugi substrati P-gp

Substrati CYP3A

Sočasno dajanje s (peroralnim) midazolamom, ki je občutljiv substrat CYP3A, ni vplivalo na izpostavljenost midazolamu. Pri sočasnem dajanju z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem prilagajanje odmerkov substratov CYP3A ni potrebno.

Digoksin in drugi substrati P-gp

Sočasno dajanje z digoksinom, ki je občutljiv substrat P-gp, je zvečalo izpostavljenost digoksinu za 1,3-krat, kar se sklada z dejstvom, da ivakaftor šibko zavira P-gp. Dajanje zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem lahko zveča sistemsko izpostavljenost zdravilom, ki so občutljivi substrati P-gp, kar lahko zveča ali podaljša njihove terapevtske učinke in neželene učinke. Kadar jih dajemo sočasno z digoksinom ali drugimi substrati P-gp z ozkim terapevtskim indeksom, na primer ciklosporinom, everolimusom, sirolimusom ali takrolimusom, sta potrebna previdnost in ustrezno spremljanje.

Hormonski kontraceptivi

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem so proučevali z estrogensko/progesteronskim peroralnim kontraceptivom in ugotovili, da nima pomembnega vpliva na izpostavljenost hormonskemu kontraceptivu. Ne pričakujemo, da bosta zdravilo Symkevi in ivakaftor spremenila učinkovitost hormonskih kontraceptivov.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tezakaftorja ali ivakaftorja pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se tezakaftor, ivakaftor ali njuni presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakokinetični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tezakaftorja in ivakaftorja v mleko doječih podganjih samic (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Tezakaftor

Podatkov o vplivu tezakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Tezakaftor ne vpliva na indekse plodnosti in reproduktivne uspešnosti pri samcih in samicah podgan v odmerkih do 100 mg/kg/dan.

Ivakaftor

Podatkov o vplivu ivakaftorja na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Ivakaftor je vplival na plodnost pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, pa tudi pri tistih, ki so prejeli samo ivakaftor, so poročali o omotici (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih se pojavi omotica, je treba svetovati, naj ne vozijo in upravljajo strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, ki sta se pojavila pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v združenih študijah 3. faze, kontroliranih s placebom, sta bila glavobol (14 % proti 11 % pri placebu) in nazofaringitis (12 % proti 10 % pri placebu).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri zdravilu Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih, starih 12 let ali več, na podlagi združenih podatkov iz treh dvojno slepih kliničnih študij 3. faze, kontroliranih s placebom. Preglednica 4 kaže neželene učinke, ki so jih ugotovili v kliničnih študijah bolnikov, zdravljenih samo z ivakaftorjem. Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem		
Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	zelo pogosti
Bolezni živčevja	glavobol	zelo pogosti
	omotica	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kongestija obnosnih votlin	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	pogosti

Preglednica 4: Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih samo z ivakaftorjem		
Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal, nazofaringitis	zelo pogosti
	rinitis	pogosti
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	zelo pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	bolečina v ušesih, nelagodje v ušesih, tinitus, hiperemija bobniča, vestibularna bolezen	pogosti
	kongestija ušesa	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bolečina v ustih in žrelu, kongestija nosu	zelo pogosti
	kongestija obnosnih votlin, eritem žrela	pogosti
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, driska	zelo pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje transaminaz	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrdlina v dojki	pogosti
	vnetje dojke, ginekomastija, bolezen prsnih bradavic, boleče prsne bradavice	občasni
Preiskave	bakterije v izmečku	zelo pogosti

Podatki o varnosti iz vmesne analize varnosti, opravljene na 867 bolnikih v dolgoročni obnovitveni študiji varnosti in učinkovitosti (študija 3), v katero je bilo vključenih 326 bolnikov z ≥ 48 tednov kumulativnega zdravljenja z zdravilom Symkevi, ki so ga dajali skupaj z ivakaftorjem, so se skladali s podatki o varnosti iz študij 3. faze, kontroliranih s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Laboratorijske nenormalnosti

Zvišanje transaminaz

Med študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom (do 24 tednov), je bila pogostnost najvišjih transaminaz (ALT ali AST) > 8 , > 5 ali $> 3 \times$ ULN podobna pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo; 0,2 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, in 0,4 %, 1,0 % in 3,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. En zdravjen bolnik (0,2 %) in dva bolnika (0,4 %) na placebo so zaradi zvišanih transaminaz trajno prenehali z zdravljenjem. Nobeden od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, ni imel zvišanja transaminaz $> 3 \times$ ULN, povezanega z zvišanim celotnim bilirubinom $> 2 \times$ ULN.

Pediatrična populacija

Varnostni profil mladostnikov in odraslih bolnikov se na splošno ujemata.

Druge posebne skupine bolnikov

Varnostni profil zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, vključno z respiracijskimi dogodki (npr. nelagodje v prsih, dispnea in nenormalno dihanje), je bil na splošno podoben pri vseh podskupinah bolnikov, vključno z analizo po starosti, spolu in izhodiščnem odstotnem deležu napovedanega FEV₁ (ppFEV₁).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni znanih tveganj zaradi prevelikega odmerka zdravila Symkevi in v primeru prevelikega odmerjanja ni na voljo specifičnega antidota. Zdravljenje prevelikega odmerjanja predstavljajo splošni podporni ukrepi, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila za boleznih dihal; oznaka ATC: R07AX31.

Mehanizem delovanja

Tezakaftor je selektiven popravljalec (korektor) CFTR, ki se veže na prvo domeno premoščanja membran (Membrane Spanning Domain - MSD-1) CFTR. Tezakaftor lajša celično procesiranje in transport normalnih ali številnih mutantnih oblik CFTR (tudi F508del-CFTR), s čimer se zveča količina beljakovine CFTR, ki prispe na površino celice, s tem pa se zveča transport kloridov *in vitro*.

Ivakaftor je ojačevalec (potenciator) CFTR, ki zvečuje verjetnost odprtih kanalčkov (ali spreminjanja prehodnosti celične membrane) CFTR na površini celice, s čimer se zveča transport kloridov. Da lahko ivakaftor deluje, mora biti beljakovina CFTR prisotna na površini celice. Ivakaftor lahko ojača beljakovino CFTR, ki jo tezakaftor dostavi na površino celice, s čimer povzroči večje zvečanje transporta kloridov kot ena ali druga učinkovina sama. Kombinacija cilja na nenormalno beljakovino CFTR, tako da zveča količino in delovanje CFTR na celični površini in nato zveča višino tekočine v zračnih potih in frekvenco utripanja miogelk *in vitro* v celicah človeškega bronhialnega epitelija (human bronchial epithelial - HBE) iz homozigotnih celic F508del bolnikov s CF. Natančni mehanizmi, s katerimi tezakaftor izboljša celično procesiranje in transport F508del-CFTR, ivakaftor pa ojači F508del-CFTR, niso znani.

Farmakodinamični učinki

Učinki na kloride v znoju

V študiji 1 (bolniki, homozigotni za mutacijo *F508del*) je bila razlika zaradi zdravljenja med zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in placebom, izražena kot srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 24. tedna -10,1 mmol/l (95 % IZ: -11,4; -8,8; nominalna vrednost $P < 0,0001^*$).

V študiji 2 (bolniki heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR) je bila razlika zaradi zdravljenja, izražena kot srednja absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do 8. tedna -9,5 mmol/l (95 % IZ: -11,7; -7,3; nominalna vrednost $P < 0,0001^*$) med zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in placebom, in -4,5 mmol/l (95 % IZ: -6,7; -2,3; nominalna vrednost $P < 0,0001^*$) med ivakaftorjem in placebom.

*Nominalna vrednost p na podlagi hierarhičnega postopka testiranja.

Vrednotenje EKG

Niti tezakaftor niti ivakaftor pri trikratnem terapevtskem odmerku pri zdravih preiskovancih ne podaljšujeta intervala QTcF.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Symkevi v kombinaciji s 150 mg tabletami ivakaftorja pri bolnikih s CF so dokazali v dveh dvojno slepih kontroliranih študijah 3. faze (študija 1 in študija 2) in eni odprti podaljšani študiji 3. faze (študija 3).

Študija 1 je bila 24-tedenska, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija. Celotno skupino 504 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 26,3 leta), ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* v genu *CFTR*, so randomizirali (randomizacija 1:1: 248 zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, 256 placebo). Bolniki so imeli odstotni delež napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v eni sekundi (percent predicted forced expiratory volume in one second - ppFEV₁) ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 60,0 % (razpon: 27,8 % do 96,2 %).

Študija 2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana 8-tedenska navzkrižna študija z 2 obdobjema in 3 vrstami zdravljenja. Celotna skupina 244 bolnikov, starih 12 let ali več (povprečna starost 34,8 leta), ki so bili heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR, je bila randomizirana in je prejela zaporedja zdravljenja, ki so vključevala zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, ivakaftor in placebo. Bolniki so imeli ob presejanju ppFEV₁ med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV₁ v izhodišču je bil 62,3 % (razpon: 34,6 % do 93,5 %).

Bolniki v študijah 1 in 2 so v času študij nadaljevali s svojimi standardnimi terapijami CF (npr. bronhodilatatorji, inhalacija antibiotikov, dornaza alfa in hipertonične solne raztopine) in so bili primerni za prehod v 96-tedensko odprto podaljšano študijo (študija 3). Bolniki so imeli potrjen genotip v protokolu natančno določene mutacije *CFTR* in potrjeno diagnozo CF.

Bolnike z anamnezo kolonizacije z mikroorganizmi, povezanimi s hitrejšim slabšanjem stanja pljuč, na primer *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* ali *Mycobacterium abscessus*, in tiste, ki so imeli ob presejanju dva ali več nenormalnih testov funkcije jeter (ALT, AST, AP, GGT \geq 3 x ULN ali celotni bilirubin \geq 2 x ULN) ali AST ali ALT \geq 5 x ULN, so izključili iz obeh študij.

Študija bolnikov s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo F508del v genu CFTR (študija 1)

V študiji 1 je zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ (preglednica 5). Razlika zaradi zdravljenja med zdravilom Symkevi (v kombinaciji z ivakaftorjem) in placebom za primarno končno stanje povprečne absolutne spremembe (95 % IZ) ppFEV₁ od izhodišča do 24. tedna je bila 4,0 odstotne točke (95 % IZ: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dne in je trajalo vse 24-tedensko obdobje zdravljenja. Izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili ne glede na starost, spol, izhodiščni ppFEV₁, kolonizacijo z bakterijo *Pseudomonas*, sočasno uporabo standardnih zdravil za CF in zemljepisno območje. Glejte preglednico 5 za povzetek primarnih in ključnih sekundarnih izidov.

Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna skupina bolnikov za analizo (študija 1)			
Analiza	Statistika	Placebo N=256	Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=248
Primarna			
ppFEV ₁ Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	256/256 -0,6 (-1,3, 0,0)	245/248 3,4 (2,7, 4,0)
	Povprečna absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do vključno 24. tedna (odstotne točke)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	4,0 (3,1, 4,8) <i>P</i> < 0,0001*
Ključne sekundarne			
ppFEV ₁ Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	256/256 -0,5 (-1,7, 0,6)	245/248 6,3 (5,1, 7,4)
	Relativna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča do vključno 24. tedna)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	6,8 (5,3, 8,3) <i>P</i> < 0,0001*
Pljučne eksacerbacije	število oseb z dogodki (n)/N	88/256	62/248
	število dogodkov (ocenjena pogostnost dogodkov na leto [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
	Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do vključno 24. tedna	razmerje pogostnosti (rate ratio – RR) (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	0,65 (0,48, 0,88) <i>P</i> =0,0054*
ITM Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95% IZ)	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08, 0,28)
	Absolutna sprememba ITM od izhodišča do vključno 24. tedna (kg/m ²)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	0,06 (-0,08, 0,19) <i>P</i> = 0,4127#

Rezultat respiracijske domene CFQ-R Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95% CI)	256/256 -0,1 (-1,6, 1,4)	246/248 5,0 (3,5, 6,5)
	Absolutna sprememba od izhodišča do vključno 24. tedna (točke)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	5,1 (3,2, 7,0) nominalna <i>P</i> < 0,0001 [±]
<p>ppFEV₁: odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; ITM: indeks telesne mase; CFQ-R: vprašalnik o cistični fibrozi-revidiran.</p> <p>**Model mešanih učinkov za ponovljene ukrepe, pri čemer so zdravljenje, pregled, interakcija zdravljenja s pregledom, spol, starostna skupina (< 18, > = 18 let) ob presejanju, izhodiščna vrednost in interakcija izhodiščne vrednosti s pregledom nespremenljiv učinek.</p> <p>*Kaže, da je bila statistična signifikanca potrjena s hierarhičnim postopkom testiranja.</p> <p>†Ocenjena pogostnost dogodkov na leto, izračunana z uporabo 48 tednov na leto.</p> <p>#Vrednost <i>P</i> statistično nesignifikantna.</p> <p>±Nominalna vrednost <i>p</i> na podlagi hierarhičnega postopka testiranja.</p>			

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem je bilo povezano z manjšo pogostnostjo dogodkov težkih pljučnih eksacerbacij, pri katerih je bil potreben sprejem v bolnišnico ali intravensko antibiotično zdravljenje (0,29), na leto v primerjavi s placebo (0,54). Razmerje pogostnosti proti placebo je bilo 0,53 (95 % IZ: 0,34; 0,82; nominalna vrednost *P* = 0,0042). Pljučnih eksacerbacij, pri katerih je bilo potrebno intravensko antibiotično zdravljenje, je bilo manj v zdravljeni skupini kot v skupini s placebo (RR: 0,53 [95 % IZ: 0,34; 0,82]; nominalna vrednost *P* = 0,0042). Pogostnost pljučnih eksacerbacij, pri katerih je bil potreben sprejem v bolnišnico, je bila pri obeh zdravljenih skupinah podobna (RR: 0,78 [95 % IZ: 0,44; 1,36]; *P* = 0,3801).

ITM se je zvečal v obeh zdravljenih skupinah (zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Razlika zaradi zdravljenja, ki je bila 0,06 kg/m² za povprečno spremembo ITM od izhodišča do 24. tedna (95 % IZ: -0,08; 0,19), ni bila statistično značilna (*P* = 0,4127).

Kar zadeva rezultat respiracijske domene CFQ-R (merilo respiracijskih simptomov, pomembnih za bolnike s CF, vključno s kašljem, nastajanjem izmečka in oteženim dihanjem), je bil v 24. tednu odstotni delež oseb z zvečanjem vsaj 4 točk od izhodišča (najmanjša klinično pomembna razlika) 51,1 % pri zdravilu Symkevi in 35,7 % pri placebo.

Študija bolnikov s CF, ki so bili heterozigotni za mutacijo F508del in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR (študija 2)

Od 244 bolnikov, vključenih v študijo 2, so bile zastopane naslednje mutacije z indikacijo, povezane z rezidualno aktivnostjo CFTR: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G in 3849+10kbC→T.

V študiji 2 je zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem povzročilo statistično značilno izboljšanje ppFEV₁ (preglednica 6). Razlika med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, in bolniki, ki so prejeli placebo, v primarnem končnem stanju srednje absolutne spremembe ppFEV₁ od izhodišča študije do povprečja v tednu 4 in tednu 8 je bila 6,8 odstotne točke (95 % IZ: 5,7; 7,8; *P* < 0,0001). Razlika med bolniki, zdravljenimi samo z ivakaftorjem, in bolniki, ki so prejeli placebo, je bila 4,7 odstotne točke (95 % IZ: 3,7; 5,8; *P* < 0,0001), razlika med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, in

bolniki, zdravljeni samo z ivakaftorjem, pa 2,1 odstotne točke (95 % IZ: 1,2; 2,9). Povprečno izboljšanje ppFEV₁ so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dne in je trajalo ves čas 8-tedenskega obdobja zdravljenja. Izboljšanje ppFEV₁ so ugotavljali ne glede na starost, izraženost bolezni, spol, razred mutacije, kolonizacijo z bakterijo *Pseudomonas*, sočasno uporabo standardnih zdravil za CF in zemljepisno območje. Glejte preglednico 6 za povzetek primarnega in ključnih sekundarnih izidov.

Preglednica 6: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna skupina bolnikov za analizo (študija 2)				
Analiza	Statistika	Placebo N=161	Ivakaftor N=156	Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=161
ppFEV ₁ Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča študije do povprečja 4. tedna in 8. tedna (odstotne točke)**	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	160/161 -0,3 (-1,2, 0,6)	156/156 4,4 (3,5, 5,3)	159/161 6,5 (5,6, 7,3)
	razlika zaradi zdravljenja proti placebo povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	NA	4,7 (3,7, 5,8)	6,8 (5,7, 7,8)
	razlika zaradi zdravljenja proti IVA povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	NA	NA	2,1 (1,2, 2,9)
Rezultat respiracijske domene CFQ-R Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
Absolutna sprememba od izhodišča do povprečja 4. tedna in 8. tedna (točke)**	n/N sprememba znotraj skupine povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	160/161 -1,0 (-2,9, 1,0)	156/156 8,7 (6,8, 10,7)	161/161 10,1 (8,2, 12,1)
	razlika zaradi zdravljenja proti placebo povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	NA	9,7 (7,2, 12,2)	11,1 (8,7, 13,6)
	razlika zaradi zdravljenja proti IVA povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	NA	NA	1,4 (-1,0, 3,9)
ppFEV ₁ : odstotek napovedanega forsiranega ekspiracijskega volumna v 1 sekundi; SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; NA: navedba smiselno ni potrebna; IVA: ivakaftor; CFQ-R: vprašalnik o cistični fibrozi-revidiran. **Linearni model mešanih učinkov za ponovljene ukrepe, pri čemer so zdravljenje, čas in izhodiščni ppFEV ₁ študije nespremenljivi učinki in preiskovanec naključen učinek. *Kaže, da je bila statistična signifikanca potrjena s hierarhičnim postopkom testiranja.				

Analiza podskupine bolnikov s težko disfunkcijo pljuč (ppFEV₁ < 40)

V študijo 1 in študijo 2 so vključili vsega skupaj 39 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem s ppFEV₁ < 40. V študiji 1 je 23 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču

prejemalo zdravilo Symkevi, 24 bolnikov pa placebo. Povprečna razlika med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Symkevi, in bolniki, ki so prejeli placebo, v absolutni spremembi ppFEV₁ do vključno 24. tedna v tej podskupini je bila 3,5 odstotne točke (95 % IZ: 1,0; 6,1). V študiji 2 je bilo 16 bolnikov s ppFEV₁ < 40 v izhodišču, ki so prejeli zdravilo Symkevi, 13 jih je prejelo ivakaftor, 15 pa placebo. Povprečna razlika zaradi zdravljenja med bolniki, ki so prejeli zdravilo Symkevi, in bolniki, ki so prejeli placebo, v absolutni spremembi ppFEV₁ do vključno povprečja 4. tedna in 8. tedna je bila 4,4 odstotne točke (95 % IZ: 1,1; 7,8). Povprečna razlika zaradi zdravljenja med bolniki, ki so se zdravili z ivakaftorjem, in bolniki, ki so prejeli placebo, je bila 4,4 odstotne točke (95 % IZ: 0,9; 7,9).

Dolgoročna obnovitvena študija varnosti in učinkovitosti (študija 3)

Odporna multicentrična obnovitvena 96-tedenska študija 3. faze, ki še traja, za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem poteka na bolnikih iz študij 1 (n = 459) in 2 (n = 226). Vmesno analizo so opravili do vključno 24. tedna za bolnike iz študije 1 in do vključno 16. tedna za bolnike iz študije 2. Ker je bila v študiji 3 učinkovitost sekundaren cilj, ni bilo prilagoditve za večkratnost.

Bolniki, ki so tako v študiji 1 kot v študiji 2 prejeli placebo, so pokazali izboljšanje ppFEV₁, ko so jih zdravili z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 3, že 15. dne študije 3 [študija 1: sprememba znotraj skupine=4,2 (0,5) odstotne točke; študija 2: sprememba znotraj skupine=4,9 (0,6) odstotne točke]. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 1 in študiji 2 in nadaljevali z zdravljenjem, so pokazali dolgotrajno izboljšanje ppFEV₁ do vključno 48. tedna (v študiji 3 do vključno 24. tedna) oziroma do vključno 24. tedna (v študiji 3 do 16. tedna).

Podobne tendence so ugotovili za rezultat respiracijske domene CFQ-R, pogostnost pljučnih eksacerbacij in ITM.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 12 let ali več

Mladostniki so bili v preskušanih vključeni skupaj z odraslimi.

Mladostniški bolniki s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo F508del v genu CFTR

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV₁ od izhodišča je bila v študiji 1 3,5 (0,6) odstotne točke v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in -0,4 (0,6) odstotne točke v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 1 in nadaljevali z zdravljenjem, so pokazali dolgotrajno izboljšanje ppFEV₁ do vključno 48. tedna [sprememba znotraj skupine=-0,8 (0,8) odstotne točke od izhodišča študije 3]. Bolniki, ki so predhodno prejeli placebo in prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 3, so pokazali zvečanje za 5,3 (0,7) odstotne točke.

Povprečna absolutna sprememba (SE) z-vrednosti ITM od izhodišča je bila -0,01(0,05) kg/m² v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in 0,00 (0,05) kg/m² v skupini s placebom v študiji 1. V študiji 3 se je sprememba z-vrednosti ITM v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem vzdrževala in bolniki, ki so predhodno prejeli placebo, so pokazali zvečanje za 0,10 (0,05) kg/m².

Mladostniški bolniki s CF, ki so bili heterozigotni za mutacijo F508del in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV₁ od izhodišča je bila v študiji 2 11,7 (1,2) odstotne točke v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, 7,6 (1,2) odstotne točke v skupini z ivakaftorjem in -0,4 (1,2) odstotne točke v skupini s placebom. Bolniki, ki so v študiji 2 prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in nadaljevali z zdravljenjem, so pokazali trajno izboljšanje ppFEV₁ do vključno 24. tedna [sprememba znotraj skupine=0,7 (1,5) odstotne točke od izhodišča v študiji 3]. Bolniki, ki so predhodno prejeli ivakaftor in placebo, v študiji 3 pa so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, so pokazali zvečanje za 1,6 (1,6) odstotne točke oziroma 7,2 (1,2) odstotne točke.

Povprečna absolutna sprememba (SE) z-vrednosti ITM od izhodišča v študiji 2 je bila 0,24 (0,07) kg/m² v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, 0,20 (0,07) kg/m² v skupini z ivakaftorjem in 0,04 (0,07) kg/m² v skupini s placebo. V študiji 3 se je sprememba z-vrednosti ITM v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem vzdrževala.

Otroci, stari manj kot 12 let

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem za otroke, mlajše od 12 let, s cistično fibrozo, v skladu z odločbo za pediatrično populacijo (PIP) v odobreni indikaciji zdravila. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika tezakaftorja in ivakaftorja je pri zdravih odraslih prostovoljcih in bolnikih s CF podobna. Po odmerjanju tezakaftorja enkrat na dan in odmerjanju ivakaftorja dvakrat na dan bolnikom s CF plazemske koncentracije tezakaftorja in ivakaftorja dosežejo stanje dinamičnega ravnovesja v 8 dneh oziroma v 3 do 5 dneh po začetku zdravljenja. V stanju dinamičnega ravnovesja je razmerje kopičenja približno 2,3 za tezakaftor in 3,0 za ivakaftor. Izpostavljenost tezakaftorju (če ga damo samega ali v kombinaciji z ivakaftorjem) se zvečuje približno na odmerku proporcionalen način, ko zvečujemo odmerke od 10 mg do 300 mg enkrat na dan. Ključne farmakokinetične parametre za tezakaftor in ivakaftor v stanju dinamičnega ravnovesja navaja preglednica 7.

Preglednica 7: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri tezakaftorja in ivakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF				
	Zdravilo	C_{max} (µg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} ali AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tezakaftor 100 mg enkrat na dan/ivakaftor 150 mg vsakih 12 ur	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} za tezakaftor in AUC _{0-12h} za ivakaftor				

Absorpcija

Po enkratnem odmerku pri zdravih osebah po obroku hrane se je tezakaftor absorbiral z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t_{max}) približno 4 ure (2 do 6 ur). Mediani (razpon) t_{max} ivakaftorja po obroku hrane je bil približno 6 ur (3 do 10 ur). AUC tezakaftorja se ni spremenil glede na stanje na tešče, če so ga dali z obrokom mastne hrane. AUC ivakaftorja, kadar so ga dali v kombinaciji s tezakaftorjem, se je zvečala za približno trikrat, če so ga dali z obrokom mastne hrane; zato je treba zdravilo Symkevi in ivakaftor dajati skupaj z mastno hrano.

Porazdelitev

Tezakaftor je približno 99-odstotno vezan na plazemske beljakovine, predvsem na albumin. Ivakaftor je približno 99-odstotno vezan na plazemske beljakovine, predvsem na alfa 1-kisli glikoprotein in albumin. Po peroralni uporabi tezakaftorja v odmerku 100 mg enkrat na dan v kombinaciji z ivakaftorjem 150 mg na 12 ur pri bolnikih s CF po obroku hrane je bilo povprečje (±SD) navideznega volumna porazdelitve tezakaftorja in ivakaftorja 271 (157) l oziroma 206 (82,9) l. Niti tezakaftor niti ivakaftor se prednostno ne porazdelujeta v človeške rdeče krvničke.

Biotransformacija

Tezakaftor se pri ljudeh obsežno presnavlja. Podatki *in vitro* so pokazali, da tezakaftor presnavljata v glavnem CYP3A4 in CYP3A5. Po peroralnem dajanju enkratnega odmerka 100 mg ¹⁴C-tezakaftorja zdravim moškim preiskovancem so bili trije glavni presnovki tezakaftorja, ki so pri ljudeh krožili v krvi, M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ, ki so prispevali 15 %, 31 % oziroma 33 % celotne radioaktivnosti. V stanju dinamičnega ravnovesja je za vsakega od teh presnovkov izpostavljenost M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ približno 1,5-krat večja kot za tezakaftor. M1-TEZ ima podobno jakost kot tezakaftor in zanj velja, da je farmakološko aktiven. M2-TEZ je mnogo manj farmakološko

aktiven kot tezakaftor ali M1-TEZ, za M5-TEZ pa velja, da ni farmakološko aktiven. Drugi manj pomemben presnovek v krvi, M3-TEZ, nastane z neposredno glukuronidacijo tezakaftorja.

Tudi ivakaftor se pri ljudeh obsežno presnavlja. Podatki *in vitro* in *in vivo* kažejo, da ivakaftor presnavljata predvsem CYP3A4 in CYP3A5. Dva poglavitna presnovka ivakaftorja pri ljudeh sta M1-IVA in M6-IVA. M1-IVA ima približno šestino jakosti ivakaftorja in velja za farmakološko aktivnega. Za M6-IVA velja, da ni farmakološko aktiven.

Učinek potencialno zmanjšane aktivnosti CYP3A4 pri bolnikih z različico CYP3A4*22 na izpostavljenost tezakaftorju in ivakaftorju ni znan.

Izločanje

Po peroralnem dajanju tezakaftor 100 mg enkrat na dan v kombinaciji z ivakaftorjem 150 mg vsakih 12 ur bolnikom s CF po obroku hrane sta bili povprečji (\pm SD) za vrednosti navideznega očistka tezakaftorja in ivakaftorja 1,31 (0,41) oziroma 15,7 (6,38) l/h. Po odmerjanju tezakaftorja v kombinaciji z ivakaftorjem v stanju dinamičnega ravnovesja bolnikom s CF sta bila povprečna (SD) končna razpolovna časa tezakaftorja in ivakaftorja približno 156 (52,7) oziroma 9,3 (1,7) ure. Povprečni (SD) razpolovni čas izločanja M1-TEZ, M2-TEZ in M5-TEZ je bil podoben kot pri izhodni spojini. Povprečna (SD) razpolovna časa izločanja M1-IVA in M6-IVA sta bila 11,3 (2,12) ure oziroma 14,4 (6,14) ure.

Po peroralnem dajanju ¹⁴C-tezakaftorja se je večina odmerka (72 %) izločila v blatu (nespremenjen ali kot presnovek M2-TEZ), okrog 14 % odmerka pa so prestregli v urinu (večinoma kot presnovek M2-TEZ). Do 21 dni po odmerku so povprečno prestregli vsega skupaj 86 % odmerka. Manj kot 1 % danega odmerka se je izločilo v urinu kot nespremenjeni tezakaftor, kar kaže, da izločanje skozi ledvice ni poglavitna pot izločanja tezakaftorja pri ljudeh.

Po peroralnem dajanju ivakaftorja samega se večina ivakaftorja (87,8 %) izloči v blatu. Izločanje ivakaftorja z urinom v obliki nespremenjenega zdravila je bilo zanemarljivo.

Okvara jeter

Po 10-dnevnem dajanju večkratnih odmerkov tezakaftorja in ivakaftorja se je pri osebah z zmerno okvarjeno funkcijo jeter (razred B po Child-Pughovi lestvici, rezultat 7 do 9) AUC tezakaftorja zvečala približno za 36 % in C_{max} tezakaftorja za 10 %, AUC ivakaftorja pa se je v primerjavi z zdravimi preiskovanci s primerljivimi demografskimi podatki zvečala za 50 %. Na podlagi teh rezultatov je za bolnike z zmernimi okvarami jeter priporočljiva modificirana shema zdravila Symkevi (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Vpliva težke okvare jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, rezultat 10 do 15) na farmakokinetiko tezakaftorja in ivakaftorja niso raziskali. Velikost zvečanja izpostavljenosti pri teh bolnikih ni znana, pričakujemo pa, da bo večja kot tista, ki so jo ugotovili pri bolnikih z zmernimi okvarami jeter. Uporaba zdravila Symkevi pri bolnikih s težkimi okvarami jeter zato ni priporočljiva, razen če koristi odtehtajo tveganja (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Pri bolnikih z blagimi okvarami jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih z zmerno ali težko okvaro ledvic (očistek kreatinina \leq 30 ml/min) ali pri bolnikih z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso raziskali. V študiji farmakokinetike tezakaftorja samega pri ljudeh so se tezakaftor in njegovi presnovki minimalno izločali v urinu (v urinu so prestregli samo 13,7 % celotne radioaktivnosti, od tega je bilo 0,79 % nespremenjenega zdravila).

V študiji farmakokinetike ivakaftorja samega pri ljudeh so se ivakaftor in njegovi presnovki minimalno izločali v urinu (v urinu so prestregli samo 6,6 % celotne radioaktivnosti).

V populacijski farmakokinetični analizi so podatki 147 bolnikov, ki so v kliničnih študijah faze 2/3 jemali tezakaftor ali tezakaftor v kombinaciji z ivakaftorjem, pokazali, da blage okvare ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije, ocenjena s metodo spremembe diete pri ledvični bolezni, 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²) niso pomembno vplivale na očistek tezakaftorja. Prilagajanje odmerka pri blagih in zmernih okvarah ledvic ni priporočljivo. Pri dajanju zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem bolnikom s težkimi okvarami ledvic ali boleznijo ledvic v končnem stadiju je potrebna previdnost.

Spol

Farmakokinetični parametri tezakaftorja in ivakaftorja so pri moških in ženskah podobni.

Rasa

Zelo omejeni FK podatki kažejo na primerljivo izpostavljenost tezakaftorju pri belih (n = 652) in ne-belih (n = 8) bolnikih. Na podlagi populacijske FK analize rasa nima klinično pomembnega vpliva na FK ivakaftorja pri belih (n = 379) in ne-belih (n = 29) bolnikih.

Starejši bolniki

V klinična preskušanja zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem bolniki, starejši od 75 let, niso bili vključeni. Farmakokinetični parametri tezakaftorja v kombinaciji z ivakaftorjem pri starejših bolnikih (65 do 72 let) so primerljivi tistim pri mlajših odraslih.

Pediatrična populacija

Kot kaže preglednica 8, so farmakokinetični parametri tezakaftorja in ivakaftorja pri mladostnikih (12 do 17 let) primerljivi s tistimi pri odraslih, če učinkovini dajemo v kombinaciji. Farmakokinetike tezakaftorja/ivakaftorja pri otrocih, mlajših od 12 let, niso raziskovali.

Preglednica 8. Povprečna (SD) izpostavljenost tezakaftorju in ivakaftorju po starostnih skupinah			
Starostna skupina	Odmerek	Tezakaftor povprečje (SD) AUC_{τ,ss} (μg·h/ml)	Ivakaftor povprečje (SD) AUC_{τ,ss} (μg·h/ml)
Mladostniki	TEZ 100 mg na dan/IVA 150 mg/12 h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Odrasli	TEZ 100 mg na dan/IVA 150 mg/12 h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tezakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri brejih podganah so ugotovili prehod tezakaftorja skozi posteljico.

Ivakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Ivakaftor je bil povezan z rahlim zmanjšanjem mase semenskih mešičkov, zmanjšanjem indeksa celotne plodnosti in števila brejosti pri samicah, ki so se parile s samci, ki so prejeli zdravilo, in s pomembnim zmanjšanjem števila rumenih telesc in ugnjevitvenih mest s posledičnim zmanjšanjem povprečne velikosti legla in povprečnega števila za življenje sposobnih zarodkov na leglo pri samicah, ki so prejemale zdravilo. Raven brez ugotovljenih neželenih učinkov (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL) za rezultate plodnosti je dala raven izpostavljenosti, ki je bila petkratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot tezakaftor/ivakaftor odraslim ljudem v največjem priporočenem odmerku za ljudi (maximum recommended human dose - MRHD).

V pred- in poporodni študiji je ivakaftor zmanjšal preživetje in laktacijske indekse in povzročil zmanjšanje telesne mase mladičev. NOAEL za sposobnost preživetja in rast pri potomstvu je dala raven izpostavljenosti, ki je bila približno štirikratnik sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in

njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot tezakافتor/ivakaftor odraslim ljudem v MRHD. Pri brejih podganah in kuncih so ugotovili prehod ivakaftorja skozi posteljico.

Katarakte so ugotavljali pri juvenilnih podganah, ki so od 7. do 35. postnatalnega dne prejemale odmerke ivakaftorja, ki so bili četrtnina MHRD na podlagi sistemske izpostavljenosti ivakaftorju in njegovim presnovkom, kadar so ga dajali kot tezakافتor/ivakaftor). Tega niso opazili pri plodovih iz podganjih samic, ki so od 7. do 17. dne brejosti prejemale ivakaftor, pri podganjih mladičih, ki so bili izpostavljeni ivakaftorju s tem, da so se do 20. poporodnega dne hranili z mlekom, pri 7 dni starih podganah, niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so prejemali ivakaftor. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Tezakافتor/ivakaftor

Kombinirane študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih, v katerih so sočasno dajali tezakافتor in ivakaftor, da bi ocenili možnost aditivne in/ali sinergistične toksičnosti, niso pokazale nepričakovanih toksičnosti ali interakcij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza acetat sukcinat
natrijev lavrilsulfat (E487)
hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza (E460(i))
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete

hipromeloza (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PCTFE (poliklorotrifluoroetilen)/PVC (polivinilklorid) z aluminijasto prekrivno folijo, podloženo s papirjem.

Velikost pakiranja po 28 tablet (4 pretisni omoti s po 7 tabletami).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1306/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 31. oktober 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Velika Britanija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2)

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tezakaftorja in 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

Odpiranje
Zaprete tako, da vstavite noter spodnji zavihek.

Zdravilo Symkevi lahko začnete jemati kateri koli dan v tednu.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1306/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA STIČNIH OVOJNINAH

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tezakaftorja in 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tablete vzemite z mastno hrano.

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

Zdravilo Symkevi lahko začnete jemati kateri koli dan v tednu.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1306/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Symkevi 100 mg/150 mg tablete
tezacaftorum/ivacaftorum

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vertex

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete tezakaftor (tezacaftorum)/ivakaftor (ivacaftorum)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Symkevi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symkevi
3. Kako jemati zdravilo Symkevi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Symkevi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Symkevi in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Symkevi vsebuje dve učinkovini, tezakaftor in ivakaftor. Zdravilo pomaga celicam pljuč, da bolje delujejo pri nekaterih bolnikih s cistično fibrozo (CF). CF je podedovana bolezen, pri kateri se lahko pljuča in prebavila mašijo z gosto, lepljivo sluzjo.

Zdravilo Symkevi deluje na beljakovino, ki se imenuje regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR*), ki je pri nekaterih ljudeh s CF okvarjen (ti imajo mutacijo v genu CFTR). Ivakaftor povzroči, da beljakovina bolje deluje, tezakaftor pa zveča količino beljakovine na celični površini. Zdravilo Symkevi se običajno jemlje skupaj z drugim zdravilom, ivakaftorjem.

Zdravilo Symkevi skupaj z ivakaftorjem je namenjeno za dolgoročno zdravljenje bolnikov, starih 12 let ali več, ki imajo CF z nekaterimi genetskimi mutacijami, ki povzročijo zmanjšano količino in/ali delovanje beljakovine CFTR.

Zdravilo Symkevi skupaj z ivakaftorjem vam pomaga dihati, tako da izboljša delovanje vaših pljuč. Mogoče boste tudi opazili, da ne zbolite tako pogosto in/ali da se lažje zredite.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Symkevi

Ne jemljite zdravila Symkevi:

- če ste **alergični** na tezakaftor, ivakaftor ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Posvetujte se z zdravnikom, še preden vzamete tablete, če to velja za vas.

Opozorila in previdnostni ukrepi

- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z jetri** ali če ste jih imeli kdaj prej. Mogoče vam bo zdravnik moral prilagoditi odmerek.
- Zdravnik bo pred zdravljenjem z zdravilom Symkevi in med njim naredil nekaj **krvnih preiskav za preskus vaših jeter**, zlasti, če ste v preteklosti že imeli izvide z visokimi jetrnimi encimi. Zvišane jetrne encime v krvi so ugotavljali pri bolnikih s CF, ki so prejeli zdravilo Symkevi.
Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakšne simptome težav z jetri, ki so navedeni v poglavju 4.
- Pred zdravljenjem z zdravilom Symkevi in med njim vam **bo zdravnik mogoče naredil očne preiskave**. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki so prejeli to zdravljenje, se je pojavila zamegljenost očesne leče (katarakta) brez vpliva na vid.
- **Posvetujte se z zdravnikom, če imate težave z ledvicami** ali če ste jih imeli kdaj prej.
- **Posvetujte se z zdravnikom**, preden začnete z zdravljenjem, če ste imeli **presaditev organa**.

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravilo Symkevi se pri otrocih, mlajših od 12 let, ne sme uporabljati. Ni namreč znano, ali je zdravilo Symkevi pri otrocih, mlajših od 12 let, varno in učinkovito.

Druga zdravila in zdravilo Symkevi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katera koli druga zdravila. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Symkevi ali pa lahko zvečajo verjetnost njegovih neželenih učinkov. Še posebej povejte zdravniku, če jemljete katero od zdravil, ki so naštet v nadaljevanju. Če jemljete katero od teh zdravil, vam bo zdravnik mogoče spremenil odmerek tega zdravila:

- **protiglivična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje glivičnih okužb). Vključujejo ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol in flukonazol;
- **antibiotična zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje bakterijskih okužb). Vključujejo telitromicin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin in rifabutin;
- **antikonvulzivna zdravila** (uporabljajo se za zdravljenje epilepsije in epileptičnih napadov oziroma krčev). Vključujejo fenobarbital, karbamazepin in fenitoin;
- **zdravila rastlinskega izvora**. Vključujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*);
- **imunosupresivi** (uporabljajo se po presaditvi organov). Vključujejo ciklosporin, takrolimus, sirolimus in everolimus;
- **srčni glikozidi** (uporabljajo se za zdravljenje nekaterih bolezni srca). Vključujejo digoksin;
- **antikoagulanti** (uporabljajo se za preprečevanje krvnih strdkov). Vključujejo varfarin;
- **zdravila za sladkorno bolezen**. Vključujejo glimepirid in glipizid.

Zdravilo Symkevi skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem se izogibajte hrani in pijačam, ki vsebujejo grenivke ali grenke pomaranče, ker lahko zvečajo neželene učinke zdravila Symkevi, in sicer tako, da zvečajo količino zdravila Symkevi v vašem telesu.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

- **Nosečnost:** Jemanju tega zdravila v nosečnosti se bi bilo bolje izogniti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljša za vas in vašega otroka.
- **Dojenje:** Ni znano, ali se tezakaftor ali ivakaftor izloča v materino mleko. Zdravnik bo pretehtal prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za vas in vam pomagal, da se boste odločili, ali boste prenehali dojiti ali se boste prenehali zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem lahko povzroči omotico. Če ste omotični, ne vozite, ne kolesarite in ne upravljajte strojev, razen če nimate težav.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Symkevi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Symkevi

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek:

Zdravilo Symkevi se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

- **Zjutraj** vzemite eno rumeno tableto zdravila Symkevi. Ta ima vtisnjen napis "V100".
- **Zvečer** vzemite eno tableto ivakaftorja 150 mg.

Tableti vzemite v presledku približno 12 ur.

Tako tablete zdravila Symkevi kot tablete ivakaftorja jemljite skupaj z obrokom, ki vsebuje maščobe. obroki ali prigrizki, ki vsebujejo maščobe, so tisti, ki so pripravljene z maslom ali olji, in tisti, ki vsebujejo jajca. Druge vrste mastne hrane so:

- sir, neposneto mleko, mlečni izdelki iz neposnetega mleka, jogurt, čokolada;
- meso, mastne ribe;
- avokado, humus, izdelki iz soje (tofu);
- orehi in lešniki, mastne prehranske ploščice in pijače.

Tablete so za peroralno uporabo.

Tableto pogoltnite celo. Pred požiranjem tablet ne žvečite, zdrobite ali prelomite.

Še naprej uporabljajte vsa druga zdravila, ki jih jemljete, razen če vam zdravnik naroči, da kako od njih prenehajte jemati.

Če imate težave z jetri, bodisi zmerne ali težke, vam bo zdravnik mogoče moral zmanjšati odmerek vaših tablet, ker vam jetra ne presnavljajo zdravila tako hitro, kot je običajno.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Symkevi, kot bi smeli

Obrnite se za nasvet na svojega zdravnika ali farmacevta. Če je le mogoče, vzemite zdravilo in to navodilo s seboj. Mogoče boste opazili neželene učinke, vključno s tistimi, ki so omenjeni v nadaljevanju v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Symkevi

- Če pozabite vzeti bodisi jutranjo tableto zdravila Symkevi ali večerno tableto ivakaftorja in se tega spomnite **v šestih urah** po tistem, ko jo navadno vzamete, ali še prej, takoj vzemite pozabljeno tableto.
- Če je preteklo že **več kot 6 ur**, ne vzemite pozabljene tablete. Preprosto počakajte in vzemite naslednjo tableto ob običajnem času.
- **Ne** vzemite 2 tablet, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Symkevi

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo morate jemati zdravilo Symkevi. Pomembno je, da to zdravilo jemljete redno. Ne spreminjajte odmerka ali časa jemanja, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni znaki težav z jetri

Zvišani jetrni encimi v krvi so zelo pogosti pri bolnikih s CF. Tole so lahko znaki težav z jetri:

- bolečina ali neugodje v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna),
- porumenitev kože ali beločnic,
- izguba teka,
- navzea (občutek slabosti) ali bruhanje,
- temen urin.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakega od teh simptomov.

Neželeni učinki zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem:

Zelo pogosti neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol,
- navadni prehlad.

Pogosti neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek slabosti (navzea),
- zamašen nos (kongestija obnosnih votlin),
- omotica.

Neželeni učinki ivakaftorja:

Zelo pogosti neželeni učinki

- okužba zgornjih dihal (navadni prehlad), vključno z vnetim žrelom in kongestijo nosu,
- glavobol,
- omotica,
- bolečine v trebuhu (abdomnu),
- driska,
- zvišani jetrni encimi v krvi,
- izpuščaj,
- spremembe vrst bakterij v sluzi.

Pogosti neželeni učinki

- nahod,
- bolečina v ušesu, neugodje v ušesu,
- zvonjenje v ušesih,
- rdečina v ušesu,
- bolezen notranjega ušesa (občutek omotice ali vrtenja),
- kongestija obnosnih votlin,
- rdeče žrelo,
- zatrdlina v dojki.

Občasni neželeni učinki

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- kongestija ušesa,
- vnetje dojk,
- zvečanje dojk pri moških,
- spremembe ali bolečine v prsnih bradavicah.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni tistim, ki so jih ugotovili pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Symkevi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pakiranju poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Symkevi

- Učinkovini sta tezakaftor in ivakaftor. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg tezakaftorja in 150 mg ivakaftorja.
- Druge sestavine so:
 - jedro tablete: hipromeloza acetat sukcinat, natrijev lavrilsulfat (E487), hipromeloza (E464), mikrokristalna celuloza (E460(i)), natrijev karmelozat, premreženi (E468) in magnezijev stearat (E470b);
 - filmska obloga tablete: hipromeloza (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), smuček (E553b) in rumeni železov oksid (E172).

Glejte konec poglavja 2 za pomembne podatke o vsebini zdravila Symkevi.

Izgled zdravila Symkevi in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Symkevi 100 mg tezakaftorja/150 mg ivakaftorja so rumene ovalne tablete z vtisnjnim napisom "V100" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Zdravilo Symkevi je na voljo v naslednji velikosti pakiranja:
velikost pakiranja 28 tablet (4 pretisni omoti, v vsakem je 7 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irska

Tel: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Velika Britanija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.