

**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.

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

<b>Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A</b>		
	<b>Zmerni zaviralci CYP3A</b>	<b>Močni zaviralci CYP3A</b>
6 let do < 12 let, < 30 kg	Vsako jutro dajajte izmenoma: - eno tableto tezakaftorja 50 mg/ivakaftorja 75 mg 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.

<b>Preglednica 2: Priporočila za odmerjanje pri sočasni uporabi z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP3A</b>		
	<b>Zmerni zaviralci CYP3A</b>	<b>Močni zaviralci CYP3A</b>
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.

<b>Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter</b>		
	<b>Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)</b>	<b>Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)</b>
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.

<b>Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za uporabo pri bolnikih z okvaro jeter</b>		
	<b>Zmerna (razred B po Child-Pughovi lestvici)</b>	<b>Huda (razred C po Child-Pughovi lestvici)</b>
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.

#### Vpliv na teste delovanja jeter

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 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 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 začenjajo 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) 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.

### *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).

<b>Preglednica 4: Neželjeni učinki</b>		
<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Neželjeni učinki</b>	<b>Pogostnost</b>
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 aminotransferaz	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	zelo pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	zatrldina v dojki	pogosti
	vnetje dojke, ginekomastija, bolezen prsnih bradavic, boleče prsne bradavice	občasni
Preiskave	bakterije v izmečku	zelo pogosti

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

Podatki o varnosti 1042 bolnikov, starih 12 let ali več, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem dodatnih 96 tednov v dolgoročni obnovitveni študiji varnosti in učinkovitosti (študija 3), so se skladali s podatki o varnosti iz študij 3. faze, kontroliranih s placebom.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Zvišanje aminotransferaz*

Med študijami 3. faze, kontroliranimi s placebom (do 24 tednov), je bila pogostnost najvišjih aminotransferaz (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 aminotransferaz trajno prenehali z zdravljenjem. Nobeden od bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symkevi, ni imel zvišanja aminotransferaz > 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 5, n = 70), je bila pogostnost najvišjih aminotransferaz (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 FEV<sub>1</sub> (ppFEV<sub>1</sub>).

#### 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 popravljalca (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 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 konca 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 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 4 (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.

### *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 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. Celotna 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 - ppFEV<sub>1</sub>) ob presejanju med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> med 40 in 90 %. Povprečni ppFEV<sub>1</sub> 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 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 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 delovanja jeter (ALT, AST, AP, GGT  $\geq 3 \times$  ULN ali celotni bilirubin  $\geq 2 \times$  ULN) ali AST ali ALT  $\geq 5 \times$  ULN, so izključili iz obeh študij.

## Študija 1

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

<b>Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 1)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=248</b>
<b>Primarna</b>			
ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> od izhodišča do konca 24. tedna (odstotne točke)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost $P$	4,0 (3,1; 4,8)  $P < 0,0001^*$
<b>Ključne sekundarne</b>			
ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> od izhodišča do konca 24. tedna)**	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost $P$	6,8 (5,3; 8,3)  $P < 0,0001^*$
Pljučne eksacerbacije	število oseb z dogodki (n/N)	88/256	62/248
	število dogodkov (ocenjena pogostnost dogodkov na leto <sup>†</sup> )	122 (0,99)	78 (0,64)
	Število pljučnih eksacerbacij od izhodišča do konca 24. tedna	razmerje pogostnosti (rate ratio – RR) (95 % IZ) vrednost $P$	0,65 (0,48; 0,88)  $P=0,0054^*$
ITM Izhodiščna vrednost	n/N povprečje (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)

<b>Preglednica 5: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 1)</b>			
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=256</b>	<b>Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=248</b>
Absolutna sprememba ITM od izhodišča do konca 24. tedna (kg/m <sup>2</sup> )**	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 P	0,06 (-0,08; 0,19)  P = 0,4127 <sup>#</sup>	
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)
	razlika zaradi zdravljenja povprečje najmanjših kvadratov (95 % IZ) vrednost P	5,1 (3,2; 7,0)  nominalna P < 0,0001 <sup>±</sup>	
<p>ppFEV<sub>1</sub>: 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 (&lt; 18, &gt; = 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/m<sup>2</sup>, placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Razlika zaradi zdravljenja, ki je bila 0,06 kg/m<sup>2</sup> 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 zdravlilu Symkevi in 35,7 % pri placebo.

## 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 ppFEV<sub>1</sub> (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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> so ugotovili pri prvem ocenjevanju 15. dne in je trajalo ves čas 8-tedenskega obdobja zdravljenja. Izboljšanje ppFEV<sub>1</sub> 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.

<b>Preglednica 6: Analize primarne in ključnih sekundarnih učinkovitosti, celotna analiza (študija 2)</b>					
<b>Analiza</b>	<b>Statistika</b>	<b>Placebo N=161</b>	<b>Ivakaftor N=156</b>	<b>Zdravilo Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem N=161</b>	
ppFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 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)	
ppFEV <sub>1</sub> : 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 <sub>1</sub> študije nespremenljivi učinki in preiskovanec naključen učinek. *Kaže, da je bila statistična signifikanca potrjena s hierarhičnim postopkom testiranja.					

Analiza podskupine bolnikov s hudo disfunkcijo pljuč (ppFEV<sub>1</sub> < 40)

V študijo 1 in študijo 2 so vključili vsega skupaj 39 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem s ppFEV<sub>1</sub> < 40. V študiji 1 je 23 bolnikov s ppFEV<sub>1</sub> < 40 v izhodišču prejemalo zdravilo Symkevi, 24 bolnikov pa placebo. Povprečna razlika med bolniki, zdravljenimi z zdravilom Symkevi, in bolniki, ki so prejemali placebo, v absolutni spremembi ppFEV<sub>1</sub> do konca 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 ppFEV<sub>1</sub> < 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 ppFEV<sub>1</sub> 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 3*

Študija 3 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 1 (n = 462) in 2 (n = 227). Učinkovitost je bila v študiji 3 sekundaren cilj in opazovani dogodki glede učinkovitosti niso bili popravljeni za večkratnost.

Bolniki, ki so tako v študiji 1 kot v študiji 2 prejeli placebo, so pokazali izboljšanje ppFEV<sub>1</sub>, ko so jih zdravili z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem v študiji 3, že 15. dne študije 3 [študija 1: sprememba znotraj skupine=2,1 (95 % IZ: 0,8; 3,3) odstotne točke; študija 2: 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 ppFEV<sub>1</sub>, vendar je bil celotni učinek zdravljenja do konca 120. tedna oziroma do konca 104. tedna (v študiji 1 oziroma študiji 2) 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

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> do konca 96. tedna v študiji 3 [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 3, 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/m<sup>2</sup> v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem in 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> 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 0,12 (0,07) kg/m<sup>2</sup>.

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

Povprečna absolutna sprememba (SE) ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> do konca 96. tedna v študiji 3 [sprememba znotraj skupine=16,9 (4,0) odstotne točke]. Bolniki, ki so predhodno prejeli ivakaftor ali placebo, v študiji 3 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 2 je bila 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem, 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> v skupini z ivakaftorjem in 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> v skupini s placebo. V študiji 3 se je sprememba z-vrednosti ITM ohranila v skupini z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem (0,29 (0,22) kg/m<sup>2</sup>, v skupini z ivakaftorjem 0,23 (0,27) kg/m<sup>2</sup> in v skupini s placebom 0,23 (0,19) kg/m<sup>2</sup>).

*Pediatrični bolniki, stari 6 do < 12 let*

#### Študija 4

Študija 4 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 prejemale placebo, če so bili bolniki homozigotni F/F (n = 10), ali ivakaftor, če so bili heterozigotni F/RF (n = 3). Štiriinpetdeset bolnikov je prejemale 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 prejemale tezakaftor/ivakaftor, so imeli ob presejanju ppFEV<sub>1</sub> ≥ 70% [povprečni izhodiščni ppFEV<sub>1</sub> 86,5 % (razpon: 57,9; 124,1 %)], izhodiščni LCI<sub>2,5</sub> 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 m<sup>2</sup>, izračunana s Counahan-Barrattovo enačbo.

V študiji 4 je zdravljenje z zdravilom Symkevi v kombinaciji z ivakaftorjem povzročilo statistično značilno zmanjšanje LCI<sub>2,5</sub> znotraj skupine od izhodišča do konca 8. tedna. Zmanjšanje LCI<sub>2,5</sub> 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.

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

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.

	Zdravilo	C <sub>max</sub> (µg/ml)	t <sub>½</sub> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> ali AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)*
<b>Tezakaftor 100 mg enkrat na dan/ivakaftor 150 mg vsakih 12 ur</b>	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<sub>0-24h</sub> za tezakaftor in AUC<sub>0-12h</sub> za ivakaftor

### Absorpcija

Po enkratnem odmerku pri zdravih osebah po obroku hrane se je tezakaftor absorbiral z medianim (razpon) časom do najvišje koncentracije (t<sub>max</sub>) približno 4 ure (2 do 6 ur). Mediani (razpon) t<sub>max</sub> 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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  $\leq$  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 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,  $60 \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) 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.

Starostna skupina	Odmerek	Tezakaftor povprečje (SD) AUC <sub>0-24h</sub> (mcg·h/ml)	Ivakaftor povprečje (SD) AUC <sub>0-12h</sub> (mcg·h/ml)	M1-TEZ povprečje (SD) AUC <sub>0-24h</sub> (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  $\geq 30 \text{ kg}$  do  $< 40 \text{ kg}$  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 telesc 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 prejemale 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 zavrzite 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  
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 Ltd  
20 Seagoe Industrial Estate  
Portadown  
Craigavon  
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  
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 100/150

**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  
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**

**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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
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 tezaftor, 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.

**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 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;
- **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;
- **antikoagulant** (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 dojeti 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 vtisnjnim napisom "V50" na eni strani in brez napisa na drugi strani.

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

#### **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

#### **Proizvajalec**

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.