

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 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete
Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 50 mg tezakaftorja (tezacaftorum) in 75 mg ivakaftorja (ivacaftorum).

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete

Bela tableta v obliki kapsule z vtisnjenim napisom "V50" na eni strani in brez napisa na drugi strani (velikost 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete

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 tabletami ivakaftorja za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo (CF), starih 6 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 smejo predpisovati 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, mladostniki in otroci, stari 6 let ali več, naj prejemajo odmerke v skladu s preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje bolnikom, starim 6 let ali več		
Starost	Zjutraj (1 tableta)	Zvečer (1 tableta)
6 do < 12 let s telesno maso < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 do < 12 let s telesno maso ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
≥ 12 let	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Bolnik mora vzeti jutranji in večerni odmerek v razmiku približno 12 ur 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, eritromicinom ali verapamilom) ali močnimi zaviralci CYP3A (npr. ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom, telitromicinom ali klaritromicinom), je treba odmerek zmanjšati v skladu s preglednico 2 (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A		
	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
6 let do < 12 let, < 30 kg	Vsako jutro dajajte izmenoma: - eno tableto tezakaftorja 50 mg/ivakaftorja 75 mg enkrat na dan prvega dne, - eno tableto ivakaftorja 75 mg naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 50 mg/ivakaftorja 75 mg dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni. Brez večernega odmerka.
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Vsako jutro dajajte izmenoma: - eno tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan prvega dne, - eno tableto ivakaftorja 150 mg naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni. Brez večernega odmerka.

Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A		
	Zmerni zaviralci CYP3A	Močni zaviralci CYP3A
12 let ali več	Vsako jutro dajajte izmenoma: - eno tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan prvega dne, - eno tableto ivakaftorja 150 mg naslednjega dne. Nadaljujte z izmeničnim dajanjem tablet vsak dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg dvakrat na teden, v razmiku približno 3 do 4 dni. Brez večernega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Varnost, učinkovitost in farmakokinetiko zdravila Symkevi 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 hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic je priporočljiva previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Za prilagoditev odmerjanja pri bolnikih z okvaro jeter glejte preglednico 3. Izkušenj z uporabo zdravila Symkevi pri bolnikih s hudo okvaro 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). Pri bolnikih z blago okvaro jeter (razred A po Child-Pughovi lestvici) prilagajanje odmerka zdravila Symkevi ni potrebno.

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter		
	Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)
6 let do < 12 let, < 30 kg	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 50 mg/ivakaftorja 75 mg enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 50 mg/ivakaftorja 75 mg enkrat na dan ali manj pogosto. Presledke med odmerki je treba prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem. Brez večernega odmerka.

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter		
	Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)	Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)
6 let do < 12 let, ≥ 30 kg	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan ali manj pogosto. Presledke med odmerki je treba prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem. Brez večernega odmerka.
12 let ali več	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan. Brez večernega odmerka.	Eno jutranjo tableto tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg enkrat na dan ali manj pogosto. Presledke med odmerki je treba prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom in prenašanjem. Brez večernega odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Symkevi pri otrocih, mlajših od 6 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavji 4.8 in 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, ker trenutno ni na voljo kliničnih podatkov, ki bi podpirali druge načine uporabe.

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 (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 ni dovoljeno predpisovati bolnikom s CF, ki so heterozigotni za mutacijo *F508del* in imajo drugo mutacijo *CFTR*, ki ni navedena v poglavju 4.1.

Zvišane aminotransferaze in poškodba jeter

Pri bolnikih s CF, z obstoječo cirozo in portalno hipertenzijo, so poročali o dekompenzaciji funkcije jeter, vključno z odpovedjo jeter, ki je privedla do presaditve in smrti, medtem ko so prejemali zdravljenje z drugimi shemami modulatorjev *CFTR*. TEZ/IVA v kombinaciji z IVA je treba uporabljati pri bolnikih z napredovalo boleznijo jeter previdno in le, če pričakujemo, da bodo koristi odtehtale tveganja. Če uporabljamo TEZ/IVA pri teh bolnikih, jih moramo po uvedbi zdravljenja skrbno spremljati (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Zvišane aminotransferaze 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. Zato so testi delovanja jeter priporočljivi za vse bolnike pred uvedbo zdravljenja, vsake 3 mesece prvo leto zdravljenja, nato pa enkrat na leto. Pri bolnikih z zvišanjem aminotransferaz v anamnezi pride v poštev pogostnejše spremljanje testov delovanja jeter. V primeru pomembnih zvišanj aminotransferaz (npr. bolniki z ALT ali AST, > 5-krat višje od zgornje meje normalnih vrednosti (ULN), ali ALT ali AST, > 3-krat višje 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 aminotransferaz izzvenijo, je treba pretehtati koristi in tveganja ponovnega začetka zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Okvara jeter

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic 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 z drugimi zdravili

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 preglednici 2 in 3 v poglavju 4.2).

Pediatrična populacija

Katarakte

Pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih s shemami, ki vsebujejo ivakaftor, so poročali o primerih neprirojenih motnjav 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 začnejo zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, priporočajo izhodiščne in kontrolne oftalmološke preiskave (glejte poglavje 5.3).

Vsebnost natrija

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 3 v poglavju 4.2).

Primeri močnih zaviralcev CYP3A vključujejo ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, 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 3 v poglavju 4.2).

Primeri zmernih zaviralcev CYP3A vključujejo flukonazol, eritromicin in verapamil.

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 (glejte poglavje 4.2).

Potencial tezakaftorja/ivakaftorja za medsebojno delovanje s prenašalci

Študije *in vitro* so pokazale, da je tezakaftor substrat prenašalca privzema OATP1B1 (polipeptid, ki prenaša organske anione 1B1), in prenašalca iztoka P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti proti raku dojke (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP). Tezakaftor ni substrat 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 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.

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) midazolomom, 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.

Substrati OATP1B1

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem so proučevali s pitavastatinom, ki je substrat OATP1B1, in ugotovili, da nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost pitavastatinu (1,24-krat zvečana izpostavljenost na podlagi AUC). Pri sočasnem dajanju z zdravilom Symkevi prilagajanje odmerkov substratov OATP1B1 ni potrebno.

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 podganjih samic v obdobju laktacije (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/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 kliničnih študijah 3. faze sta bila glavobol (14 % proti 11 % pri placebo) in nazofaringitis (12 % proti 10 % pri placebo).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke, ki so jih ugotovili pri zdravilu Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in pri monoterapiji z ivakaftorjem v kliničnih študijah. 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 4: Neželeni učinki		
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
	navzea*	pogosti
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje aminotferaz	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

*Neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah z IVA/TEZ v kombinaciji z ivakaftorjem.

Podatki o varnosti 1042 odraslih in 130 otrok, starih od 6 do manj kot 12 let, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem dodatnih 96 tednov v dveh dolgoročnih obnovitvenih študijah varnosti in učinkovitosti (661-110 oziroma 661-116 del A), so se skladali s podatki o varnosti iz študij 3. faze, kontroliranih s placebom.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zvišanje aminotferaz

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

Pediatrična populacija

Varnost zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem so ocenili pri 124 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let. Odmerkov tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg in ivakaftorja 150 mg v kliničnih preskušanjih pri otrocih, starih od 6 do manj kot 12 let, ki so tehtali od 30 do < 40 kg, niso raziskovali.

Varnostna profila otrok in mladostnikov se na splošno ujemata, ujemata se tudi s profilom odraslih bolnikov.

V 24-tedenski odprti študiji 3. faze pri bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (študija 661-113 del B, n = 70), je bila pogostnost najvišjih aminotferaz (ALT ali AST) > 8, > 5 oziroma > 3 x ULN

1,4 %, 4,3 % oziroma 10,0 %. Noben bolnik, zdravljen z zdravilom Symkevi, ni imel zvišanja aminotransferaz > 3 x ULN skupaj z zvišanim celotnim bilirubinom > 2 x ULN ali trajno prekinil zdravljenja z zdravilom Symkevi zaradi zvišanih aminotransferaz. En bolnik je prekinil zdravljenje zaradi zvišanih aminotransferaz in pozneje uspešno spet začel zdravljenje z zdravilom Symkevi (glejte poglavje 4.4 za ukrepanje v primeru zvišanih aminotransferaz).

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 migetalk *in vitro* v celicah človeškega bronhialnega epitelijskega (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 661-106 (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 konca 24. tedna -10,1 mmol/l (95 % IZ: -11,4; -8,8; nominalna vrednost $P < 0,0001^*$).

V študiji 661-108 (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 konca 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.

V študiji 661-115 (bolniki, stari 6 do manj kot 12 let, ki so bili homozigotni ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR) je bila med zdravljenjem povprečna absolutna sprememba kloridov v znoju od izhodišča do konca 8. tedna -12,3 mmol/l (95 % IZ: -15,3; -9,3; nominalna $P < 0,0001$). V analizah podskupin je bila povprečna absolutna sprememba -12,9 mmol/l (95 % IZ: -16,0; -9,9) pri bolnikih z F/F, pri bolnikih z F/RF pa je bila povprečna absolutna sprememba -10,9 mmol/l (95 % IZ: -20,8; -0,9).

*Nominalna vrednost p na podlagi hierarhičnega postopka testiranja.

V študiji 661-116 del A so bolniki (stari 6 let ali več) prešli iz študij 661-113 del B in 661-115. Spremembe, ugotovljene v kloridih v znoju v študijah 661-113 del B in 661-115, so trajale vseh 96 tednov zdravljenja z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem. V 96. tednu je bila absolutna sprememba kloridov v znoju po metodi najmanjših kvadratov od predhodnega izhodišča pri bolnikih iz študije 661-113 del B -16,2 mmol/l (95 % IZ: -21,9; -10,5), pri bolnikih iz študije 661-115 pa -13,8 mmol/l (95 % IZ: -17,7; -9,9).

Vrednotenje EKG

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

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Symkevi v kombinaciji s 150 mg tabletami ivakaftorja pri odraslih in mladostniških bolnikih s CF so dokazali v dveh dvojno slepih kontroliranih študijah 3. faze (študija 661-106 in študija 661-108) in eni odprti podaljšani študiji 3. faze (študija 661-110).

Študija 661-106 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 661-108 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 661-106 in 661-108 so v času študij nadaljevali s svojimi standardnimi zdravljenji CF (npr. bronhodilatatorji, inhalacija antibiotikov, dornaza alfa in hipertonične solne raztopine) in so bili primerni za prehod v 96-tedensko odprto podaljšano študijo (študija 661-110). 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 delovanja 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 661-106

V študiji 661-106 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 konca 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 analiza (študija 661-106)			
Analiza	Statistika	Placebo N=256	Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakatorjem 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 konca 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 konca 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 pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna	število oseb z dogodki (n/N) število dogodkov (ocenjena pogostnost dogodkov na leto [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	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)
Absolutna sprememba ITM od izhodišča do konca 24. tedna (kg/m ²)**	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)
	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost <i>P</i>	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127#	

Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 661-106)			
Analiza	Statistika	Placebo N=256	Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=248
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 konca 24. tedna (točke)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	5,1 (3,2; 7,0) nominalna $P < 0,0001^{\pm}$	
<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 P statistično nesignifikantna.</p> <p>±Nominalna vrednost p na podlagi hierarhičnega postopka testiranja.</p>			

Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem je bilo povezano z manjšo pogostnostjo dogodkov hudih pljučnih eksacerbacij, pri katerih je bil potreben sprejem v bolnišnico ali intravensko antibiotično zdravljenje (0,29), na leto v primerjavi s placebom (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 placebom (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 661-108

Od 244 bolnikov, vključenih v študijo 661-108, 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 661-108 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, zdravljenimi 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 analiza (študija 661-108)					
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)	
	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)	
	Absolutna sprememba ppFEV ₁ od izhodišča študije do povprečja 4. tedna in 8. tedna (odstotne točke)**	razlika zaradi zdravljenja proti placebo povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) P < 0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) P < 0,0001*
	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)	
	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)	
	Absolutna sprememba od izhodišča do povprečja 4. tedna in 8. tedna (točke)**	razlika zaradi zdravljenja proti placebo povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) P < 0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) P < 0,0001*
	razlika zaradi zdravljenja proti IVA povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)	
<p>ppFEV₁: 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.</p> <p>**Linearni model mešanih učinkov za ponovljene ukrepe, pri čemer so zdravljenje, čas in izhodiščni ppFEV₁ študije nespremenljivi učinki in preiskovanec naključen učinek.</p> <p>*Kaže, da je bila statistična signifikanca potrjena s hierarhičnim postopkom testiranja.</p>					

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

V študijo 661-106 in študijo 661-108 so vključili vsega skupaj 39 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem s ppFEV₁ < 40. V študiji 661-106 je 23 bolnikov s ppFEV₁

< 40 v izhodišču prejelo 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 konca 24. tedna v tej podskupini je bila 3,5 odstotne točke (95 % IZ: 1,0; 6,1). V študiji 661-108 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).

Študija 661-110

Študija 661-110 je bila odprta multicentrična obnovitvena 96-tedenska študija 3. faze za ocenjevanje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih iz študij 661-106 (n = 462) in 661-108 (n = 227). Učinkovitost je bila v študiji 661-110 sekundaren cilj in opazovani dogodki glede učinkovitosti niso bili popravljeni za večkratnost.

Bolniki, ki so tako v študiji 661-106 kot v študiji 661-108 prejeli placebo, so pokazali izboljšanje ppFEV₁, ko so jih zdravili z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 661-110, že 15. dne študije 3 [študija 661-106: sprememba znotraj skupine=2,1 (95 % IZ: 0,8; 3,3) odstotne točke; študija 661-108: sprememba znotraj skupine=4,1 (95 % IZ: 2,2; 6,0) odstotne točke]. Bolniki, ki so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v izhodnih študijah in nadaljevali z zdravljenjem, so v podaljšani študiji pokazali rahlo oslabitev ppFEV₁, vendar je bil celotni učinek zdravljenja do konca 120. tedna oziroma do konca 104. tedna (v študiji 661-106 oziroma študiji 661-108) še vedno pozitiven.

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 preskušanjih vključeni skupaj z odraslimi.

Mladostniški bolniki s CF, ki so bili homozigotni za mutacijo F508del v genu CFTR (študija 661-106)

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV₁ od izhodišča je bila v študiji 661-106 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 661-106 in nadaljevali z zdravljenjem, so pokazali dolgotrajno izboljšanje ppFEV₁ do konca 96. tedna v študiji 661-110 [sprememba znotraj skupine=1,5 (1,6) odstotne točke]. Bolniki, ki so predhodno prejeli placebo in prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 661-110, so pokazali zvečanje za 0,9 (1,7) 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 661-106. V študiji 661-110 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 0,12 (0,07) kg/m².

Mladostniški bolniki s CF, ki so bili heterozigotni za mutacijo F508del in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR (študija 661-108)

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV₁ od izhodišča je bila v študiji 661-108 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 661-108 prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in nadaljevali z zdravljenjem, so pokazali trajno izboljšanje ppFEV₁ do konca 96. tedna v študiji 661-110 [sprememba znotraj skupine=16,9 (4,0) odstotne točke]. Bolniki, ki so predhodno prejeli ivakaftor ali placebo, v študiji 661-110 pa so prejeli zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, so pokazali zvečanje za 4,1 (4,5) odstotne točke oziroma 6,0 (3,5) odstotne točke.

Povprečna absolutna sprememba (SE) z-vrednosti ITM od izhodišča v študiji 661-108 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 661-110 se je sprememba z-vrednosti ITM ohranila v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem (0,29 (0,22) kg/m², v skupini z ivakaftorjem 0,23 (0,27) kg/m² in v skupini s placebo 0,23 (0,19) kg/m²).

Pediatrični bolniki, stari 6 do < 12 let

Študija 661-115

Študija 661-115 je bila 8-tedenska dvojno slepa študija 3. faze pri 67 bolnikih, starih od 6 do manj kot 12 let (povprečna starost 8,6 let), ki so bili randomizirani v razmerju 4:1 bodisi na zdravilo Symkevi bodisi na eno od slepih skupin. Skupina z zdravilom Symkevi je vključevala bolnike, ki so bili homozigotni za mutacijo *F508del* (F/F) (n = 42) ali heterozigotni za mutacijo *F508del* in drugo mutacijo, povezano z rezidualno aktivnostjo CFTR (F/RF) (n = 12). Slepi skupini sta prejeli placebo, če so bili bolniki homozigotni F/F (n = 10), ali ivakaftor, če so bili heterozigotni F/RF (n = 3). Štiriinpetdeset bolnikov je prejelo bodisi tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg in ivakaftor 75 mg (bolniki, ki so v izhodišču tehtali < 40 kg) ali tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg in ivakaftor 150 mg (bolniki, ki so v izhodišču tehtali ≥ 40 kg), v razmiku 12 ur. Bolniki, ki so prejeli tezakaftor/ivakaftor, so imeli ob presejanju ppFEV₁ ≥ 70% [povprečni izhodiščni ppFEV₁ 86,5 % (razpon: 57,9; 124,1 %)], izhodiščni LCI_{2.5} 9,56 (razpon: 6,95; 15,52) in telesno maso ≥ 15 kg. Bolniki z nenormalnim delovanjem jeter ali ledvic so bili izključeni iz študije. Nenormalna okvara jeter je bila opredeljena kot katerikoli dve ali več od ≥ 3 x ULN AST, ALT, GGT, ALP; ≥ 2 x ULN celotnega bilirubina; ali ≥ 5 x ULN ALT ali AST. Nenormalno delovanje ledvic je bilo opredeljeno kot GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², izračunana s Counahan-Barrattovo enačbo.

V študiji 661-115 je zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem povzročilo statistično značilno zmanjšanje LCI_{2.5} znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna. Zmanjšanje LCI_{2.5} so ugotovili v 2. tednu in je trajalo do konca 8. tedna. Glejte preglednico 7 za povzetek primarnega in ključnih sekundarnih ciljev študije. Parametri rasti, ki so bili raziskovalni opazovani dogodki, so v 8 tednih zdravljenja z zdravilom Symkevi ostali stabilni.

Preglednica 7: Učinek zdravila Symkevi na parametre učinkovitosti (študija 661-115)		
Parameter	Povprečje v izhodišču (SD) N = 54	Absolutna sprememba do konca 8. tedna* povprečje (95 % IZ) N = 54
Primarni cilj študije		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P < 0,0001
Sekundarni in drugi ključni cilji študije		
Rezultati respiracijske domene CFQ-R (točke)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standardna deviacija; IZ: interval zaupanja; CFQ-R: vprašalnik o cistični fibrozi-revidiran; FEV ₁ : forsirani ekspiracijski volumen v 1 sekundi		
* sprememba znotraj skupine		

V analizah podskupin bolnikov z F/F in F/RF je bila povprečna absolutna sprememba LCI_{2.5} znotraj skupine -0,39 (95 % IZ: -0,67; -0,10) oziroma -0,92 (95 % IZ: -1,65; -0,20). Povprečna sprememba rezultatov respiracijske domene CFQ-R znotraj skupine pri bolnikih z F/F in F/RF je bila 1,4 točke (95 % IZ: -1,9; 4,7) oziroma 5,6 točke (95 % IZ: -2,8; 13,9).

Odmerka tezakaftorja 100 mg/ivakaftorja 150 mg in ivakaftorja 150 mg v kliničnih preskušanjih pri otrocih, starih od 6 do manj kot 12 let, s telesno maso od 30 do < 40 kg, niso raziskovali.

Študija 661-116 del A

Študija 661-116 del A je bila odprta multicentrična nadaljevalna 96-tedenska študija 3. faze za ovrednotenje varnosti in učinkovitosti dolgoročnega zdravljenja z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih, starih 6 let ali več. Bolniki v študiji 661-116 del A so prešli iz študij 661-113 del B (n = 64) in 661-115 (n = 66). Študija 661-113 je bila odprta študija 3. faze za ovrednotenje varnosti in učinkovitosti zdravila Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih, starih 6 do manj kot 12 let. Ocenjene vrednosti povprečij z metodo najmanjših kvadratov za bolnike, ki so prešli iz študije 661-115, so bile izračunane na bolnikih, ki so bili v izhodni študiji randomizirani v skupino tezakaftor/ivakaftor (n = 53). Za študijo del A je bila učinkovitost sekundarni cilj.

Spremembe, ki so jih ugotovili med predhodnimi študijami, so trajale vseh 96 tednov zdravljenja z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem:

V 96. tednu je bila absolutna sprememba povprečja po metodi najmanjših kvadratov od predhodnega izhodišča v LC1_{2,5} za bolnike iz študije 661-115 -0,95 (95 % IZ: -1,38; -0,52).

Absolutna sprememba povprečja po metodi najmanjših kvadratov od predhodnega izhodišča v CFQ-R RD za bolnike iz študije 661-113 del B je bila 6,0 točk (95 % IZ: 1,1; 10,8), za bolnike iz študije 661-115 pa 6,4 točke (95 % IZ: 3,5; 9,3).

Absolutna sprememba povprečja po metodi najmanjših kvadratov od predhodnega izhodišča v z-vrednosti ITM za bolnike iz študije 661-113 del B je bila -0,07 (SD: 0,61), za bolnike iz študije 661-115 pa 0,05 (SD: 0,52).

Otroci, stari manj kot 6 let

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem za eno ali več podskupin pediatrične populacije s cistično fibrozo. 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 8.

Preglednica 8: Povprečni (SD) farmakokinetični parametri tezakaftorja in ivakaftorja v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s CF				
	Zdravilo	C_{max} (µg/ml)	t_½ (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 (\pm SD) navideznega volumna porazdelitve tezakaftorja in ivakaftorja 271 (157) l oziroma 206 (82,9) l. Niti tezakaftor niti ivakaftor se prednostno ne porazdeljujeta 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 14 C-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 heterozigotnega genotipa CYP3A4*22 na izpostavljenost tezakaftorju in ivakaftorju se sklada z učinkom sočasnega dajanja šibkega zaviralca CYP3A4, ki ni klinično pomemben. Prilagajanje odmerka tezakaftorja in ivakaftorja se ne šteje kot potrebno. Za bolnike s homozigotnim genotipom CYP3A4*22 podatki niso na voljo.

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 14 C-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 okvarjenim delovanjem 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 zmerno okvaro jeter priporočljiva modificirana shema zdravila Symkevi (glejte preglednico 2 v poglavju 4.2).

Vpliva hude 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 zmerno okvaro jeter. Uporaba zdravila Symkevi pri bolnikih s hudo okvaro 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

Tezakaftorja samega ali v kombinaciji z ivakaftorjem pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) ali pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic 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 665 bolnikov, ki so v kliničnih študijah faze 2/3 jemali tezakaftor ali tezakaftor v kombinaciji z ivakaftorjem, pokazali, da blage okvare ledvic [$n = 147$; ocenjena hitrost glomerulne filtracije (estimated glomerular filtration rate – eGFR), ocenjena z metodo spremembe diete pri ledvični bolezni, 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²] in zmerne okvare ledvic ($n = 7$; eGFR 30 do < 60 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 hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic 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

Farmakokinetični parametri tezakaftorja in ivakaftorja so prikazani v preglednici 9. Farmakokinetike tezakaftorja/ivakaftorja pri otrocih, mlajših od 6 let, niso raziskovali.

Preglednica 9. Povprečna (SD) izpostavljenost tezakaftorju in ivakaftorju po starostnih skupinah				
Starostna skupina	Odmerek	Tezakaftor povprečje (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)	Ivakaftor povprečje (SD) AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)	M1-TEZ povprečje (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)
6 do < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg na dan/ IVA 75 mg/12 h	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 do < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg na dan/ IVA 150 mg/12 h	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Mladostniki	TEZ 100 mg na dan/ IVA 150 mg/12 h	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Odrasli	TEZ 100 mg na dan/ IVA 150 mg/12 h	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*Izpostavljenosti v razponu telesne mase ≥ 30 kg do < 40 kg so napovedi, izpeljane iz populacijskega FK modela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Tezakaftor

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj 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 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 teles in ugnездitvenih 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 tezakaftor/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 tezakaftor/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 tednov starih podganah, niti pri 3,5 do 5 mesecev starih psih, ki so prejeli ivakaftor. Možen pomen teh ugotovitev za ljudi ni znan.

Tezakaftor/ivakaftor

Kombinirane študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pri podganah in psih, v katerih so sočasno dajali tezakaftor 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 2910 (E464)
mikrokristalna celuloza (E460(i))
premreženi natrijev karmelozat (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga tablete (Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete)

hipromeloza 2910 (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)

Filmska obloga tablete (Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete)

hipromeloza 2910 (E464)
hidroksipropilceluloza (E463)
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Symkevi 100 mg/150 mg filmsko obložene tablete

4 leta

Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete

3 leta

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 kartice s pretisnim omotom po 7 tablet).

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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irska

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

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

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. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) 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. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, 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 PSUR 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 PSUR 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 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(I) 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
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 BRILLOVI PISAVI

Symkevi 100/150

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

KARTICA S PRETISNIM OMOTOM

1. IME ZDRAVILA

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

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 100 mg tezakaftorja in 150 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
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

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg tezakaftorja in 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irska

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

EU/1/18/1306/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Symkevi 50/75

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

KARTICA S PRETISNIM OMOTOM

1. IME ZDRAVILA

Symkevi 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete
tezacaftorum/ivacaftorum

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 50 mg tezakaftorja in 75 mg ivakaftorja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

7 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665
Irska

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

EU/1/18/1306/002

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 50 mg/75 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 50 mg/75 mg filmsko obložene tablete 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 dedna 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 6 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, da bo preveril delovanje 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.
- Pri bolnikih s hudo boleznijo jeter, ki so prejeli druge sheme modulatorjev *CFTR*, so opazili okvaro jeter in poslabšanje delovanja jeter. Poslabšanje delovanja jeter je lahko resno, lahko je zaradi njega potrebna presaditev.

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 preiskave oči**. 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 6 let

Zdravilo Symkevi se pri otrocih, mlajših od 6 let, ne sme uporabljati. Ni namreč znano, ali je zdravilo Symkevi pri otrocih, mlajših od 6 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 katero koli drugo zdravilo. 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 naštetja 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;
- **zdravila proti epilepsiji** (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, 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 je bolje izogniti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, kaj je najboljšo 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 dojit ali se boste prenehali zdraviti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Symkevi vsebuje natrij

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.

Za različne starostne skupine so na voljo različne jakosti zdravila Symkevi. Preverite, ali so vam dali pravi odmerek (v nadaljevanju).

Zdravilo Symkevi se običajno jemlje skupaj z ivakaftorjem.

Starost	Zjutraj (1 tableta)	Zvečer (1 tableta)
6 do < 12 let, telesna masa < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 do < 12 let, telesna masa ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
12 let ali več	tezakaftor 100 mg/ ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Tableti vzemite v razmiku 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, prehranske ploščice z vsebnostjo maščob in pijače, ki vsebujejo maščobe.

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 hude, 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 **6 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 siljenja na bruhanje) ali bruhanje,
- temen urin.

Nemudoma povejte zdravniku, če imate kakega od teh simptomov.

Neželeni učinki zdravila Symkevi:

Zelo pogosti

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

- glavobol,
- navadni prehlad.

Pogosti

(lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek siljenja na bruhanje (navzea),
- zamašen nos (kongestija obnosnih votlin),
- omotica.

Neželeni učinki ivakaftorja:

Zelo pogosti

- 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

- 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

(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.

Symkevi 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg tezakaftorja in 75 mg ivakaftorja.

Druge sestavine so:

- jedro tablete: hipromeloza acetat sukcinat, natrijev lavrilsulfat (E487), hipromeloza 2910 (E464), mikrokristalna celuloza (E460(i)), premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E470b);
- filmska obloga tablete: hipromeloza 2910 (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171) in smukec (E553b).

Symkevi 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor filmsko obložene tablete

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)), premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E470b);
- filmska obloga tablete: hipromeloza 2910 (E464), hidroksipropilceluloza (E463), titanov dioksid (E171), smukec (E553b) in rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Symkevi in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Symkevi 50 mg/75 mg so bele ovalne tablete z vtisnjenim napisom "V50" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

Filmsko obložene tablete Symkevi 100 mg/150 mg so rumene ovalne tablete z vtisnjenim 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 kartice s pretisnim omotom, v vsaki je 7 tablet).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
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.

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za tezakaftor / ivakaftor je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Pojavila so se zelo resna poročila o odpovedi in presaditvi jeter in smrti zaradi jeter pri bolnikih s CF in napredovalo boleznijo jeter, tačas kot so prejeli modulatorje CFTR ELX/TEZ/IVA (v kombinaciji z IVA) in LUM/IVA. Spričo zelo resne narave teh dogodkov kljub pomanjkanju specifičnih podatkov za TEZ/IVA menijo, naj se ta informacija zrcali v informacijah o zdravilu Symkevi, da se bo okrepi zavedanje o možnosti poslabšanja delovanja jeter, da bodo lahko bolnike spremljali in pravočasno ukrepali, da bi kar najbolj zmanjšali tveganje resnih izidov.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za tezakaftor / ivakaftor odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) tezakaftor / ivakaftor, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.