

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 50 mg tesakaftoori ja 75 mg ivakaftoori.

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „V50“ ja teine külg on märgistamata (mõõtmed 12,7 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kollane kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „V100“ ja teine külg on märgistamata (mõõtmed 15,9 mm x 8,5 mm)

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Symkevi koos ivakaftoori tablettidega on näidustatud tsüstilise fibroosi kombinatsioonraviks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kes on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (*CFTR*) geeni mutatsiooni *F508del* suhtes homosügootsed või mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on selle geeni üks järgmistest mutatsioonidest: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ja *3849+10kbC→T*.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Symkevit võib määrata ainult tsüstilise fibroosi ravis kogenud arst. Kui patsiendi genotüüp ei ole teada, tuleb enne ravi alustamist kasutada täpset ja valideeritud genotüübi määramise meetodit näidustatud mutatsiooni olemasolu kinnitamiseks genotüübi testiga.

Annustamine

Täiskasvanute, noorukite ning 6-aastaste ja vanemate laste annused tuleb määrata vastavalt tabelile 1.

Tabel 1. Annustamissoovitused 6-aastastele ja vanematele patsientidele		
Vanus/kehakaal	Hommikul (1 tablett)	Õhtul (1 tablett)
6 kuni < 12 aastat kehakaaluga < 30 kg	tesakaftoor 50 mg/ivakaftoor 75 mg	ivakaftoor 75 mg
6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 30 kg	tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg	ivakaftoor 150 mg
≥ 12 aastat	tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg	ivakaftoor 150 mg

Hommikune ja õhtune tablett võetakse ligikaudu 12-tunniste vahedega koos rasva sisaldava toiduga (vt „Manustamisviis“).

Vahelejäänud annus

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud 6 tundi või vähem, peab patsient võtma vahelejäänud annuse niipea kui võimalik ja jätkama algse ajakavaga.

Kui vahelejäänud hommikusest või õhtusest annusest on möödunud rohkem kui 6 tundi, ei tohi patsient vahelejäänud annust võtta. Järgmise ettenähtud annuse võib võtta tavalisel ajal.

Kumbagi tabletti ei tohi võtta korraga mitu annust.

CYP3A inhibiitorite samaaegne kasutamine

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate ja tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi ja ivakaftoori annust kohandada.

Samaaegsel kasutamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega (nt flukonasool, erütromütsiin, verapamiil) või tugevate CYP3A inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin) tuleb annust vähendada tabeli 2 järgi (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Tabel 2. Annustamissoovitused samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega		
Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
6 aastat kuni < 12 aastat, < 30 kg	Vaheldumisi igal hommikul: - esimesel päeval üks tesakaftoori 50 mg/ivakaftoori 75 mg tablett üks kord ööpäevas - järgmisel päeval üks ivakaftoori 75 mg tablett. Jätkake iga päev vaheldumisi tablettide võtmist. Õhtust annust ei ole.	Kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevaste vahedega hommikuti üks tesakaftoori 50 mg/ivakaftoori 75 mg tablett. Õhtust annust ei ole.

Tabel 2. Annustamissoovitused samaaegseks kasutamiseks mõõdukate või tugevate CYP3A inhibiitoritega		
Vanus/kehakaal	Mõõdukad CYP3A inhibiitorid	Tugevad CYP3A inhibiitorid
6 aastat kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Vaheldumisi igal hommikul: - esimesel päeval üks kord ööpäevas üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett - järgmisel päeval üks ivakaftoori 150 mg tablett. Jätkake iga päev vaheldumisi tablettide võtmist. Õhtust annust ei ole.	Kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevaste vahedega hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett. Õhtust annust ei ole.
12-aastased ja vanemad	Vaheldumisi igal hommikul: - esimesel päeval üks kord ööpäevas üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett - järgmisel päeval üks ivakaftoori 150 mg tablett. Jätkake iga päev vaheldumisi tablettide võtmist. Õhtust annust ei ole.	Kaks korda nädalas, ligikaudu 3- kuni 4-päevaste vahedega hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett. Õhtust annust ei ole.

Eirirühmad

Eakad

Symkevi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat on uuritud vähestel eakatel patsientidel. Annuse kohandamine sellel patsiendirühmal ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kasutamisel raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamise kohta maksakahjustusega patsientidel (vt tabel 3). Symkevi kasutamise kohta raske maksakahjustusega (Child-Pugh' aste C) patsientidel kogemused puuduvad; seetõttu ei ole selle kasutamine soovitatav, välja arvatud, kui saadav kasu ületab riske. Sel juhul tuleb Symkevit kasutada vähendatud annuses (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Symkevi annuse kohandamine kerge maksakahjustusega (Child-Pugh' aste A) patsientidel ei ole vajalik.

Tabel 3. Annustamissoovitused kasutamiseks maksakahjustusega patsientidel		
Vanus/kehakaal	Mõõdukas (Child-Pugh' aste B)	Raske (Child-Pugh' aste C)
6 aastat kuni < 12 aastat, < 30 kg	Hommikuti üks tesakaftoori 50 mg/ivakaftoori 75 mg tablett üks kord ööpäevas. Õhtust annust ei ole.	Hommikuti üks tesakaftoori 50 mg/ivakaftoori 75 mg tablett üks kord ööpäevas või harvemini. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest. Õhtust annust ei ole.
6 aastat kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg	Hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Õhtust annust ei ole.	Hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas või harvemini. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest. Õhtust annust ei ole.
12 aastat ja vanemad	Hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas. Õhtust annust ei ole.	Hommikuti üks tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg tablett üks kord ööpäevas või harvemini. Annustamisintervalle tuleb muuta olenevalt kliinilisest ravivastusest ja taluvusest. Õhtust annust ei ole.

Lapsed

Symkevi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 6 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

Patsientidele tuleb anda korraldus tabletid tervelt alla neelata. Tablette ei tohi enne allaneelamist närida, purustada ega murda, sest teiste manustamisviiside toetamiseks praegu kliinilised andmed puuduvad.

Symkevi ja ivakaftoori tablette tuleb mõlemaid võtta koos rasva sisaldava toiduga, näiteks standardsetes toitumishistest soovitatava toiduga (vt lõik 5.2).

Ravi ajal tuleb vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tesakaftoori/ivakaftoori kombinatsioonis ivakaftooriga ei tohi määrata tsüstilise fibroosiga patsientidele, kes on mutatsiooni *F508del* suhtes heterosügootsed ja kellel on teine *CFTR*-mutatsioon, mida ei ole lõigus 4.1 loetletud.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksakahjustus

Patsientidel, kellel esineb või ei esine kaasuvalt kaugelearenenud maksahaigus, on teiste *CFTR* modulaatoritega raviskeemide kasutamisel esinenud esimese 6 ravikuu jooksul maksapuudulikkuse juhtusid, mille tõttu oli vajalik maksasiirdamine. Kaugelearenenud maksahaigusega patsientidel tuleb tesakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga olla ettevaatlik ja kasutada seda ravi ainult sel juhul, kui eeldatav kasu ületab sellega kaasnevaid riske. Tesakaftoori/ivakaftoori kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga neil patsientidel tuleb neid pärast ravi alustamist hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Tsüstilise fibroosiga patsientidel esineb sageli transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja seda on täheldatud mõningatel patsientidel, keda on ravitud tesakaftoori/ivakaftooriga kombinatsioonis ivakaftooriga ja ivakaftoori monoterapiaga. Seetõttu on kõigil patsientidel soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid enne ravi alustamist, ravi esimesel aastal iga kolme kuu järel ja seejärel üks kord aastas. Patsientidel, kellel on varem esinenud transaminaaside aktiivsuse suurenemisi, tuleb kaaluda maksafunktsiooni analüüsede sagedamat jälgimist. Kui patsiendil tekivad maksakahjustuse nähud või sümptomid, tuleb ravi katkestada ja määrata kohe seerumi transaminaaside aktiivsus ja üldbilirubiini sisaldus. Annustamine tuleb katkestada, kui ALAT või ASAT on $> 5 \times$ üle normi ülempiiri või ALAT või ASAT $> 3 \times$ üle normi ülempiiri ja üldbilirubiin $> 2 \times$ üle normi ülempiiri. Laborianalüüse tuleb hoolikalt jälgida kuni kõrvalekallete kadumiseni. Pärast nende kadumist tuleb kaaluda ravi jätkamise kasu ja riski suhet (vt lõik 4.8). Pärast katkestamist ravi jätkavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Maksafunktsiooni kahjustus

Tesakaftoori/ivakaftoori kasutamine kombinatsioonis ivakaftooriga raske maksakahjustusega patsientidel on soovitatav vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevaid riske (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Depressioon

Tesakaftoori/ivakaftooriga kombinatsioonis ivakaftooriga ravitud patsientidel on esinenud depressiooni (sealhulgas suitsiidimõtteid ja -katseid), mis tekib tavaliselt kolme kuu jooksul alates ravi alustamisest ning patsientidel, kellel on varem esinenud psühhiaatrilisi häireid. Mõnel juhul see sümptom pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist leevenes. Patsiente (ja hooldajaid) tuleb hoiatada, et patsiente on vaja jälgida depressiivse meeleolu, suitsiidimõtete, käitumises esinevate ebatavaliste muutuste, ärevuse või unetuse suhtes ning et nad peavad nende sümptomite tekkimisel kohe arstiga nõu pidama.

Neerufunktsiooni kahjustus

Raske neerufunktsiooni kahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientide puhul on soovitatav olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Patsiendid pärast elundi siirdamist

Tesakaftoori/ivakaftoori kasutamist kombinatsioonis ivakaftooriga ei ole uuritud tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellele on tehtud elundi siirdamine. Seepärast ei ole ravimi kasutamine patsientidel pärast elundi siirdamist soovitatav. Koostoimeid tsüklosporiini või takroliimusega vt lõik 4.5.

Koostoimed ravimitega

CYP3A-d indutseerivad ained

CYP3A indutseerijate samaaegne kasutamine võib vähendada tesakaftoori ja ivakaftoori kontsentratsiooni, mille tulemusena võib tesakaftoori/ivakaftoori ja ivakaftoori efektiivsus potentsiaalselt väheneda. Seetõttu ei ole kasutamine samaaegselt tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav (vt lõik 4.5).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegsel kasutamisel tugevate või mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb tesakaftoori/ivakaftoori ja ivakaftoori annust kohandada (vt lõik 4.5 ja tabel 2 lõigus 4.2).

Lapsed

Kataraktid

Ivakaftoori sisaldavate raviskeemidega ravitud lastel on esinenud silmaläätse mittekaasasündinud tuhmumist, mis nägemist ei mõjutanud. Kuigi mõnel juhul esines ka muid riskitegureid (näiteks kortikosteroidide kasutamine ja kiirituse saamine), ei saa võimalikku raviga seotud riski välistada. Lastel on soovitatav tesakaftoori/ivakaftoori ja ivakaftoori kombinatsiooniga ravi alustamisel teha ravieelne ja ravijärgne oftalmoloogiline läbivaatus (vt lõik 5.3).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetikat mõjutavad ravimid

CYP3A-d indutseerivad ained

Tesakaftoor ja ivakaftoor on CYP3A substraadid (ivakaftoor on CYP3A tundlik substraat). CYP3A indutseerijate samaaegsel kasutamisel võivad Symkevi ja ivakaftoori kontsentratsioon ja seega efektiivsus väheneda. Ivakaftoori samaaegsel manustamisel tugeva CYP3A indutseerija rifampitsiiniga vähenes ivakaftoori kontsentratsioon [köveraalne pindala (AUC)] oluliselt, 89%. Tesakaftoori kontsentratsioonid samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A indutseerijatega eeldatavalt samuti vähenevad oluliselt; seetõttu ei ole samaaegne manustamine tugevate CYP3A indutseerijatega soovitatav.

Tugevad CYP3A indutseerijad on näiteks rifampitsiin, rifabutiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).

CYP3A inhibiitorid

Samaaegne manustamine CYP3A tugeva inhibiitori itrakonasooliga suurendas tesakaftoori kontsentratsiooni (mõõdetuna AUC-ga) 4-kordselt ja suurendas ivakaftoori AUC-d 15,6-kordselt. Samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Tugevad CYP3A inhibiitorid on näiteks ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool, telitromütsiin ja klaritromütsiin.

Füsioloogial põhineva farmakokineetilise mudeli kohaselt võib samaaegne manustamine mõõduka CYP3A inhibiitori flukonasooliga suurendada tesakaftoori kontsentratsiooni (AUC) ligikaudu 2-kordselt. Samaaegne manustamine flukonasooliga suurendas ivakaftoori AUC-d 3-kordselt. Samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A inhibiitoritega tuleb Symkevi ja ivakaftoori annust kohandada (vt tabel 2 lõigus 4.2).

Mõõdukad CYP3A inhibiitorid on näiteks flukonasool, erütromütsiin ja verapamiil.

Samaaegne manustamine greibimahлага, mis sisaldab üht või mitut CYP3A-d mõõdukalt inhibeerivat komponenti, võib suurendada ivakaftoori ja tesakaftoori kontsentratsiooni; seetõttu tuleb ravi ajal vältida greipi sisaldavaid toite või jooke (vt lõik 4.2).

Tesakaftoori/ivakaftoori potentsiaalsed koostoimed transporteritega

In vitro uuringute kohaselt on tesakaftoor vastuvõtu transporteri OATP1B1 ja väljavoolu transporterite P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat. Tesakaftoor ei ole OATP1B3 substraat. Samaaegne OATP1B1, P-gp või BCRP inhibiitorite kasutamine tesakaftoori kontsentratsiooni eeldatavalt oluliselt ei mõjuta sellele sisemiselt omase läbilaskvuse tõttu ja muutumatul kujul eritumise vähesel tõenäosuse tõttu. Kuid P-gp inhibiitorid võivad suurendada M2-TEZ-i (tesakaftoori metaboliit) kontsentratsiooni. Seetõttu tuleb P-gp inhibiitorite kasutamisel koos Symkeviga olla ettevaatlik.

In vitro uuringute kohaselt ei ole ivakaftoor OATP1B1, OATP1B3 või P-gp substraat. Ivakaftoor ja selle metaboliidid on BCRP substraadid *in vitro*. Sellele omase suure läbilaskvuse ja muutumatul kujul eritumise vähesel tõenäosuse tõttu samaaegne manustamine BCRP inhibiitoritega eeldatavalt ei muuda ivakaftoori ja M1-IVA kontsentratsiooni, kuid M6-IVA potentsiaalsed muutused ei ole eeldatavalt kliiniliselt asjakohased.

Tsiprofloksatsiin

Tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine ei mõjutanud ivakaftoori või tesakaftoori kontsentratsiooni. Symkevi samaaegsel kasutamisel tsiprofloksatsiiniga ei ole annuse kohandamine vajalik.

Tesakaftoori ja ivakaftoori poolt mõjutatavad ravimid

CYP2C9 substraadid

Ivakaftoor võib inhibeerida CYP2C9-t; seetõttu on soovitatav jälgida varfariini samaaegsel manustamisel Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga rahvusvahelist normaliseeritud suhtarvu (*international normalised ratio*, INR). Teised ravimid, mille kontsentratsioon võib tõusta, on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid; nende ravimite kasutamisel tuleb olla ettevaatlik.

CYP3A, digoksiin ja teised P-gp substraadid

CYP3A substraadid

Manustamine samaaegselt tundliku CYP3A substraadi, (suukaudse) midasolaamiga, midasolaami kontsentratsiooni ei mõjutanud. Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga samaaegsel manustamisel ei ole CYP3A substraatide annuse kohandamine vajalik.

Digoksiin ja teised P-gp substraadid

Samaaegsel manustamisel tundliku P-gp substraadi digoksiiniga suurenes digoksiini kontsentratsioon 1,3-kordselt kooskõlas ivakaftoori nõrga P-gp-d inhibeeriva mõjuga. Symkevi manustamine kombinatsioonis ivakaftooriga võib suurendada nende ravimite süsteemset saadavust, mis on P-gp

tundlikud substraadid, ning see võib suurendada või pikendada nende ravitoimet ja kõrvaltoimeid. Samaaegsel kasutamisel digoksiini või teiste P-gp kitsa terapeutilise indeksiga substraatidega, nagu tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus ja takroliimus, tuleb olla ettevaatlik ja kasutada sobivat jälgimist.

Hormonaalsed rasestumisvastased vahendid

Symkevi kombinatsiooni ivakaftooriga on uuritud koos östrogeeni/progesterooni sisaldava suukaudse rasestumisvastase vahendi kasutamisega ning leitud, et see ei mõjuta oluliselt hormonaalse rasestumisvastase vahendi kontsentratsioone. Symkevi ja ivakaftoor eeldatavalt ei muuda hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust.

OATP1B1 substraadid

Symkevi kasutamist kombinatsioonis ivakaftooriga on uuritud samaaegse OATP1B1 substraadi pitavastatiini kasutamisega ning leitud, et see ei mõjuta kliiniliselt olulisel määral pitavastatiini kontsentratsiooni (kontsentratsioon suurenes AUC põhjal 1,24-kordselt). OATP1B1 substraatide annuste kohandamine nende samaaegsel kasutamisel Symkeviga ei ole vajalik.

Lapsed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tesakaftoori või ivakaftoori kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida selle ravi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Piiratud andmed näitavad tesakaftoori ja ivakaftoori eritumist rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/vältimine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Tesakaftoor

Andmed tesakaftoori mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Tesakaftoor ei mõjutanud rottide isas- ja emasloomade fertiilsuse ja reproduktsioonivõime indekseid annuste kuni 100 mg/kg ööpäevas kasutamisel.

Ivakaftoor

Andmed ivakaftoori mõju kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Ivakaftoor mõjutas rottide fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Symkevi kombinatsioonis ivakaftooriga mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Symkeviti kombinatsioonis ivakaftooriga või ivakaftoori monoterapiat kasutanud patsientidel on esinenud peeringlust (vt lõik 4.8). Peeringluse tekkimisel tuleb patsientidel soovitada mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

III faasi kliiniliste uuringute kohaselt olid kõige sagedamad kõrvaltoimed Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud 12-aastastel ja vanematel patsientidel peavalu (14% vs 11% platseebo kasutamisel) ja nasofarüingiit (12% vs 10% platseebo kasutamisel).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on esitatud kliinilistes uuringutes Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga ja ivakaftoori monoterapiiana kasutamisel tekkinud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1\,000$), väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Kõrvaltoimed		
MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüingiit*	väga sage
	Riniit	sage
Psühhiaatrilised häired	Depressioon	teadmata
Närvisüsteemi häired	Peavalu*, Pearinglus*	väga sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kõrvavalu, Ebamugavustunne Kõrvas, Tinnitus, Kuulmekile Hüperemia, Tasakaaluhäire	sage
	Kuulmetõrve sulgus	aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Orofarüingeaalne valu, ninakinnisus	väga sage
	Ninakõrvalurgete Kinnisus*, Neelupunetus	sage
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, Kõhulahtisus	väga sage
	Iiveldus*	sage
Maksa ja sapiteede häired	transaminaaside aktiivsuse suurenemine	väga sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	väga sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnanäärme mass	sage
	Rinnapõletik, günekomastia, rinnanibu häire, rinnanibu valu	aeg-ajalt
Uuringud	Bakterite sisaldumine rögas	väga sage

* IVA/TEZ-i ja ivakaftoori kombinatsiooni kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Ohutusandmed 1042 täiskasvanud patsiendi ja 130 lapse kohta vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat, keda raviti kahes pikaajalises ohutuse ja efektiivsuse ravimi asendamisega uuringus (vastavalt uuring 661-110 ja uuringu 661-116 A-osa) Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga lisaks 96 nädalat, olid kooskõlas platseebokontrolliga III faasi uuringute ohutusandmetega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Täiskasvanute platseebokontrolliga III faasi uuringutes (kuni 24 nädalat) oli transaminaaside (ALAT või ASAT) maksimaalsete aktiivsuste > 8 , > 5 või $> 3 \times$ üle normi ülempiiri esinemissagedus Symkeviga ja platseeboga ravitud patsientidel sarnane; Symkeviga ravitud patsientidel vastavalt 0,2%, 1,0% ja 3,4% ning platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 0,4%, 1,0% ja 3,4%. Üks ravi saanud patsient (0,2%) ja kaks platseebot saanud patsienti (0,4%) lõpetasid transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu lõplikult ravi. Mitte ühelgi Symkevit kasutanud patsiendil ei tekkinud transaminaaside aktiivsuse suurenemist $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ üle normi ülempiiri.

Lapsed

Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni ohutust hinnati 124 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat. Tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg ja ivakaftoori 150 mg annust ei ole kliinilistes uuringutes lastel vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat kehakaaluga 30 kuni < 40 kg uuritud.

Ohutusprofiil lastel, noorukitel ja täiskasvanud patsientidel on üldjuhul sarnane.

24-nädalases avatud III faasi uuringus 6-aastastel kuni vähem kui 12-aastastel lastel (uuringu 661-113 B-osa, $n = 70$) olid maksimaalsete transaminaaside (ALAT või ASAT) aktiivsuse suurenemiste > 8 , > 5 ja $> 3 \times$ normi ülempiirist esinemissagedused vastavalt 1,4%, 4,3% ja 10,0%. Mitte ühelgi Symkeviga ravitud patsiendil ei suurenenud transaminaaside aktiivsus $> 3 \times$ normi ülempiirist koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $> 2 \times$ normi ülempiirist ega lõpetatud transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ravi Symkeviga. Üks patsient katkestas ravi transaminaaside aktiivsuse suurenemise tõttu ja seejärel õnnestus tal ravi Symkeviga jätkata (vt lõik 4.4 transaminaaside aktiivsuse suurenemise ravi kohta).

Muud erirühmad

Symkevi ohutusprofiil kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga, sealhulgas respiratoorsete nähtude osas (nt ebamugavustunne rinnus, hingeldus ja ebanormaalne hingamine), oli patsientide kõigil alarühmadel üldjuhul sarnane, sealhulgas vanuse või soo järgi ja ravieelse FEV₁ protsendi järgi eeldatavast (ppFEV₁).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Symkevi üleannustamisega teadaolevaid riske ei kaasne ning üleannustamise puhuks ei ole spetsiaalset antidooti saadaval. Üleannustamise raviks on üldine toetav ravi, sealhulgas elutähtsate näitude ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised hingamissüsteemi toimivad ained: ATC-kood: R07AX31

Toimemehhanism

Tesakaftoor on selektiivne *CFTR*-geeni parandaja, mis seondub *CFTR*-i esimese transmembraanse domeeniga (*Membrane Spanning Domain*, MSD-1). Tesakaftoor hõlbustab normaalse *CFTR*-i ja selle mitme muteerunud vormi (sealhulgas *F508del-CFTR*) töötlemist rakkudes ja rakuliiklust, mis suurendab rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka, mille tulemusena suureneb kloriidide transport *in vitro*.

Ivakaftoor on *CFTR*-i võimendaja, mis võimendab *CFTR*-valgu kanali avamise tõenäosust (ehk väravafunktsiooni) raku pinnal kloriidide transpordi suurendamiseks. Ivakaftoor toimimiseks peab raku pinnal olema *CFTR*-valku. Ivakaftoor võib võimendada tesakaftoori toimel rakupinnale jõudva *CFTR*-valgu hulka, mis parandab veelgi kloriidide transporti võrreldes kummagi toimeaine eraldi kasutamisega. Nende kombinatsioon on suunatud ebanormaalsele *CFTR*-valgule, suurendades *CFTR*-i hulka ja funktsiooni raku pinnal ja suurendades seejärel homosügootsetel *F508del*-mutatsiooniga tsüstilise fibroosiga patsientidel hingamisteede pinnavedelike kõrgust ja *in vitro* inimese bronhide epiteelrakkude ripsmete löögisagedust. Täpsed mehhanismid, mille kaudu tesakaftoor parandab *F508del-CFTR*-i töötlemist rakkudes ja rakuliiklust ning ivakaftoor võimendab *F508del-CFTR*-i, ei ole teada.

Farmakodünaamilised toimed

Toimed higi kloriididesisaldusele

Uuringus 661-106 (*F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed patsiendid) oli Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga ja platseebo kasutamisel higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 24. nädalaks -10,1 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,4; -8,8; nominaalne $P < 0,0001^*$).

Uuringus 661-108 (*F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed patsiendid, kellel oli *CFTR*-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon) oli Symkevi kasutamisel kombinatsioonis ivakaftooriga ja platseebo kasutamisel higi kloriididesisalduse keskmiste absoluutsete muutuste vahe raviviisidel ravieelsega võrreldes 8. nädalaks -9,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -11,7; -7,3; nominaalne $P < 0,0001^*$) ning ivakaftoori ja platseebo kasutamisel -4,5 mmol/l (95% usaldusvahemik: -6,7; -2,3; nominaalne $P < 0,0001^*$).

Uuringus 661-115 (6-aastased kuni vähem kui 12-aastased patsiendid, kes olid homosügootsed või heterosügootsed *F508del* mutatsiooni suhtes ja teise mutatsiooni suhtes, mis on seotud *CFTR*-i jääkaktiivsusega) oli higi kloriididesisalduse keskmine absoluutne muutus ravieelsega võrreldes ravi ajal 8. nädalal -12,3 mmol/l (95% usaldusvahemik: -15,3, -9,3; nominaalne $P < 0,0001$). Alarühmade analüüsides oli *F508del* mutatsiooniga (F/F) patsientidel keskmine absoluutne muutus -12,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -16,0, -9,9) ja *CFTR*-i jääkaktiivsusega seostatava teise mutatsiooniga (F/RF) patsientidel oli keskmine absoluutne muutus -10,9 mmol/l (95% usaldusvahemik: -20,8, -0,9).

* Nominaalne p-väärtus hierarhilise testimisprotseduuri põhjal.

Uuringu 661-116 A-osas püsisid uuringu 661-113 B-osast ja uuringust 661-115 üle toodud patsientidel (6 aastased ja vanemad) 96-nädalase ravi jooksul Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga uuringu 661-113 B-osas ja uuringus 661-115 täheldatud muutused higi kloriididesisalduses. 96. nädalal oli uuringu 661-113 B-osa patsientidel higi kloriididesisalduse absoluutse muutuse vähimruutude keskmine algse uuringu ravieelse tasemega võrreldes -16,2 mmol/l (95% usaldusvahemik: -21,9; -10,5) ja uuringu 661-115 patsientidel -13,8 mmol/l (95% usaldusvahemik: -17,7; -9,9).

EKG hindamine

Tesakaftoor ega ivakaftoor ei pikenda tervetel uuringus osalejatel raviannusest 3 korda suurema annuse kasutamisel QTcF-intervalli.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni 150 mg tableti efektiivsust tsüstilise fibroosiga täiskasvanud ja noorukitest patsientidel tõestati kahes III faasi topeltpimedas kontrollrühmaga uuringus (uuring 661-106 ja uuring 661-108) ja ühes III faasi avatud jätku-uuringus (uuring 661-110).

Uuring 661-106 oli 24-nädalane randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring. Randomiseeriti kokku 504 patsienti, kes olid 12-aastased või vanemad (keskmine vanus 26,3 aastat) ja *CFTR*-geeni *F508del*-mutatsiooni suhtes homosügootsed (1:1 randomiseerimine: 248 Symkevi kombinatsioon ivakaftooriga, 256 platseebo). Patsientidel oli skriinimisel eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides (*percent predicted forced expiratory volume in one second*, ppFEV₁) 40 kuni 90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 60,0% (vahemikus: 27,8% kuni 96,2%).

Uuring 661-108 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, 2 perioodiga, 3 raviviisiga 8-nädalane ristuvuuring. Kokku 244 patsienti vanuses 12 aastat ja vanemad (keskmine vanus 34,8 aastat), kes olid *F508del*-mutatsiooni suhtes heterosügootsed ja kellel oli *CFTR*-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon, randomiseeriti rühmadesse, kes said järjest ravi Symkeviga kombinatsioonis ivakaftooriga, ivakaftooriga ja platseeboga. Patsientidel oli skriinimisel ppFEV₁ 40 kuni 90%. Keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 62,3% (vahemikus: 34,6% kuni 93,5%).

Uuringutes 661-106 ja 661-108 jätkasid patsiendid oma tsüstilise fibroosi tavaravi (nt bronhodilataatorid, inhaleeritavad antibiootikumid, alfadornaas ja hüpertooniline soolalahus) ja vastasid 96-nädalases avatud jätku-uuringus (uuring 661-110) jätkamise tingimustele. Patsientidel oli kinnitust leidnud uuringuplaanis ettenähtud *CFTR*-mutatsiooniga genotüüp ja kinnitatud tsüstilise fibroosi diagnoos.

Mõlemast uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli esinenud koloniseerumist organismidega, mida on seostatud kopsude seisundi kiirema halvenemisega, nagu *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* või *Mycobacterium abscessus*, või kellel oli skriinimisel kaks või rohkem maksafunktsiooni kõrvalekaldega analüüsi (ALAT, ASAT, AP, GGT $\geq 3 \times$ normi ülempiirist või üldbilirubiin $\geq 2 \times$ normi ülempiirist) või ASAT või ALAT $\geq 5 \times$ normi ülempiirist.

Uuring 661-106

Uuringus 661-106 saavutati Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (vt tabel 5). Symkevi (kombinatsioonis ivakaftooriga) ja platseebo kasutamise ravitulemuste erinevus esmase tulemusnäitaja ppFEV₁ keskmise absoluutse muutuse osas ravieelsega võrreldes (95% usaldusvahemik) oli 24. nädalaks 4,0 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 24-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, soost, ravieelsest ppFEV₁-st, *Pseudomonas*'ega koloniseerumisest, tsüstilise fibroosi tavaravi raviskeemide samaaegsest kasutamisest ja geograafilisest piirkonnast. Esmaste ja põhiliste teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 661-106)			
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 256	Symkevi kombinatsioon is ivakaftooriga N = 248
Esmane			
ppFEV ₁ Ravieelne	n/N	256/256	247/248
	Keskmine (standardhälve)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
Keskmine absoluutne muutus 24. nädalaks (protsendipunktides)**	Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	-0,6 (-1,3; 0,0)	3,4 (2,7; 4,0)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*	
Põhilised teised			
ppFEV ₁ Ravieelne	n/N	256/256	247/248
	Keskmine (standardhälve)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
Suhteline muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (%)**	Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	-0,5 (-1,7; 0,6)	6,3 (5,1; 7,4)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> < 0,0001*	
Kopsunähtude ägenemised	Nähtudega uuringus osalejate arv (n)/N	88/256	62/248
Kopsunähtude ägenemiste arv ravieelsega võrreldes 24. nädalaks	Nähtude arv (nähtude esinemissagedus aastas [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
	Esinemissageduste suhe (RR) (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> = 0,0054*	
KMI Ravieelne	n/N	256/256	248/248
	Keskmine (standardhälve)	21,12 (2,88)	20,96 (2,95)
	n/N	245/256	237/248
Absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (kg/m ²)**	Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	0,12 (0,03; 0,22)	0,18 (0,08; 0,28)
	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127 [#]	

Tabel 5. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 661-106)			
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 256	Symkevi kombinatsioon is ivakaftooriga N = 248
CFQ-R respiratoorse domeeni skoor Ravieelne	n/N Keskmine (standardhälve)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 24. nädalaks (punktides)**	Raviviiside vahe vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	5,1 (3,2; 7,0) nominaalne $P < 0,0001^{\pm}$	
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; KMI: kehamassiindeks; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). ** Segamõjudega mudel korduvate mõõtmistega, milles ravi, visiit, ravi ja visiidi koosmõju, sugu, vanuserühm (< 18, ≥ 18 aastat) skriinimisel, ravieelne väärtus ja ravieelne väärtuse ja visiidi koosmõju on püsijad. * Näitab hierarhilises analüüsis kinnitust leidnud statistilist olulisust. † Nähtude hinnanguline esinemissagedus aastas, arvatud 48-nädalase aasta kohta. ± P-väärtus ei olnud statistiliselt oluline. ± Nominaalne p-väärtus hierarhilise testimisprotseduuri põhjal.			

Symkevi kombinatsiooni ivakaftooriga seostati haiglaravi või intravenooset antibiootikumravi vajavate raskete kopsunähtude ägenemiste esinemissageduse vähenemisega aastas (0,29) võrreldes platseeboga (0,54). Esinemissageduste suhe platseeboga võrreldes oli 0,53 (95% usaldusvahemik: 0,34; 0,82; nominaalne $P = 0,0042$). Intravenooset antibiootikumravi vajavaid kopsunähtude ägenemisi esines ravirühmas platseeboga võrreldes harvemini (esinemissageduste suhe: 0,53 [95% usaldusvahemik: 0,34; 0,82]; nominaalne $P = 0,0042$). Haiglaravi vajavaid kopsunähtude ägenemisi esines ravirühmades sarnase esinemissagedusega (esinemissageduste suhe: 0,78 [95% usaldusvahemik: 0,44; 1,36]; $P = 0,3801$).

KMI suurenes mõlemas ravirühmas (Symkevi kombinatsioonis ivakaftooriga: 0,18 kg/m², platseebo: 0,12 kg/m²). KMI keskmise muutuse vahe ravieelsega võrreldes 24. nädalaks raviviiside vahel 0,06 kg/m² (95% usaldusvahemik: -0,08; 0,19) ei olnud statistiliselt oluline ($P = 0,4127$).

CFQ-R respiratoorse domeeni skoori (mõõdab tsüstilise fibroosiga patsientidele asjakohaseid respiratoorseid sümptomeid, nagu köha, rögaeritus ja hingamisraskused) osas oli patsientide osakaal, kellel oli vähemalt 4-punktiline tõus ravieelsega võrreldes (minimaalselt kliiniliselt oluline vahe), 24. nädalaks Symkevi kasutamisel 51,1% ja platseebo kasutamisel 35,7%.

Uuring 661-108

Uuringusse 661-108 kaasatud 244 patsiendil olid esindatud järgmised näidustatud mutatsioonid, mida seostatakse CFTR-i jääkaktiivsusega: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* ja *3849+10kbC→T*.

Uuringus 661-108 saavutati Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi tulemusena ppFEV₁ statistiliselt oluline paranemine (vt tabel 6). Symkevi kombinatsioonravi ivakaftooriga ning platseebot kasutanud patsientide ravitulemuste erinevus esmase tulemusnäitaja kohaselt, milleks oli ppFEV₁

keskmise absoluutne muutus uuringu ravieelse tasemega võrreldes kuni 4. ja 8. nädala keskmise tulemuseni, oli 6,8 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Ainult ivakaftooriga ja platseeboga ravitud patsientide ravitulemuste erinevus oli 4,7 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) ja Symkevi kombinatsioonravi ivakaftooriga võrdlemisel ainult ivakaftooriga ravitud patsientidega 2,1 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,2; 2,9). ppFEV₁ keskmist paranemist täheldati esimesel hindamisel 15. päeval ja see püsis kogu 8-nädalase raviperioodi jooksul. ppFEV₁ paranemist täheldati olenemata vanusest, haiguse raskusastmest, soost, mutatsiooni klassist, *Pseudomonas*'ega koloniseerumisest, tsüstilise fibroosi tavaravi raviskeemide samaaegsest kasutamisest ja geograafilisest piirkonnast. Põhiliste esmaste ja teiseste tulemuste kokkuvõte on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Esmased ja põhilised teised efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 661-108)				
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 161	Ivakaftoor N = 156	Symkevi kombinatsioon is ivakaftooriga N = 161
ppFEV ₁ Ravieelne väärtus	n/N Keskmine (standardhälve)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
Absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 4. ja 8. nädala keskmise tasemeni (protsendipunktides) **	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Raviviiside vahe platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	E/K	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	P-väärtus	E/K	$P < 0,0001^*$	$P < 0,0001^*$
	Raviviiside vahe ivakaftooriga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	E/K	E/K	2,1 (1,2; 2,9)

Tabel 6. Esmased ja põhilised teisesed efektiivsuse analüüsid, täielik analüüsikogum (uuring 661-108)				
Analüüs	Statistiline näitaja	Platseebo N = 161	Ivakaftoor N = 156	Symkevi kombinatsioon is ivakaftooriga N = 161
CFQ-R respiratoorse domeeni skoor Ravieelne väärtus	n/N Keskmine (standardhälve)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
Absoluutne muutus ravieelselt tasemelt 4. ja 8. nädala keskmise tasemeni (punktides)**	n/N Rühmasisese muutuse vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Raviviiside vahe platseeboga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik) P-väärtus	E/K E/K	9,7 (7,2; 12,2) $P < 0,0001^*$	11,1 (8,7; 13,6) $P < 0,0001^*$
	Raviviiside vahe ivakaftooriga võrreldes, vähimruutude keskmine (95% usaldusvahemik)	E/K	E/K	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV ₁ : eeldatav forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht protsentides; E/K: ei ole kohaldatav; CFQ-R: <i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</i> (muudetud tsüstilise fibroosi küsimustik). ** Lineaarne segamõjudega mudel, milles ravi, periood ja uuringu ravieelne ppFEV ₁ on püsिमõjud ja uuringus osaleja on juhuslik mõju. * Näitab hierarhilises testimisprotseduuris kinnitatud statistilist olulisust.				

Raske kopsufunktsiooni kahjustusega (ppFEV₁ < 40) patsientide alarühma analüüs

Uuringutes 661-106 ja 661-108 osales kokku 39 patsienti, keda raviti Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga ja kellel oli ppFEV₁ < 40. Uuringus 661-106 oli 23 patsiendil, keda raviti Symkeviga, ja 24 patsiendil, keda raviti platseeboga, ravieelne ppFEV₁ < 40. Symkevi ja platseeboga ravitud patsientide keskmine ravitulemuste erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 24. nädalaks oli selles alarühmas 3,5 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,0; 6,1). Uuringus 661-108 oli Symkevit kasutanud 16 patsiendil, ivakaftoori kasutanud 13 patsiendil ja platseebot kasutanud 15 patsiendil ravieelne ppFEV₁ < 40. Symkevi ja platseeboga ravitud patsientide põhiline ravitulemuste erinevus ppFEV₁ absoluutse muutuse osas 4. ja 8. nädala keskmise tulemuseni oli 4,4 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 1,1; 7,8). Ivakaftooriga ja platseeboga ravitud patsientide ravitulemuste erinevus oli 4,4 protsendipunkti (95% usaldusvahemik: 0,9; 7,9).

Uuring 661-110

Uuring 661-110 oli III faasi avatud, mitmekeskuseline jätku-uuring pikaajalise Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks tsüstilise fibroosiga 12-aastastel ja vanematel patsientidel, kes olid *F508del*-CFTR mutatsiooni suhtes homosügootsed või heterosügootsed. Uuring 661-110 koosnes 3 osast, A-osa raviperioodi kestus oli ligikaudu 96 nädalat, B-osa raviperioodi kestus ligikaudu 96 nädalat ja C-osa raviperioodi kestus ligikaudu 192 nädalat. Patsiente kaasati uuringusse 8 erinevast eelnevast põhiuuringust, milles oli kasutatud erinevaid taustraviviise ja raviperioodide kestus oli erinev. Uuringus 661-110 oli efektiivsus teisene eesmärk ning efektiivsuse tulemusnäitajaid mitmesuse suhtes ei kohandatud.

Nii uuringus 661-106 kui ka uuringus 661-108 platseebot kasutanud patsientidel paranes ppFEV₁ uuringu 661-110 A-osas Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi saamisel [uuringus 661-106: rühmasisene muutus = 2,1 (95% usaldusvahemik: 0,8; 3,3) protsendipunkti, uuringus 661-108: rühmasisene muutus = 4,1 (95% usaldusvahemik: 2,2; 6,0) protsendipunkti]. Algsetes uuringutes Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes ravi jätkasid, ppFEV₁ jätku-uuringus veidi vähenes, kuid kokkuvõttes oli ravitoime uuringu 661-106 120. nädalaks ja uuringu 661-108 104. nädalaks siiski positiivne, s.t ravieelsega võrreldes paranenud.

CFQ-R respiratoorse domeeni skoori, pulmonaalsete ägenemiste esinemissageduse ja KMI puhul täheldati sarnaseid suundumusi.

B-osas täheldati üldiselt sarnaseid tulemusi. C-osas koguti ainult ohutuse hindamisi.

Lapsed

12-aastased ja vanemad noorukid

Noorukid arvestati uuringutes täiskasvanute hulka.

Tsüstilise fibroosiga noorukitest patsiendid, kes olid CFTR-geeni F508del-mutatsiooni suhtes homosiigootsed (uuring 661-106)

Uuringus 661-106 oli ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 3,5 (0,6) protsendipunkti ja platseeborühmas -0,4 (0,6) protsendipunkti. Uuringus 661-106 Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes ravi jätkasid, püsis ppFEV₁ paranemine uuringus 661-110 96. nädalal [rühmasisene muutus = 1,5 (1,6) protsendipunkti]. Varem platseebot kasutanud patsientidel, kellele manustati uuringus 661-110 Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga, oli paranemine 0,9 (1,7) protsendipunkti.

Uuringus 661-106 oli KMI z-väärtuse keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas -0,01(0,05) kg/m² ja platseeborühmas 0,00 (0,05) kg/m². Uuringus 661-110 Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud rühmas KMI z-väärtuse muutus püsis ning varem platseebot kasutanud patsientidel oli paranemine 0,12 (0,07) kg/m².

Tsüstilise fibroosiga noorukitest patsiendid, kes olid F508del-mutatsiooni suhtes heterosiigootsed ja kellel oli CFTR-i jääkaktiivsusega seostatav teine mutatsioon (uuring 661-108)

Uuringus 661-108 oli ppFEV₁ keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 11,7 (1,2) protsendipunkti, ivakaftoori rühmas 7,6 (1,2) protsendipunkti ja platseeborühmas -0,4 (1,2) protsendipunkti. Uuringus 661-108 Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud patsientidel, kes jätkasid ravi, püsis ppFEV₁ paranemine uuringus 661-110 96. nädalal [rühmasisene muutus = 16,9 (4,0) protsendipunkti]. Varem ivakaftoori ja platseebot saanud patsientidel, kellele manustati uuringus 661-110 Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga, oli paranemine vastavalt 4,1 (4,5) protsendipunkti ja 6,0 (3,5) protsendipunkti.

Uuringus 661-108 oli KMI z-väärtuse keskmine absoluutne muutus (standardviga) ravieelsega võrreldes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni kasutanud rühmas 0,24 (0,07) kg/m², ivakaftoori rühmas 0,20 (0,07) kg/m² ja platseeborühmas 0,04 (0,07) kg/m². Uuringus 661-110 KMI z-väärtuse muutused püsisid Symkevit kombinatsioonis ivakaftooriga kasutanud rühmas - 0,29 (0,22) kg/m², ivakaftoori rühmas 0,23 (0,27) kg/m² ja platseeborühmas 0,23 (0,19) kg/m².

6 kuni < 12 aasta vanused lapsed

Uuring 661-115

Uuring 661-115 oli 8-nädalane topeltpime III faasi uuring 67 patsiendil vanuses 6 kuni vähem kui 12 aastat (keskmine vanus 8,6 aastat), kes randomiseeriti suhtega 4:1 kas Symkevi rühma või pimendatud rühma. Symkevi rühma kuuluvad patsiendid olid kas homosügootsed *F508del* mutatsiooni (F/F) suhtes (n = 42) või heterosügootsed *F508del* mutatsiooni ja teise mutatsiooni suhtes, mida seostatakse CFTR-i jääkaktiivsusega (F/RF) (n = 12). Pimendatud rühmades kasutati platseebot, kui patsient oli homosügootne F/F (n = 10) suhtes, või ivakaftoori, kui patsient oli heterosügootne F/RF (n = 3) suhtes. 54 patsienti said kas 50 mg tesakaftoori/75 mg ivakaftoori ja 75 mg ivakaftoori (patsiendid ravieelse kehakaaluga < 40 kg) või 100 mg tesakaftoori/150 mg ivakaftoori ja 150 mg ivakaftoori (patsiendid ravieelse kehakaaluga ≥ 40 kg), 12-tunniste vahedega. Patsientidel, kes said tesakaftoori/ivakaftoori, oli skriinimisel ppFEV₁ ≥ 70% [keskmine ravieelne ppFEV₁ oli 86,5% (vahemikus: 57,9; 124,1%)], ravieelne LCI_{2,5} oli 9,56 (vahemikus: 6,95; 15,52) ja kehakaal ≥ 15 kg. Ebanormaalse maksa- või neerufunktsiooniga patsiendid jäeti uuringust välja. Ebanormaalselt maksafunktsiooni määratleti kahe või rohkema tulemusega järgmistest: ≥ 3 × ülempiirist ASAT, ALAT, GGT, ALP; ≥ 2 × normi ülempiirist üldbilirubiin; või ≥ 5 × normi ülempiirist ALAT või ASAT. Ebanormaalselt neerufunktsiooni määratleti tulemusega GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², arvutatuna Counahan-Barratti võrrandiga.

Uuringus 661-115 vähenes Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi tulemusena ravieelne LCI_{2,5} 8. nädalaks ravi ajal statistiliselt oluliselt. LCI_{2,5} vähenemist täheldati 2. nädalal ja see püsis 8. nädalal. Esmaste ja põhiliste teisete tulemusnäitajate kokkuvõtet vt tabelist 7. Kasvu parameetrid, mis olid uurimuslikud tulemusnäitajad, püsisid 8-nädalase ravi ajal Symkeviga stabiilsed.

Tabel 7. Symkevi mõju efektiivsuse parameetritele (uuring 661-115)		
Parameeter	Ravieelne keskmine (standardhälve) N = 54	Absoluutne muutus 8. nädalaks* Keskmine (95% usaldusvahemik) N = 54
Esmane tulemusnäitaja		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P < 0,0001
Teised ja muud põhilised tulemusnäitajad		
CFQ-R respiratoorse domeeni skoorid (punktides)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standardhälve; CI: usaldusvahemik; CFQ-R: tsüstilise fibroosi muudetud küsimustik; FEV ₁ : forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht * rühmasisene muutus		

Alarühmade analüüsides oli F/F ja F/RF-ga patsientidel LCI_{2,5} keskmine absoluutne rühmasisene muutus vastavalt -0,39 (95% usaldusvahemik: -0,67; -0,10) ja -0,92 (95% usaldusvahemik: -1,65; -0,20). CFQ-R respiratoorse domeeni skooride keskmine rühmasisene muutus F/F ja F/RF-ga patsientidel oli vastavalt 1,4 punkti (95% usaldusvahemik: -1,9; 4,7) ja 5,6 punkti (95% usaldusvahemik: -2,8; 13,9).

Tesakaftoori 100 mg/ivakaftoori 150 mg ja ivakaftoori 150 mg annust ei ole uuritud kliinilistes uuringutes lastel vanuses 6 aastat kuni alla 12 aasta kehakaaluga 30 kuni < 40 kg.

Uuringu 661-116 A-osa

Uuringu 661-116 A-osa oli III faasi 96-nädalane avatud, mitmekeskuseline jätku-uuring Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga pikaajalise ravi efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks 6-aastastel ja

vanematel patsientidel. Uuringu 661-116 A-ossa tulid osalejad üle uuringu 661-113 B-osast (n = 64) ja uuringust 661-115 (n = 66). Uuring 661-113 oli III faasi avatud uuring Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooni efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks 6 kuni vähem kui 12 aasta vanustel patsientidel. Uuringust 661-115 üle tulnud patsientide hinnangulised vähimruutude keskmised arvutati patsientide kohta, kes olid algses uuringus randomiseeritud tesakaftoori/ivakaftoori rühma (n = 53). Efektiivsus oli uuringu A-osa teisene eesmärk.

Algsetes uuringutes täheldatud muutused püsisid 96-nädalase ravi jooksul Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga:

96. nädalal oli LCI_{2.5} absoluutse muutuse vähimruutude keskmine algse uuringu ravieelse tasemega võrreldes uuringu 661-115 patsientidel -0,95 (95% usaldusvahemik: -1,38; -0,52).

CFQ-R respiratoorse osa absoluutse muutuse vähimruutude keskmine algse uuringu ravieelse tasemega võrreldes uuringu 661-113 B-osa patsientidel oli 6,0 punkti (95% usaldusvahemik: 1,1; 10,8) ja uuringu 661-115 patsientidel 6,4 punkti (95% usaldusvahemik: 3,5; 9,3).

KMI z-skoori absoluutse muutuse vähimruutude keskmine algse uuringu ravieelse tasemega võrreldes oli uuringu 661-113 B-osa patsientidel -0,07 (standardhälve: 0,61) ja uuringu 661-115 patsientidel 0,05 (standardhälve: 0,52).

Alla 6 aasta vanused lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Symkevi ja ivakaftoori kombinatsiooniga läbi viidud uuringute tulemused tsüstilise fibroosiga laste ühe või mitme alarühma kohta kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetika on tervetel täiskasvanud vabatahtlikel ja tsüstilise fibroosiga patsientidel sarnane. Pärast tesakaftoori annustamist üks kord ööpäevas ja ivakaftoori annustamist kaks korda ööpäevas saavutatakse tsüstilise fibroosiga patsientidel tesakaftoori ja ivakaftoori stabiilsed plasmakontsentratsioonid vastavalt 8 päeva ja 3 kuni 5 päeva jooksul alates ravi algusest. Stabiilses olekus on akumulatsioon määr tesakaftoori puhul ligikaudu 2,3 ja ivakaftoori puhul ligikaudu 3,0. Annuste suurendamisel 10 mg-lt 300 mg-ni üks kord ööpäevas tõusevad tesakaftoori (manustamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftooriga) kontsentratsioonid ligikaudu annusega proportsionaalselt. Tesakaftoori ja ivakaftoori põhilised farmakokineetilised parameetrid püsikontsentratsiooni juures on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. Tesakaftoori ja ivakaftoori keskmised (standardhälve) farmakokineetilised parameetrid tasakaalukontsentratsiooni juures tsüstilise fibroosiga patsientidel				
	Toimeaine	C_{max} (µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} või AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tesakaftoor 100 mg üks kord ööpäevas / ivakaftoor 150 mg iga 12 tunni järel	Tesakaftoor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftoor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*Tesakaftoori puhul AUC _{0-24h} ja ivakaftoori puhul AUC _{0-12h}				

Imendumine

Pärast ühekordse annuse manustamist täis kõhuga tervetele uuringus osalejatele oli tesakaftoori mediaanne (vahemik) imendumisaeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) ligikaudu 4 tundi (2 kuni 6 tundi). Ivakaftoori mediaanne (vahemik) t_{max} täis kõhuga oli ligikaudu 6 tundi (3 kuni 10 tundi). Rasva sisaldava toiduga manustamisel võrreldes tühja kõhuga manustamisega tesakaftoori AUC ei muutunud. Ivakaftoori AUC suurenes manustamisel kombinatsioonis tesakaftooriga koos rasva sisaldava toiduga ligikaudu 3-kordselt; seetõttu tuleb Symkevit ja ivakaftoori manustada koos rasva sisaldava toiduga.

Jaotumine

Tesakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige albumiiniga. Ivakaftoor seondub ligikaudu 99% plasmavalkudega, eelkõige alfa-1-happe glükoproteiini ja albumiiniga. Pärast tesakaftoori manustamist 100 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis ivakaftooriga 150 mg iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga täis kõhuga patsientidele oli tesakaftoori ja ivakaftoori ilmne jaotusmaht ($\pm$ standardhälve) vastavalt 271 (157) l ja 206 (82,9) l. Tesakaftoor ega ivakaftoor ei jagune eelistatavalt inimese vere punalibledesse.

Biotransformatsioon

Tesakaftoor metaboliseerub inimkehas ulatuslikult. *In vitro* andmete kohaselt metaboliseerivad tesakaftoori põhiliselt CYP3A4 ja CYP3A5. Pärast ühekordse annuse 100 mg ^{14}C -tesakaftoori suukaudset manustamist tervetele meessoost uuringus osalejatele olid tesakaftoori kolm põhilist metaboliiti inimese vereringes M1-TEZ, M2-TEZ ja M5-TEZ, mis moodustasid vastavalt 15%, 31% ja 33% kogu radioaktiivsusest. Stabiilses olekus oli iga metaboliidi, M1-TEZ-i, M2-TEZ-i ja M5-TEZ-i kontsentratsioon ligikaudu 1,5 korda kõrgem kui tesakaftooril. M1-TEZ sarnaneb tugevuselt tesakaftoorile ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M2-TEZ on farmakoloogiliselt palju vähem aktiivne kui tesakaftoor või M1-TEZ, ning M5-TEZ-i farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta. Veel üks vähemtähtis vereringes sisalduv metaboliit M3 TEZ moodustub tesakaftoori otsese glükuronidatsiooni teel.

Ivakaftoor metaboliseerub samuti inimkehas ulatuslikult. *In vitro* ja *in vivo* andmete kohaselt metaboliseerivad ivakaftoori eelkõige CYP3A4 ja CYP3A5. Ivakaftoori kaks põhilist metaboliiti inimestel on M1-IVA ja M6-IVA. M1-IVA tugevus moodustab ligikaudu kuuendiku ivakaftoori tugevusest ja seda loetakse farmakoloogiliselt aktiivseks. M6-IVA-t farmakoloogiliselt aktiivseks ei loeta.

CYP3A4*22 heterosügootse genotüübi mõju tesakaftoori ja ivakaftoori kontsentratsioonile vastab nõrga CYP3A4 inhibiitori samaaegse manustamise mõjule, mis ei ole kliiniliselt oluline. Tesakaftoori ja ivakaftoori annuse kohandamist vajalikuks ei peeta. CYP3A4*22 homosügootse genotüübiga patsientide kohta andmed puuduvad.

Eritumine

Pärast suukaudset 100 mg tesakaftoori manustamist üks kord ööpäevas kombinatsioonis 150 mg ivakaftooriga iga 12 tunni järel tsüstilise fibroosiga täis kõhuga patsientidele olid tesakaftoori ja ivakaftoori ilmsed kliirensi väärtused ($\pm$ standardhälve) vastavalt 1,31 (0,41) ja 15,7 (6,38) l/h. Pärast tesakaftoori annustamist stabiilses olekus tsüstilise fibroosiga patsientidele kombinatsioonis ivakaftooriga olid tesakaftoori ja ivakaftoori keskmised (standardhälve) lõplikud poolväärtusajad vastavalt ligikaudu 156 (52,7) ja 9,3 (1,7) tundi. M1-TEZ-i, M2-TEZ-i ja M5-TEZ-i eritumise keskmised (standardhälve) poolväärtusajad olid sarnased lähteühendi aegadega. M1-IVA ja M6-IVA eritumise keskmised (standardhälve) poolväärtusajad olid vastavalt 11,3 (2,12) tundi ja 14,4 (6,14) tundi.

Pärast ^{14}C -tesakaftoori suukaudset manustamist eritus enamus annusest (72%) väljaheitega (muutumatul kujul või metaboliidina M2-TEZ) ja ligikaudu 14% eritus uriiniga (enamasti metaboliidina M2-TEZ), seega eritus kuni 21 päeva jooksul pärast annust kokku keskmiselt 86%. Vähem kui 1% manustatud annusest eritus uriiniga tesakaftoorina muutumatul kujul, mis näitab, et neerude kaudu eritumine ei ole inimesel peamine tesakaftoori eritumistee.

Pärast ivakaftoori ainsa ravimina suukaudset manustamist eritub enamus ivakaftoorist (87,8%) pärast metaboolset konversiooni väljaheitega. Ivakaftoori eritus vähesel määral ravimi muutumatul kujul uriini kaudu.

Maksafunktsiooni kahjustus

Pärast tesakaftoori ja ivakaftoori korduvate annuste manustamist 10 päeva jooksul suurenes mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejatel (Child-Pugh' aste B, skoor 7 kuni 9) tesakaftoori AUC ligikaudu 36% ja $C_{\max}$ 10% ning ivakaftoori AUC 50% võrreldes sarnaste demograafiliste andmetega tervete uuringus osalejatega. Nende tulemuste põhjal on soovitatav kasutada mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel Symkevi muudetud raviskeemi (vt tabelit 3 lõigus 4.2).

Raske maksakahjustuse (Child-Pugh' aste C, skoor 10 kuni 15) mõju tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetikale ei ole uuritud. Kontsentratsiooni suurenemise suurus neil patsientidel ei ole teada, kuid see on eeldatavalt suurem, kui on täheldatud mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Symkevi kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel on seega soovitatav vaid sel juhul, kui sellest saadav kasu ületab sellega kaasnevaid riske (vt tabel 3 lõigus 4.2).

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerufunktsiooni kahjustus

Tesakaftoori kasutamist ainsa ravimina või kombinatsioonis ivakaftooriga mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min) või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole uuritud. Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult tesakaftoori kasutamisel eritusid tesakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 13,7% kogu radioaktiivsusest ja 0,79% muutumatu kujul ravimina).

Inimeste farmakokineetilises uuringus ainult ivakaftoori kasutamisel eritusid ivakaftoor ja selle metaboliidid minimaalselt uriiniga (uriiniga väljus ainult 6,6% kogu radioaktiivsusest).

Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis näitasid tesakaftoori või tesakaftoori kombinatsioonis ivakaftooriga II/III faasi kliinilistes uuringutes kasutanud 665 patsiendi andmed, et kerge neerukahjustus [$N = 147$; hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR), mida hinnati neeruhaiguse korral dieedi muutmise meetodil, $60 \text{ kuni} \leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$], ja mõõdukas neerukahjustus ($N = 7$, eGFR $30 \text{ kuni} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tesakaftoori kliirensit oluliselt ei mõjutanud. Kerge ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral annuse kohandamist ei soovitata. Symkevi manustamisel kombinatsioonis ivakaftooriga raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Sugu

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid meestel ja naistel on sarnased.

Rass

Väga piiratud farmakokineetilised andmed näitavad tesakaftoori kontsentratsioonide võrreldavust europiidsest rassist ($n = 652$) ja mitteeuropiidsest rassist ($n = 8$) patsientidel. Rassil ei olnud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal kliiniliselt olulist mõju ivakaftoori farmakokineetikale europiidsest rassist ($n = 379$) ja mitteeuropiidsest rassist ($n = 29$) patsientidel.

Eakad

Symkevi ja ivakaftoori kombinatsioonravi kliinilistes uuringutes patsiente vanuses üle 75 aasta ei osalenud. Tesakaftoori ja ivakaftoori kombinatsioonravi farmakokineetilised parameetrid eakatel patsientidel (vanuses 65...72 aastat) on võrreldavad parameetritega noorematel täiskasvanutel.

Lapsed

Tesakaftoori ja ivakaftoori farmakokineetilised parameetrid on esitatud tabelis 9. Tesakaftoori/ivakaftoori farmakokineetikat alla 6 aasta vanustel lastel ei ole uuritud.

Tabel 9. Tesakaftoori ja ivakaftoori keskmine (standardhälve) kontsentratsioon vanuserühmade järgi				
Vanuserühm	Annus	Tesakaftoori keskmine (standardhälve) AUC_{0-24 h} (µg·h/ml)	Ivakaftoori keskmine (standardhälve) AUC_{0-12 h} (µg·h/ml)	M1-TEZ keskmine (standardhälve) AUC_{0-24 h} (µg·h/ml)
6 kuni < 12 aastat, < 30 kg	TEZ 50 mg üks kord ööpäevas / IVA 75 mg iga 12 h järel	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 kuni < 12 aastat, ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / IVA 150 mg iga 12 h järel	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Noorukid	TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / IVA 150 mg iga 12 h järel	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Täiskasvanud	TEZ 100 mg üks kord ööpäevas / IVA 150 mg iga 12 h järel	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
* Kontsentratsioonid kaaluvahemikus ≥ 30 kg kuni < 40 kg on prognoositud populatsiooni farmakokineetika mudeli põhjal.				

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tesakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Tiinematel rottidel täheldati tesakaftoori platsentaarbarjääri läbimist.

Juveniilse toksilisuse uuringus rottidel, kellele manustati ravimit 7. kuni 35. sünnijärgsel päeval (*postnatal day*, PND 7...35), esines suremust ja haigestumist ka väikeste annuste korral. Leiud olid annusest sõltuvad ja üldiselt raskemad, mida varem tesakaftoori manustamist sünnijärgselt alustati. Manustamine rottidele 21. kuni 49. sünnijärgsel päeval ei tekitanud toksilisust suurima annuse korral, mis oli ligikaudu kahekordne inimesele ettenähtud kontsentratsioon. Tesakaftoor ja selle metaboliit M1-TEZ on P-gp substraadid. P-gp aktiivsuse väiksemad tasemed ajus noorematel rottidel põhjustasid tesakaftoori ja M1-TEZ-i suuremaid sisaldusi ajus. Need leiud ei ole asjakohased 6- kuni 11-aastaste laste rühmale, kellele ravi on näidustatud ja kellel on P-gp aktiivsuse tasemed samaväärsed täiskasvanutel täheldatavate tasemetega.

Ivakaftoor

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ivakaftoori kasutamisega seostati seemnepõiekestes kaalu mõningat vähenemist, ravitud isasloomadega paaritatud emasloomade üldise fertiilsuse indeksi langust ja tiinuste arvu vähenemist ning ravitud emasloomade kollaskehade arvu ja implantatsioonikohtade olulist vähenemist, mille tagajärjel vähenes pesakondade keskmine suurus ja elujõuliste järglaste keskmine arv pesakonnas. Fertiilsusega seotud leidude täheldatud kõrvaltoimeteta kontsentratsioonitase on ligikaudu 5-kordne ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemne kontsentratsioon tesakaftoori/ivakaftoori manustamisel täiskasvanud inimestele maksimaalse inimesele soovitatava annusega.

Pre- ja postnataalses uuringus vähendas ivakaftoor elulemust ja laktatsiooni indekseid ja põhjustas järglaste kehamassi vähenemist. Järglaste elujõulisuse ja kasvuga seotud täheldatud kõrvaltoimeteta kontsentratsioonitase on ligikaudne 4-kordne ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemse kontsentratsioon tesakaftoori/ivakaftoori manustamisel täiskasvanud inimestele maksimaalse inimesele soovitatava annusega. Tiinetel rottidel ja küülikutel läbis ivakaftoor platsentaarbarjääri.

Noortel rottidel, kellele manustati sünnijärgselt 7. kuni 35. päeval ivakaftoor 0,25-kordses maksimaalses inimesele soovitatavas annuses, lähtudes ivakaftoori ja selle metaboliitide süsteemsest kontsentratsioonist selle manustamisel tesakaftoori/ivakaftoorina, täheldati kataraktide leide. Seda leidu ei täheldatud emaste rottide loodetel pärast ivakaftoori manustamist tiinuse 7. kuni 17. päeval, rotipoegadel, kes puutusid ivakaftooriga kokku emapiima kaudu kuni 20. sünnijärgse päevani, 7-nädalastel rottidel ega ivakaftooriga ravitud 3,5...5-kuulistel koertel. Nende leidude võimalik tähtsus inimesele ei ole teada.

Tesakaftoor/ivakaftoor

Tesakaftoori ja ivakaftoori kombinatsiooni korduvtoksilisuse uuringutes rottide ja koertega selle kombinatsiooni potentsiaalse aditiivse ja/või sünergilise toksilisuse hindamiseks ootamatuid toksilisusi ega koostoimeid ei tekkinud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Hüpromelloosatsetaatsuktsinaat
Naatriumlaaurüülsulfaat (E487)
Hüpromelloos 2910 (E464)
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti õhuke polümeerikate (Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

Hüpromelloos 2910 (E464)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)

Tableti õhuke polümeerikate (Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid)

Hüpromelloos 2910 (E464)
Hüdroksüpropüülselluloos (E463)
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

4 aastat

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüklorotrifluoroetüleenist (PCTFE) / polüvinüülkloriidist (PVC) blister alumiiniumpaberist kattega.

Pakendis on 28 tabletti (4 blisterpakendit, igas 7 tabletti).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. oktoober 2018

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. august 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Avage
Sulgemiseks vajutage lapats alla

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

E T K N R L P

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symkevi 100 mg/150 mg tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg tesakaftoori ja 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

Avage
Sulgemiseks vajutage lapats alla.

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Symkevi 50 mg/75 mg tabletid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTERPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg tesakaftoori ja 75 mg ivakaftoori.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

7 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Võtke tablette koos rasva sisaldava toiduga.

E T K N R L P

Symkevi võtmist võite alustada ükskõik millisel nädalapäeval.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1306/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDITEL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Symkevi 50 mg/75 mg tabletid
tezacaftorum/ivacaftorum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Vertex

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid tesakaftoor/ivakaftoor (tezacaftorum/ivacaftorum)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Symkevi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Symkevi võtmist
3. Kuidas Symkevit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Symkevit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Symkevi ja milleks seda kasutatakse

Symkevi sisaldab kaht toimeainet, tesakaftoori ja ivakaftoori. See ravim aitab parandada kopsurakkude talitlust mõnedel tsüstilise fibroosiga patsientidel. Tsüstiline fibroos on pärilik haigus, mille puhul kopsud ja seedeelundkond võivad paksu, kleepuva limaga ummistuda.

Symkevi avaldab toimet valgule CFTR (tsüstilise fibroosi transmebraanse juhtivuse regulaator), mis on mõnel inimesel tsüstilise fibroosi korral kahjustatud (neil on *CFTR*-geeni mutatsioon). Ivakaftoor parandab selle valguga toimimist ja tesakaftoor suurendab selle valguga hulka raku pinnal. Symkevit võetakse tavaliselt koos teise ravimi, ivakaftooriga.

Symkevi kasutamine koos ivakaftooriga on ette nähtud 6-aastaste ja vanemate tsüstilise fibroosiga patsientide pikaajaliseks raviks, kellel on teatavad geenimutatsioonid, mis põhjustavad CFTR-valgu sisalduse ja/või talitluse vähenemist.

Symkevi võtmine koos ivakaftooriga aitab teil paremini hingata, kuna parandab teie kopsude funktsiooni. Võite ka märgata, et te ei haigestu enam nii sageli ja/või et teil on kergem kaalus juurde võtta.

2. Mida on vaja teada enne Symkevi võtmist

Symkevit ei tohi võtta

- **kui olete** tesakaftoori, ivakaftoori või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Pidage nõu oma arstiga enne tablettide võtmist, kui see puudutab teid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud häireid maksa töös. Arst peab võib-olla kohandama teie annust (vt lõik 4).

- Arst teeb enne ravi alustamist Symkeviga ja ravi ajal **vereanalüüse maksa kontrollimiseks**, eriti, kui teil on esinenud varem vereanalüüsides maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Tsüstilise fibroosi korral on patsientidel, keda ravitakse Symkeviga, esinenud maksaensüümide aktiivsuse suurenemist veres.
- Teiste *CFTR* modulaatorite raviskeemide kasutamisel on maksahaigusega või maksahaiguseta patsientidel esinenud maksakahjustust ja maksafunktsiooni halvenemist. Maksafunktsiooni halvenemine võib olla tõsine ja vajada maksasiirdamist.

Öelge kohe oma arstile, kui teil on maksahäirete sümptomeid. Need on loetletud lõigus 4.

- Symkevi võtmise ajal on patsientidel esinenud depressiooni (sealhulgas enesetapumõtteid, muutusi käitumises, ärevust ja unehäireid), mis tavaliselt algab ravi esimese kolme kuu jooksul. Öelge kohe arstile, kui teil (või kellelgi, kes seda ravimit võtab) tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest, mis võivad olla depressiooni nähud: kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne või enesevigastamise või enesetapu mõtted ja/või unehäired (vt lõik 4)
- **Arst võib** enne ravi alustamist Symkeviga ja ravi ajal **kontrollida teie silmi**. Mõnel seda ravi saaval lapsel ja noorukil on esinenud silmaläätse hägusust (kaed), mis nägemist ei mõjutanud.
- **Pidage nõu oma arstiga, kui teil on või on olnud häireid neerude töös.**
- **Öelge oma arstile** enne ravi alustamist, kui teile on tehtud **elundi siirdamine**.

Alla 6 aasta vanused lapsed

Symkevit ei tohi kasutada alla 6-aastastel lastel. Ei ole teada, kas Symkevi on alla 6 aasta vanustele ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Symkevi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid võivad mõjutada Symkevi toimet või suurendada kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust. Eelkõige öelge oma arstile, kui võtate mõnda allpool loetletud ravimit. Kui võtate mõnda neist ravimitest, võib teie arst mõne ravimi annust muuta.

- **Seenevastased ravimid** (kasutatakse seeninfektsioonide raviks). Need on muu hulgas ketokonasool, itrakonasool, posakonasool, vorikonasool ja flukonasool.
- **Antibiootikumid** (kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks). Need on muu hulgas telitromütsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin ja rifabutiin.
- **Krampidevastased ravimid** (kasutatakse epilepsia ja epilepsiahoogude raviks). Need on muu hulgas fenobarbitaal, karbamasepiin ja fenütoiin.
- **Taimsed ravimid**. See on näiteks liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*).
- **Immunosuppressandid** (kasutatakse pärast elundisiirdamist). Need on muu hulgas tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus ja everoliimus.
- **Südame glükosiidid** (kasutatakse mõningate südamehaiguste raviks). See on näiteks digoksiin.
- **Hüübimisvastased ravimid** (kasutatakse verehüüvete ennetamiseks). See on näiteks varfariin.
- **Diabeediravimid**. Need on muu hulgas glimepiriid ja glipisiid.

Symkevi koos toidu ja joogiga

Ravi ajal vältige greipi sisaldavaid toite või jooke, sest need võivad Symkevi kõrvaltoimeid suurendada, kuna suurendavad Symkevi sisaldust teie kehas.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

- **Rasedus.** Raseduse ajal võib olla parem selle ravimi kasutamist vältida. Teie arst aitab teil otsustada, mis on teile ja teile lapsele kõige parem.
- **Imetamine.** Tesakaftoor ja ivakaftoor erituvad rinnapiima. Teie arst võtab arvesse imetamise kasu lapsele ja ravi kasu teile, et aidata teil otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Symkevi võib tekitada teil pearinglust. Kui tunnete pearinglust, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga või kasutage masinaid, välja arvatud, kui see teid ei mõjuta.

Symkevi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Symkevit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eri vanuserühmadele on Symkevi erinevate tugevustega. Veenduge, et teile on antud õige annus (allpool).

Symkevit võetakse tavaliselt koos ivakaftooriga.

Vanus/kehakaal	Hommikul (1 tablett)	Õhtul (1 tablett)
6 kuni < 12 aastat kehakaaluga < 30 kg	tesakaftoor 50 mg/ivakaftoor 75 mg	ivakaftoor 75 mg
6 kuni < 12 aastat kehakaaluga ≥ 30 kg	tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg	ivakaftoor 150 mg
12-aastased ja vanemad	tesakaftoor 100 mg/ivakaftoor 150 mg	ivakaftoor 150 mg

Võtke tablette ligikaudu 12-tunniste vahedega.

Võtke Symkevi ja ivakaftoori tablette koos rasva sisaldava toiduga. Rasva sisaldavad toidukorrad või eined on näiteks või või õlidega valmistatud või sisaldavad muna. Muud rasva sisaldavad toiduained on:

- juust, täispiim, täispiimatooted, jogurt, šokolaad
- liha, rasvane kala
- avokaado, hummus, sojatooted (tofu)
- päHKlid, rasva sisaldavad toitvad batoonid või joogid

Tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Tablett tuleb tervelt alla neelata. Ärge närige ega purustage tablette ega murdke neid osadeks enne allaneelamist.

Peate jätkama kõigi oma teiste ravimite kasutamist, välja arvatud, kui arst annab juhise nende kasutamine lõpetada.

Kui teil on mõõdukad või rasked **maksahäired**, võib teie arstil olla vajalik vähendada teie tablettide annust, sest teie maks ei töötle ravimit nii kiiresti kui tavaliselt.

Kui te võtate Symkevit rohkem, kui ette nähtud

Pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kui võimalik, võtke oma ravim ja see infoleht kaasa. Teil võib tekkida kõrvaltoimeid, sealhulgas allpool lõigus 4 loetletud kõrvaltoimeid.

Kui te unustate Symkevit võtta

- Kui unustate võtta hommikuse Symkevi või õhtuse ivakaftoori tableti ja see tuleb teile meelde mitte rohkem kui **6 tunni möödumisel** ettenähtud ajast, mil oleksite pidanud tableti võtma, võtke unustatud tablett kohe.
- Kui on möödunud **rohkem kui 6 tundi**, jätke unustatud tablett võtmata. Võtke lihtsalt järgmine tablett tavalisel ajal.
- **Ärge** võtke vahelejäanud annuse asemel kaht tabletti.

Kui te lõpetate Symkevi kasutamise

Teie arst ütleb teile, kui kaua teil on vaja Symkevit kasutada. Seda ravimit on tähtis võtta regulaarselt. Muudatusi võite teha ainult arsti korraldusel.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Maksahäirete võimalikud nähud

Tsüstilise fibroosi korral esineb väga sageli maksaensüümide aktiivsuse tõusu veres. Maksahäirete nähud võivad olla järgmised:

- valu või ebamugavustunne kõhu paremal ülaosas
- naha või silmavalgete kollaseks muutumine
- isutus
- iiveldus või oksendamine
- tume uriin

Depressioon

Selle nähud on kurb või muutunud meeleolu, ärevus, emotsionaalne ebamugavustunne.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib ükskõik milline neist sümptomitest.

Symkevi kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- peavalu
- külmetus

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- iiveldus
- ninakinnisus (nina kõrvalurgete kinnisus)

- pearinglus

Ivakaftoori kasutamisel täheldatud kõrvaltoimed:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon (külmetus), sealhulgas kurguvalu ja ninakinnisus
- peavalu
- pearinglus
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres
- lööve
- bakteritüüpide vahetumine rögas

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- vesine eritis ninast
- kõrvavalu, ebamugavustunne kõrvas
- kumin kõrvus
- kõrvasisene punetus
- sisekõrva häire (pearinglus või keerlemistunne)
- nina kõrvalurgete kinnisus
- kõripunetus
- tükk rinnanäärmes

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- kõrvakinnisus
- rinnapõletik
- rinna suurenemine meestel
- rinnanibu muutused või valu

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Kõrvaltoimed on lastel ja noorukitel sarnased nendega, mida on täheldatud täiskasvanutel.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Symkevit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Symkevi sisaldab

Toimeained on tesakaftoor ja ivakaftoor.

Symkevi 50 mg /75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg tesakaftoori ja 75 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumlaaurüülsulfaat (E487), hüpromelloos 2910 (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumkroskarmelloos (E468) ja magneesiumstearaat (E470b) (vt lõik 2 „Symkevi sisaldab naatriumi“).
- Tableti õhuke polümeerikate: hüpromelloos 2910 (E464), hüdroksüpropüülselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b).

Symkevi 100 mg /150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg tesakaftoori ja 150 mg ivakaftoori.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum: hüpromelloosatsetaatsuktsinaat, naatriumlaaurüülsulfaat (E487), hüpromelloos 2910 (E464), mikrokristalliline tselluloos (E460(i)), naatriumkroskarmelloos (E468) ja magneesiumstearaat (E470b) (vt lõik 2 „Symkevi sisaldab naatriumi“).
- Tableti õhuke polümeerikate: hüpromelloos 2910 (E464), hüdroksüpropüülselluloos (E463), titaandioksiid (E171), talk (E553b) ja kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Symkevi välja näeb ja pakendi sisu

Symkevi 50 mg/75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged ovaalsed tabletid (mõõtmed 12,7 mm x 6,78 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „V50“ ja teine külg on märgistamata.

Symkevi 100 mg/150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kollased ovaalsed tabletid (mõõtmed 15,9 mm x 8,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „V100“ ja teine külg on märgistamata.

Symkevit turustatakse järgmiste suurustega pakendites:
pakendis on 28 tabletti (4 blisterpakendit, igas 7 tabletti).

Müügiloa hoidja

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Unit 49, Block 5, Northwood Court, Northwood Crescent,
Dublin 9, D09 T665,
Iirimaa
Tel: +353 (0)1 761 7299

Tootja

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

Almac Pharma Service Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
BT63 5UA
Ühendkuningriik

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tesakaftoori/ivakaftoori perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas eleksakaftoori/tesakaftoori/ivakaftoori (ELX/TEZ/IVA) kasutamisel nii olemasoleva maksahaigusega kui ka maksahaiguseta patsientidel esinenud maksapuudulikkuse juhtude kohta saadaval olevaid andmeid, ning seoses ELX/TEZ/IVA ravimiteabes tehtud muudatustega peab ravimiohutuse riskihindamise komitee kõnealuste nähtude väga tõsise iseloomu tõttu vajalikuks teha tesakaftoori/ivakaftoori sisaldavate ravimite ravimiteabes sellekohased muudatused.

Võttes arvesse turuletulekujärgsetest teatistest ärevuse ja unetuse kohta saadaval olevaid andmeid, sealhulgas mõnel juhul kõrvaltoime kadumist ravimi ärajätmisel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee tesakaftoori/ivakaftoori põhjuslikku seost ärevuse ja unetuse tekkimisega vähemalt piisavalt võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et tesakaftoori/ivakaftoori sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tesakaftoori/ivakaftoori kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et tesakaftoori/ivakaftoori sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.