

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte
Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg tezakaftor (tezacaftor) og 75 mg ivakaftor (ivacaftor).

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tezakaftor (tezacaftor) og 150 mg ivakaftor (ivacaftor).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hvit, kapselformet tablett preget med "V50" på den ene siden og blank på den andre siden (mål 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

Gul, kapselformet tablett preget med "V100" på den ene siden og blank på den andre siden (mål 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symkevi er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor tabletter til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 6 års alder som er homozygot for *F508del*-mutasjonen, eller som er heterozygot for *F508del*-mutasjonen og har én av følgende mutasjoner i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Symkevi skal kun forskrives av leger med erfaring innen behandling av CF. Dersom pasientens genotype er ukjent, bør det foretas en nøyaktig og validert genotypingsmetode for å bekrefte en av de indiserte mutasjonene ved genotyping.

Dosering

Voksne, ungdom og barn fra 6 års alder skal doseres i henhold til tabell 1.

Tabell 1: Doseringsanbefalinger for pasienter fra 6 års alder		
Alder/vekt	Morgen (1 tablett)	Kveld (1 tablett)
6 til < 12 år som veier < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 til < 12 år som veier ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
≥ 12 år	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Anbefalt morgen- og kveldsdose skal tas med ca. 12 timers mellomrom, sammen med fettholdig mat (se Administrasjonsmåte).

Glemt dose

Dersom det er gått 6 timer eller mindre fra morgen- eller kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ta den glemte dosen så snart som mulig og deretter fortsette med opprinnelig doseringsplan.

Dersom det er gått mer enn 6 timer fra morgen- eller kveldsdosen ble glemt, skal pasienten ikke ta den glemte dosen. Neste fastsatte dose kan tas til vanlig tid.

Det skal ikke tas mer enn én dose av hver tablett på samme tid.

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

Dosen av Symkevi og ivakaftor bør justeres ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere.

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin, verapamil) eller sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin), bør dosen reduseres i henhold til tabell 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere		
Alder/vekt	Moderate CYP3A-hemmere	Sterke CYP3A-hemmere
6 år til < 12 år, < 30 kg	Annenhver morgen: - én tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg én gang daglig på første dag - én tablett ivakaftor 75 mg neste dag. Fortsett med tabletter annenhver dag. Ingen kveldsdose.	Én morgentablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Annenhver morgen: - én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig på første dag - én tablett ivakaftor 150 mg neste dag. Fortsett med tabletter annenhver dag. Ingen kveldsdose.	Én morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.

Tabell 2: Doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A-hemmere		
Alder/vekt	Moderate CYP3A-hemmere	Sterke CYP3A-hemmere
12 år og eldre	Annenhver morgen: - én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig på første dag - én tablett ivakaftor 150 mg neste dag. Fortsett med tabletter annenhver dag. Ingen kveldsdose.	Én morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg to ganger i uken, med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. Ingen kveldsdose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerheten, effekten og farmakokinetikken til Symkevi er undersøkt hos et begrenset antall eldre pasienter. Dosejustering spesifikk for denne pasientpopulasjonen er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er anbefalt hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

For dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se tabell 3). Det er ingen erfaring med bruk av Symkevi hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør Symkevi brukes med en redusert dose (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig for Symkevi hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Tabell 3: Doseringsanbefalinger ved bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon		
Alder/vekt	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Alvorlig (Child-Pugh klasse C)
6 år til < 12 år, < 30 kg	Én morgentablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Én morgentablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervaller bør endres ut fra klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	Én morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig. Ingen kveldsdose.	Én morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervaller bør endres ut fra klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.

Tabell 3: Doseringsanbefalinger ved bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon		
Alder/vekt	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Alvorlig (Child-Pugh klasse C)
12 år og eldre	En morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig. Ingen kveldsdose.	En morgentablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig eller sjeldnere. Doseringsintervaller bør endres ut fra klinisk respons og tolerabilitet. Ingen kveldsdose.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Symkevi hos barn under 6 år har ikke ennå blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging da det for tiden ikke er tilgjengelige kliniske data som støtter disse administrasjonsmåtene.

Både Symkevi og ivakaftor tabletter bør tas sammen med fettholdig mat, slik som mat anbefalt i standard retningslinjer for ernæring (se pkt. 5.2).

Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør unngås under behandling (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Symkevi skal ikke forskrives til pasienter med CF som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har en ytterligere *CFTR*-mutasjon som ikke er listet opp i pkt. 4.1.

Forhøyede transaminaser og leverskade

Dekompensert leverfunksjon, inkludert leversvikt som medførte transplantasjon og dødsfall, har blitt rapportert hos CF-pasienter med underliggende cirrhose og portal hypertensjon, under behandling med andre *CFTR*-modulerende regimer. TEZ/IVA i kombinasjon med IVA skal brukes med forsiktighet hos pasienter med avansert leversykdom, og kun dersom fordelene forventes å oppveie risikoene. Dersom TEZ/IVA brukes hos disse pasientene, skal de overvåkes nøye etter behandlingsstart (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Forhøyede transaminaser er vanlig hos pasienter med CF, og er observert hos noen pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, så vel som ved ivakaftor monoterapi. Leverfunksjonsprøver anbefales derfor hos alle pasienter før oppstart av behandling, hver tredje måned første behandlingsår og deretter årlig. Hos pasienter med en anamnese med transaminaseøkninger bør hyppigere kontroll av leverfunksjonsprøver overveies. Ved signifikante transaminaseøkninger (f.eks. pasienter med ALAT eller ASAT > 5 x øvre normalgrense [ULN], eller ALAT eller ASAT > 3 x ULN og bilirubin > 2 x ULN), bør doseringen avbrytes og laboratorieprøver overvåkes nøye til forstyrrelsen opphører. Etter opphør av transaminaseøkninger bør nytte og risiko ved å gjenoppta behandlingen overveies (se pkt. 4.8).

Nedsatt leverfunksjon

Bruk av Symkevi er ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon med mindre nytten forventes å oppveie risikoen (se pkt. 4.2 og 5.2).

Depresjon

Depresjon (inkludert selvmordstanker og selvmordsforsøk) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med IVA/TEZ, vanligvis innen tre måneder etter behandlingsstart og hos pasienter med en anamnese med psykiatriske lidelser. I noen tilfeller ble symptombedring rapportert etter dosereduksjon eller seponering av behandlingen. Pasienter (og omsorgspersoner) skal informeres om behovet for å overvåke for nedstemthet, selvmordstanker og uvanlige endringer i atferd, og kontakte helsepersonell umiddelbart dersom slike symptomer oppstår.

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

Symkevi i kombinasjon med ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med CF som har fått organtransplantasjon. Bruk hos transplanterte pasienter er derfor ikke anbefalt. Se pkt. 4.5 for interaksjoner med ciklosporin eller takrolimus.

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

Tezakaftor- og ivakaftoreksponeringen kan reduseres ved samtidig bruk av CYP3A-induktorer, noe som kan føre til nedsatt effekt av Symkevi og ivakaftor. Derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

CYP3A-hemmere

Dosen av Symkevi og ivakaftor må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5 og tabell 2 i pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Katarakter

Tilfeller av ikke-medfødt uklar linse uten synspåvirkning er rapportert hos pediatriske pasienter behandlet med regimer som inneholder ivakaftor. Selv om det forelå andre risikofaktorer i noen av tilfellene (som bruk av kortikosteroider og eksponering for stråling), kan en mulig risiko knyttet til behandlingen ikke utelukkes. Øyeundersøkelser før og under behandling anbefales hos pediatriske pasienter som begynner med behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor (se pkt. 5.3).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor

CYP3A-induktorer

Tezakaftor og ivakaftor er CYP3A-substrater (ivakaftor er et sensitivt CYP3A-substrat). Samtidig bruk av CYP3A-induktorer kan medføre redusert eksponering og dermed redusert effekt av Symkevi og ivakaftor. Samtidig bruk av ivakaftor og rifampicin, en sterk CYP3A-induktor, reduserte ivakaftoreksponeringen signifikant [areal under kurven (AUC)] med 89 %. Det kan også forventes at tezakaftoreksponeringen reduseres signifikant ved samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer, og derfor er samtidig bruk av sterke CYP3A-induktorer ikke anbefalt.

Eksempler på sterke CYP3A-induktorer er rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte tezakaftoreksponeringen (målt som AUC) 4 ganger og økte ivakaftors AUC 15,6 ganger. Dosen av Symkevi bør justeres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se tabell 2 i pkt. 4.2).

Eksempler på sterke CYP3A-hemmere er ketokonazol, itraconazol, posakonazol og vorikonazol, telitromycin og klaritromycin.

Fysiologisk baserte farmakokinetikkmodeller har indikert at samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, kan øke tezakaftoreksponeringen (AUC) ca. 2 ganger. Samtidig bruk av flukonazol økte ivakaftors AUC 3 ganger. Dosen av Symkevi og ivakaftor bør justeres ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (se tabell 2 i pkt. 4.2).

Eksempler på moderate CYP3A-hemmere er flukonazol, erytromycin og verapamil.

Samtidig bruk av grapefruktjuice, som har ett eller flere innholdsstoffer som hemmer CYP3A moderat, kan øke ivakaftor- og tezakaftoreksponeringen. Mat eller drikke som inneholder grapefrukt bør derfor unngås under behandling (se pkt. 4.2).

Mulighet for at tezakaftor/ivakaftor interagerer med transportproteiner

In vitro-studier har vist at tezakaftor er et substrat for opptakstransportprotein OATP1B1, og efflukstransportproteinene P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). Tezakaftor er ikke et substrat for OATP1B3. Det forventes ikke at tezakaftors eksponering påvirkes signifikant ved samtidig bruk av hemmere av OATP1B1, P-gp eller BCRP, grunnet dets høye permeabilitet og lave sannsynlighet for å bli utskilt intakt. Eksponeringen av M2-TEZ (en tezakaftormetabolitt) kan imidlertid økes av P-gp-hemmere. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av P-gp-hemmere sammen med Symkevi.

In vitro-studier har vist at ivakaftor ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Ivakaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. Grunnet dets høye permeabilitet og lav sannsynlighet for at det utskilles intakt, forventes ikke samtidig bruk av BCRP-hemmere å påvirke eksponeringen av ivakaftor og M1-IVA. Eventuelle endringer i eksponeringen av M6-IVA forventes ikke å være klinisk relevante.

Ciprofloksacin

Samtidig bruk av ciprofloksacin påvirket ikke tezakaftor- eller ivakaftoreksponeringen. Dosejustering er ikke nødvendig når Symkevi gis sammen med ciprofloksacin.

Legemidler som påvirkes av tezakaftor og ivakaftor

CYP2C9-substrater

Ivakaftor kan hemme CYP2C9. Overvåking av internasjonal normalisert ratio (INR) er derfor anbefalt ved samtidig bruk av warfarin og Symkevi gitt i kombinasjon med ivakaftor. Andre legemidler hvor eksponeringen kan øke, er glimepirid og glipizid. Disse legemidlene skal brukes med forsiktighet.

CYP3A-, digoksin og andre P-gp-substrater

CYP3A-substrater

Samtidig bruk av (oral) midazolam, et sensitivt CYP3A-substrat, påvirket ikke midazolameksponeringen. Dosejustering av CYP3A-substrater er ikke nødvendig ved samtidig bruk av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor.

Digoksin og andre P-gp-substrater

Samtidig bruk av digoksin, et sensitivt P-gp-substrat, økte digoksineksponeringen 1,3 ganger, sammenfallende med ivakaftors svake hemming av P-gp. Bruk av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor kan øke systemisk eksponering for legemidler som er sensitive P-gp-substrater, noe som kan øke eller forlenge deres terapeutiske effekt og bivirkninger. Når det brukes samtidig med digoksin eller andre P-gp-substrater med smal terapeutisk indeks, slik som ciklosporin, everolimus, sirolimus og takrolimus, bør det utvises forsiktighet med relevant overvåking.

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

Symkevi i kombinasjon med ivakaftor er undersøkt sammen med et oralt antikonsepsjonsmiddel med østrogen/progesteron og ble funnet å ikke ha noen signifikant effekt på eksponeringen for det orale antikonsepsjonsmidlet. Symkevi og ivakaftor forventes ikke å modifisere effekten til orale antikonseptiva.

OATP1B1-substrater

Symkevi i kombinasjon med ivakaftor er undersøkt sammen med pitavastatin, et OATP1B1-substrat, og ble funnet å ikke ha noen klinisk relevant effekt på pitavastatineksponeringen (1,24 ganger økt eksponering basert på AUC). Dosejustering av OATP1B1-substrater er ikke nødvendig ved samtidig bruk av Symkevi.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av tezakaftor eller ivakaftor hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av behandlingen under graviditet.

Amming

Begrensede data viser at tezakaftor og ivakaftor blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet

og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Tezakaftor

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av tezakaftor på fertilitet hos mennesker. Tezakaftor påvirket ikke indekser for fertilitet og reproduksjonsevne hos hann- og hunnrotter ved doser opp til 100 mg/kg/døgn.

Ivakaftor

Det er ingen tilgjengelige data på effekten av ivakaftor på fertilitet hos mennesker. Ivakaftor påvirket fertilitet hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Symkevi i kombinasjon med ivakaftor har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet er rapportert hos pasienter som har fått Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, samt ved ivakaftor monoterapi (se pkt. 4.8). Pasienter som blir svimle bør frarådes å kjøre eller bruke maskiner til symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligste bivirkningene hos pasienter fra 12 års alder som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i de kliniske fase III-studiene var hodepine (14 % mot 11 % for placebo) og nasofaryngitt (12 % mot 10 % for placebo).

Bivirkningstabell

Tabell 4 gjenspeiler bivirkninger observert med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og med ivakaftor monoterapi i kliniske studier. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4. Bivirkninger		
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt*	svært vanlige
	Rhinitt	vanlige
Psykiatriske lidelser	Depresjon	ikke kjent
Nevrologiske sykdommer	Hodepine*, svimmelhet*	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter, ubehag i øret, tinnitus, trommehinnehyperemi, vestibulær lidelse	vanlige
	Tette ører	mindre vanlige

Tabell 4. Bivirkninger		
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Smerter i munn og svelg, nesetetthet	svært vanlige
	Tette bihuler*, erytem i svelget	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Abdominal smerter, diaré	svært vanlige
	Kvalme*	vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Transaminaseøkninger	svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	svært vanlige
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Kuler i brystet	vanlige
	Brystinflammasjon, gynekomasti, brystvortelidelse, brystvortesmerter	mindre vanlige
Undersøkelser	Bakterier i sputum	svært vanlige

*Bivirkninger observert under kliniske studier med IVA/TEZ i kombinasjon med ivakaftor.

Sikkerhetsdata fra 1042 voksne og 130 barn i alderen 6 til under 12 år, som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i opptil ytterligere 96 uker i to rollover-studier av langtidssikkerhet og -effekt (henholdsvis studie 661-110 og studie 661-116 del A) var sammenfallende med sikkerhetsdata fra de placebokontrollerte fase III-studiene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Transaminaseøkninger

I de placebokontrollerte fase III-studiene med voksne (inntil 24 uker) var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 eller > 3 x ULN tilsvarende hos pasienter behandlet med Symkevi og pasienter behandlet med placebo: henholdsvis 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med Symkevi, og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos pasienter behandlet med placebo. Én pasient (0,2 %) som fikk behandling og to pasienter (0,4 %) som fikk placebo seponerte behandlingen permanent på grunn av økte transaminaser. Ingen pasienter behandlet med Symkevi fikk en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt totalbilirubin > 2 x ULN.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor ble evaluert hos 124 pasienter mellom 6 og opptil 12 år. Dosen med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg og ivakaftor 150 mg har ikke blitt undersøkt i kliniske studier hos barn mellom 6 og opptil 12 år som veier mellom 30 og < 40 kg.

Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos barn og ungdom, og er også lik som hos voksne pasienter.

I den åpne 24 uker lange fase III-studien hos pasienter mellom 6 og opptil 12 år (studie 661-113 del B, n = 70) var insidensen av maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) > 8, > 5 og > 3 x ULN henholdsvis 1,4 %, 4,3 % og 10,0 %. Ingen pasienter behandlet med Symkevi fikk en transaminaseøkning > 3 x ULN forbundet med økt total bilirubin > 2 x ULN, eller seponerte Symkevi-behandling på grunn av transaminaseøkninger. Én pasient avbrøt behandlingen på grunn av transaminaseøkninger og kunne senere fortsette med Symkevi-behandling (se pkt. 4.4 for behandling av transaminaseøkninger).

Andre spesielle populasjoner

Sikkerhetsprofilen til Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, inkludert respirasjonsbivirkninger (f.eks. ubehag i brystet, dyspné og respirasjonsforstyrrelser), var generelt lik på tvers av alle undergrupper av pasienter, inkludert analyse ut fra alder, kjønn og baseline prosent av forventet FEV₁ (ppFEV₁).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen kjent risiko ved overdosering med Symkevi, og det finnes intet spesifikt antidot mot en eventuell overdosering. Behandling av overdosering består av generelle støttetiltak, inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre preparater med virkning på respirasjonssystemet, ATC-kode: R07AX31

Virkningsmekanisme

Tezakaftor er en selektiv CFTR-korrigerende substans som bindes til første *Membrane Spanning Domain* (MSD-1) av CFTR. Tezakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av normale og flere mutante CFTR-former (inkludert F508del-CFTR), slik at mengden av CFTR-protein som leveres til celleoverflaten øker, noe som gir økt kloridtransport *in vitro*.

Ivakaftor er en CFTR-forsterker som øker sannsynligheten for åpen kanal (eller regulering) i CFTR på celleoverflaten, som gir økt kloridtransport. For at ivakaftor skal fungere, må CFTR-proteinet foreligge på celleoverflaten. Ivakaftor kan forsterke CFTR-proteinet som leveres til celleoverflaten av tezakaftor, noe som gir en ytterligere økning av kloridtransport enn med virkestoffene hver for seg. Kombinasjonen er rettet mot det unormale CFTR-proteinet ved å øke mengden og funksjonen av CFTR på celleoverflaten og dermed øke høyde av luftveisoverflatevæske og ciliærbevegelsesfrekvens *in vitro* i humane bronkialepitel (HBE)-celler fra homozygote F508del CF-pasienter. De eksakte mekanismene som gjør at tezakaftor bedrer cellulær prosessering og transport av F508del-CFTR og ivakaftor forsterker F508del-CFTR, er ikke kjent.

Farmakodynamiske effekter

Effekter på klorid i svette

I studie 661-106 (pasienter homozygote for F508del-mutasjonen) var behandlingsforskjellen mellom Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og placebo i gjennomsnittlig endring i klorid i svette fra baseline til uke 24, -10,1 mmol/l (95 % KI: -11,4, -8,8; nominell $P < 0,0001^*$).

I studie 661-108 (pasienter heterozygote for F508del-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet) var behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig absolutt endring i klorid i svette fra baseline til uke 8, -9,5 mmol/l (95 % KI: -11,7, -7,3; nominell $P < 0,0001^*$) mellom Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og placebo, og -4,5 mmol/l (95 % KI: -6,7, -2,3; nominell $P < 0,0001^*$) mellom ivakaftor og placebo.

I studie 661-115 (pasienter mellom 6 og opptil 12 år som var homozygote eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og en annen mutasjon forbundet med CFTR-restaktivitet) var behandlingens gjennomsnittlige absolutte endring av klorid i svette fra baseline til uke 8 -12,3 mmol/l (95 % KI: -15,3, -9,3; nominell *P*-verdi <0,0001). I analyser av undergrupper var gjennomsnittlig absolutt endring -12,9 mmol/l (95 % KI: -16,0, -9,9) for pasienter med F/F og for pasienter med F/RF var gjennomsnittlig absolutt endring -10,9 mmol/l (95 % KI: -20,8, -0,9).

*Nominell *p*-verdi, basert på hierarkisk analyseprosedyre.

I studie 661-116 del A ble pasienter (fra 6 års alder) overført fra studie 661-113 del B og 661-115. Endringene observert i klorid i svette i studie 661-113 del B og 661-115 vedvarte gjennom 96 ukers behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor. I uke 96 var LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i hovedstudiene i klorid i svette -16,2 mmol/l (95 % KI: -21,9, -10,5) for pasienter fra studie 661-113 del B, og -13,8 mmol/l (95 % KI: -17,7, -9,9) for pasienter fra studie 661-115.

EKG-evaluering

Verken tezakaftor eller ivakaftor forlenger QTcF-tiden hos friske forsøkspersoner ved 3 ganger den terapeutiske dosen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til Symkevi i kombinasjon med ivakaftor 150 mg tablett hos ungdommer og voksne pasienter med CF ble påvist i to dobbeltblindede, kontrollerte, fase III-studier (studie 661-106 og studie 661-108), og en åpen forlengelses-, fase III-studie (studie 661-110).

Studie 661-106 var en 24 ukers, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie. Totalt 504 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 26,3 år) som var homozygote for *F508del*-mutasjonen i *CFTR*-genet ble randomisert (1:1 randomisering: 248 Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, 256 placebo). Pasientene hadde en prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over ett sekund (ppFEV₁) ved screening på 40 til 90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline var 60,0 % (variasjonsbredde: 27,8 % til 96,2 %).

Studie 661-108 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, 8 ukers overkrysningsstudie med 2 perioder og 3 behandlinger. Totalt 244 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 34,8 år) som var heterozygote for *F508del*-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet ble randomisert og fikk behandlingssekvenser som omfattet Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, ivakaftor og placebo. Pasientene hadde en ppFEV₁ ved screening på 40 til 90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline var 62,3 % (variasjonsbredde: 34,6 % til 93,5 %).

Pasienter i studie 661-106 og 661-108 fortsatte med sin standard CF-behandling i studiene (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og hypertont saltvannsoppløsning), og var kvalifiserte til å gå over i en 96 ukers åpen forlengelsesstudie (studie 661-110). Pasientene hadde en bekreftet genotype av en protokollspesifisert *CFTR*-mutasjon, og en bekreftet CF-diagnose.

Pasienter med en anamnese med kolonidannende organismer forbundet med en raskere reduksjon i lungestatus, slik som *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hadde to eller flere unormale leverfunksjonsprøver ved screening (ALAT, ASAT, AP, GGT $\geq 3 \times$ ULN eller totalbilirubin $\geq 2 \times$ ULN) eller ASAT eller ALAT $\geq 5 \times$ ULN, ble ekskludert fra begge studier.

Studie 661-106

I studie 661-106 medførte behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ (se tabell 5). Behandlingsforskjellen mellom Symkevi (i kombinasjon med ivakaftor) og placebo for det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV₁ fra baseline til uke 24 var 4,0 prosentpoeng (95 % KI: 3,1; 4,8; *P* < 0,0001). Gjennomsnittlig

bedring i ppFEV₁ ble observert ved første evaluering på dag 15 og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, kjønn, baseline ppFEV₁, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig bruk av standard CF-behandling og geografisk region. Se tabell 5 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene.

Tabell 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 661-106)			
Analyse	Statistikk	Placebo N = 256	Symkevi i kombinasjon med ivakaftor N = 248
Primære			
ppFEV ₁ Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med uke 24 (prosentpoeng)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI)	4,0 (3,1; 4,8)	
	P-verdi	P < 0,0001*	
Viktigste sekundære			
ppFEV ₁ Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
Relativ endring fra baseline til og med uke 24 (%)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI)	6,8 (5,3; 8,3)	
	P-verdi	P < 0,0001*	
Lungeeksaserbasjoner	Antall forsøkspersoner med hendelser (n)/N Antall hendelser (hendelsesrate pr. år [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Antall lungeeksaserbasjoner fra baseline til og med uke 24	Rate-ratio (RR) (95 % KI) P-verdi	0,65 (0,48; 0,88) P = 0,0054*	

Tabell 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 661-106)

Analyse	Statistikk	Placebo N = 256	Symkevi i kombinasjon med ivakaftor N = 248
BMI Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Absolutt endring fra baseline til uke 24 (kg/m ²)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI)	0,06 (-0,08; 0,19)	
	P-verdi	P = 0,4127 [#]	
CFQ-R respirasjonsdomene- score Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Absolutt endring fra baseline til og med uke 24 (poeng)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI)	5,1 (3,2; 7,0)	
	P-verdi	nominell P < 0,0001 [±]	
ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, SD: standardavvik, LS gjennomsnitt: minste kvadrats gjennomsnittsforhold, KI: konfidensintervall, BMI: kroppsmasseindeks, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose. **Blandet effekt-modell for gjentatte målinger med behandling, besøk, behandling-vs.-besøk- interaksjon, kjønn, aldersgruppe (< 18, ≥ 18 år) ved screening, baselineverdi og baselineverdi-vs.-besøk-interaksjon som fast effekt. *Indikerer statistisk signifikans bekreftet ved den hierarkiske analyseprosedyren. †Estimert hendelsesrate pr. år beregnet med 48 uker pr. år. #P-verdi ikke statistisk signifikant. ±Nominell p-verdi, basert på hierarkisk analyseprosedyre.			

Symkevi i kombinasjon med ivakaftor var forbundet med en lavere hendelsesrate pr. år av alvorlige lungeeksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse eller intravenøs antibiotikabehandling (0,29) sammenlignet med placebo (0,54). Rate-ratio mot placebo var 0,53 (95 % KI: 0,34, 0,82; nominell $P = 0,0042$). Forekomsten av lungeeksaserbasjoner som krevde intravenøs antibiotikabehandling var lavere i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo (RR: 0,53 [95 % KI: 0,34, 0,82]; nominell $P = 0,0042$). Forekomsten av lungeeksaserbasjoner som krevde sykehusinnleggelse var lik i behandlingsgruppene (RR: 0,78 [95 % KI: 0,44, 1,36]; $P = 0,3801$).

BMI økte i begge behandlingsgrupper (Symkevi i kombinasjon med ivakaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Behandlingsforskjellen på 0,06 kg/m² for gjennomsnittlig endring i BMI fra baseline til uke 24 (95 % KI: -0,08, 0,19) var ikke statistisk signifikant ($P = 0,4127$).

For CFQ-R respirasjonsdomene-score (et mål for respirasjonssymptomer relevante for CF-pasienter, inkludert hoste, sputumproduksjon og pustevansker), var prosentandelen av forsøkspersoner med minst 4 poengs økning fra baseline (minimal klinisk relevant forskjell) 51,1 % for Symkevi og 35,7 % for placebo i uke 24.

Studie 661-108

Av de 244 pasientene inkludert i studie 661-108 var følgende indiserte mutasjoner forbundet med CFTR restaktivitet representert: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

I studie 661-108 medførte behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ (se tabell 6). Behandlingsforskjellen mellom pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og placebo for det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring i ppFEV₁ fra baseline til gjennomsnittet av uke 4 og uke 8 var 6,8 prosentpoeng (95 % KI: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Behandlingsforskjellen mellom pasienter behandlet med ivakaftor alene og placebo var 4,7 prosentpoeng (95 % KI: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) og 2,1 prosentpoeng (95 % KI: 1,2; 2,9) mellom pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og ivakaftor alene. Gjennomsnittlig bedring i ppFEV₁ ble observert ved første evaluering på dag 15 og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 8 uker. Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, sykdommens alvorlighetsgrad, kjønn, mutasjonsklasse, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig bruk av standard CF-behandling og geografisk region. Se tabell 6 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene.

Tabell 6: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 661-108)				
Analyse	Statistikk	Placebo N = 161	Ivakaftor N = 156	Symkevi i kombinasjon med ivakaftor N = 161
ppFEV ₁ Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
Absolutt endring fra baseline til gjennomsnittet av uke 4 og uke 8 (prosentpoeng)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Behandlingsforskjell mot placebo LS gjennomsnitt (95 % KI)	NA	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	<i>P</i> -verdi	NA	<i>P</i> < 0,0001*	<i>P</i> < 0,0001*
	Behandlingsforskjell mot IVA LS gjennomsnitt (95 % KI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)
CFQ-R respirasjonsdomene- score Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
Absolutt endring fra baseline til gjennomsnittet av uke 4 og uke 8 (poeng)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)
	Behandlingsforskjell mot placebo LS gjennomsnitt (95 % KI)	NA	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	<i>P</i> -verdi	NA	<i>P</i> < 0,0001*	<i>P</i> < 0,0001*
	Behandlingsforskjell mot IVA LS gjennomsnitt (95 % KI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
ppFEV ₁ : prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, SD: standardavvik, LS gjennomsnitt: minste kvadrats gjennomsnittsforhold, KI: konfidensintervall, NA: ikke relevant, IVA: ivakaftor, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose. ** Lineær blandet effekt-modell med behandling, periode og studiens baseline ppFEV ₁ som faste effekter og forsøksperson som vilkårlig effekt. *Indikerer statistisk signifikans bekreftet ved den hierarkiske analyseprosedyren.				

Undergruppeanalyse av pasienter med alvorlig lungefunksjon (ppFEV₁ < 40)

Studie 661-106 og studie 661-108 inkluderte totalt 39 pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor med ppFEV₁ <40. Det var 23 pasienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline som fikk Symkevi og 24 pasienter som fikk placebo i studie 661-106. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med Symkevi og placebo for absolutt endring i ppFEV₁ til og med uke 24 i denne undergruppen var 3,5 prosentpoeng (95 % KI: 1,0; 6,1). Det var 16 pasienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline som fikk Symkevi, 13 som fikk ivakaftor og 15 som fikk placebo i studie 661-108. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med Symkevi og placebo for absolutt endring i ppFEV₁ til gjennomsnittet av uke 4 og uke 8 var 4,4 prosentpoeng (95 % KI: 1,1; 7,8). Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med ivakaftor og placebo var 4,4 prosentpoeng (95 % KI: 0,9; 7,9).

Studie 661-110

Studie 661-110 var en fase III, åpen, multisenter, rollover, 96 ukers studie for evaluering av sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter fra studie 661-106 (n = 462) og 661-108 (n = 227). Effekt var et sekundært mål i studie 661-110, og effektendepunktene ble ikke justert for flere sammenligninger.

Pasienter som fikk placebo i både studie 661-106 og studie 661-108, viste bedring i ppFEV₁ ved behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 661-110 [studie 661-106: endring innen gruppe = 2,1 (95 % KI: 0,8; 3,3) prosentpoeng, studie 661-108: endring innen gruppe = 4,1 (95 % KI: 2,2; 6,0) prosentpoeng]. Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i hovedstudiene og fortsatte med behandling, viste en liten forverring i ppFEV₁ i forlengelsesstudien, men samlet behandlingseffekt var fortsatt positiv til og med henholdsvis uke 120 og uke 104 for studie 661-106 og studie 661-108.

Tilsvarende trender ble observert for CFQ-R respirasjonsdomene-score, lungeeksaserbasjonsrate og BMI.

Pediatrisk populasjon

Ungdom fra 12 års alder

Ungdom ble inkludert sammen med voksne i studiene.

Ungdomspasienter med CF som var homozygot for F508del-mutasjonen i CFTR-genet (studie 661-106)

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i ppFEV₁ var 3,5 (0,6) prosentpoeng i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og -0,4 (0,6) prosentpoeng i placebogruppen i studie 661-106. Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 661-106 og fortsatte med behandling, viste vedvarende bedring i ppFEV₁ til og med uke 96 i studie 661-110 [endring innen gruppe = 1,5 (1,6) prosentpoeng]. Pasienter som tidligere var behandlet med placebo og fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 661-110, viste en økning på 0,9 (1,7) prosentpoeng.

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i BMI z-verdi var -0,01(0,05) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og 0,00 (0,05) kg/m² i placebogruppen i studie 661-106. I studie 661-110 vedvarte endringen i BMI z-verdi i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, og pasienter tidligere behandlet med placebo viste en økning på 0,12 (0,07) kg/m².

Ungdomspasienter med CF som var heterozygot for F508del-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet (studie 661-108)

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i ppFEV₁ var 11,7 (1,2) prosentpoeng i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, 7,6 (1,2) prosentpoeng i ivakaftorgruppen og -0,4 (1,2) prosentpoeng i placebogruppen i studie 661-108. Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 661-108 og fortsatte med behandling, viste vedvarende bedring i ppFEV₁ til og med uke 96 i studie 661-110 [endring innen gruppe = 16,9 (4,0) prosentpoeng]. Pasienter som tidligere var behandlet med ivakaftor eller placebo og fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 661-110, viste en økning på henholdsvis 4,1 (4,5) prosentpoeng og 6,0 (3,5) prosentpoeng.

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i BMI z-verdi var 0,24 (0,07) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, 0,20 (0,07) kg/m² i ivakaftorgruppen og 0,04 (0,07) kg/m² i placebogruppen i studie 661-108. I studie 661-110 vedvarte endringen i BMI z-verdi i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor 0,29 (0,22) kg/m², i ivakaftorgruppen 0,23 (0,27) kg/m² og i placebogruppen 0,23 (0,19) kg/m².

Studie 661-115

Studie 661-115 var en 8-ukers, dobbelblindet, fase III-studie hos 67 pasienter mellom 6 og opptil 12 år (gjennomsnittsalder 8,6 år) som ble randomisert i forholdet 4:1 til enten Symkevi eller en blindet gruppe. Symkevi-gruppen inkluderte pasienter som var homozygote for *F508del*-mutasjonen (F/F) (n = 42) eller heterozygote for *F508del*-mutasjonen og en annen mutasjon forbundet med CFTR-restaktivitet (F/RF) (n = 12). Blindede grupper fikk placebo dersom de var homozygote F/F (n = 10) eller ivakaftor dersom heterozygote F/RF (n = 3). Femtifire pasienter fikk enten tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg og ivakaftor 75 mg (pasienter som veide < 40 kg ved baseline) eller tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg og ivakaftor 150 mg (pasienter som veide ≥ 40 kg ved baseline), med 12 timers mellomrom. Pasienter som fikk tezakaftor/ivakaftor, hadde en ppFEV₁ ved screening på ≥ 70 % [gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline på 86,5 % (område: 57,9, 124,1 %)], baseline LCI_{2,5} på 9,56 (område: 6,95, 15,52) og vekt ≥ 15 kg. Pasienter med unormal lever- eller nyrefunksjon ble ekskludert fra studien. Unormal leverfunksjon ble definert som to eller flere ≥ 3 x ULN ASAT, ALAT, GGT, ALP; ≥ 2 x ULN total bilirubin; eller ≥ 5 x ULN ALAT eller ASAT. Unormal nyrefunksjon ble definert som GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² beregnet etter Counahan-Barratt-formelen.

I studie 661-115 resulterte behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i en statistisk signifikant gruppereduksjon i LCI_{2,5} fra baseline til og med uke 8. Reduksjon i LCI_{2,5} ble observert i uke 2 og vedvarte til og med uke 8. Se tabell 7 for en oppsummering av de primære og viktigste sekundære endepunktene. Vekstparametere, som var eksplorative endepunkter, forble stabile gjennom hele 8 ukersbehandlingen med Symkevi.

Tabell 7: Effekten av Symkevi på effektparametere (studie 661-115)		
Parameter	Baseline gjennomsnitt (SD) N = 54	Absolutt endring til og med uke 8* gjennomsnitt (95 % KI) N = 54
Primært endepunkt		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74,-0,29) P <0,0001
Sekundære og andre viktige endepunkt		
CFQ-R respirasjonsdomene-score (poeng)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1, 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0, 4,6)
SD: standardavvik; KI: konfidensintervall; CFQ-R: revidert spørreskjema for cystisk fibrose; FEV ₁ : forsert ekspiratorisk volum første sekund *endring innen gruppen		

I undergruppeanalyser av F/F- og F/RF-pasienter, var gjennomsnittlig absolutt endring innen gruppen av LCI_{2,5} henholdsvis -0,39 (95 % KI: -0,67, -0,10) og -0,92 (95 % KI: -1,65, -0,20). Gjennomsnittlig endring innen gruppen av CFQ-R respirasjonsdomene-score hos F/F- og F/RF-pasienter var henholdsvis 1,4 poeng (95 % KI: -1,9, 4,7) og 5,6 poeng (95 % KI: -2,8, 13,9).

Dosen med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg og ivakaftor 150 mg har ikke blitt studert i kliniske studier hos barn mellom 6 år og opptil 12 år som veier 30 til < 40 kg.

Studie 661-116 del A

Studie 661-116 del A var en fase III, åpen, multisenter, rollover, 96 ukers studie for evaluering av sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter fra 6 års alder. Pasienter i studie 661-116 del A ble overført fra studie 661-113 del B (n = 64) og 661-115 (n = 66). Studie 661-113 var en fase III, åpen studie for evaluering av sikkerhet og effekt av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter i alderen 6 til under 12 år. Estimer for LS gjennomsnitt for pasienter overført fra studie 661-115 ble beregnet for pasienter som ble randomisert til tezakaftor/ivakaftorgruppen i hovedstudien (n = 53). Effekt var et sekundært mål i studiedel A.

Endringene observert i hovedstudiene vedvarte gjennom 96 ukers behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor:

I uke 96 var LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i hovedstudiene i LCI_{2.5} -0,95 (95 % KI: -1,38, -0,52) for pasienter fra studie 661-115.

LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i hovedstudiene i CFQ-R respirasjonsdomene var 6,0 poeng (95 % KI: 1,1, 10,8) for pasienter fra studie 661-113 del B, og 6,4 poeng (95 % KI: 3,5, 9,3) for pasienter fra studie 661-115.

LS gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline i hovedstudiene i BMI z-score var -0,07 (SD: 0,61) for pasienter fra studie 661-113 del B, og 0,05 (SD: 0,52) for pasienter fra studie 661-115.

Barn under 6 år

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i én eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter dosering én gang daglig med tezakaftor og to ganger daglig med ivakaftor hos pasienter med CF, nådde plasmakonsentrasjonen av tezakaftor og ivakaftor steady state innen henholdsvis 8 dager og 3 til 5 dager etter behandlingsstart. Ved steady state er akkumuleringsforholdet ca. 2,3 for tezakaftor og 3,0 for ivakaftor. Eksponeringen av tezakaftor (gitt alene eller i kombinasjon med ivakaftor) øker omtrent doseproporsjonalt ved økende doser fra 10 mg til 300 mg én gang daglig. De viktigste farmakokinetiske parametrene for tezakaftor og ivakaftor ved steady state er vist i tabell 8.

Tabell 8: Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for tezakaftor og ivakaftor ved steady state hos pasienter med CF				
	Virkestoff	C_{max} (mikrog/ml)	t_½ (t)	AUC_{0-24t} eller AUC_{0-12t} (mikrog·time/ml)*
Tezakaftor 100 mg én gang daglig/ivakaftor 150 mg hver 12. time	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24t} for tezakaftor og AUC _{0-12t} for ivakaftor				

Absorpsjon

Etter en enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner etter et måltid, ble tezakaftor absorbert med en median (variasjonsbredde) tid til maksimal konsentrasjon (t_{max}) på ca. 4 timer (2 til 6 timer). Median (variasjonsbredde) t_{max} for ivakaftor var ca. 6 timer (3 til 10 timer) etter et måltid. AUC for tezakaftor endret seg ikke når det ble gitt sammen med fettholdig mat sammenlignet med fastende tilstand. AUC for ivakaftor når det ble gitt i kombinasjon med tezakaftor økte ca. 3 ganger når det ble gitt sammen med fettholdig mat, og derfor bør Symkevi og ivakaftor gis sammen med fettholdig mat.

Distribusjon

Tezakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til albumin. Ivakaftor er ca. 99 % plasmaproteinbundet, hovedsakelig til surt alfa 1-glykoprotein og albumin. Etter oral administrering av tezakaftor 100 mg én gang daglig i kombinasjon med ivakaftor 150 mg hver 12. time etter et måltid hos pasienter med CF, var gjennomsnittlig (±SD) tilsynelatende distribusjonsvolum for tezakaftor og ivakaftor henholdsvis 271 (157) liter og 206 (82,9) liter. Verken tezakaftor eller ivakaftor går fortrinnsvis inn i humane erytroytter.

Biotransformasjon

Tezakaftor blir omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*-data indikerer at tezakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg ^{14}C -tezakaftor til friske, mannlige forsøkspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre sirkulerende hovedmetabolittene til tezakaftor hos mennesker, som bidro til henholdsvis 15 %, 31 % og 33 % av samlet radioaktivitet. Ved steady state for hver av metabolittene er eksponeringen av M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ ca. 1,5 ganger høyere sammenlignet med tezakaftor. M1-TEZ har tilsvarende potens som tezakaftor, og anses å være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er mye mindre farmakologisk aktiv enn tezakaftor og M1-TEZ, og M5-TEZ anses ikke å være farmakologisk aktiv. En annen mindre vesentlig sirkulerende metabolitt, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering av tezakaftor.

Ivakaftor blir også omfattende metabolisert hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer at ivakaftor hovedsakelig metaboliseres av CYP3A og CYP3A5. M1-IVA og M6-IVA er ivakaftors to hovedmetabolitter hos mennesker. M1-IVA har ca. en sjettedel av ivakaftors potens og anses å være farmakologisk aktiv. M6-IVA anses ikke å være farmakologisk aktiv.

Effekten av CYP3A4*22 heterozygot genotype på eksponeringen av tezakaftor og ivakaftor er sammenfallende med effekten av samtidig administrering av en svak CYP3A4-hemmer, som ikke er klinisk relevant. Dosejustering av tezakaftor og ivakaftor anses ikke nødvendig. Det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med CYP3A4*22 homozygot genotype.

Eliminasjon

Etter oral administrering av tezakaftor 100 mg én gang daglig i kombinasjon med ivakaftor 150 mg hver 12. time etter et måltid hos pasienter med CF, var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) tilsynelatende clearance for tezakaftor og ivakaftor henholdsvis 1,31 (0,41) og 15,7 (6,38) liter/time. Etter steady state dosering av tezakaftor i kombinasjon med ivakaftor hos CF-pasienter, var gjennomsnittlig (SD) terminal halveringstid for tezakaftor og ivakaftor henholdsvis ca. 156 (52,7) og 9,3 (1,7) timer. Gjennomsnittlig (SD) eliminasjonshalveringstid for M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ var tilsvarende som for modersubstansen. Gjennomsnittlig (SD) eliminasjonshalveringstid for M1-IVA og M6-IVA var henholdsvis 11,3 (2,12) timer og 14,4 (6,14) timer.

Etter oral administrering av ^{14}C -tezakaftor ble mesteparten av dosen (72 %) utskilt i feces (uendret eller som M2-TEZ-metabolitten) og ca. 14 % ble gjenfunnet i urin (hovedsakelig som M2-TEZ-metabolitten), som resulterte i at gjennomsnittlig 86 % ble gjenfunnet inntil 21 dager etter dosering. Mindre enn 1 % av den administrerte dosen ble utskilt i urin som uendret tezakaftor, noe som viser at nyreutskillelse ikke er den viktigste eliminasjonsveien for tezakaftor hos mennesker.

Etter oral administrering av ivakaftor alene, elimineres mesteparten av ivakaftor (87,8 %) i feces etter metabolisering. Det var ubetydelig urinutskillelse av ivakaftor som uendret legemiddel.

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser med tezakaftor og ivakaftor i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) ca. 36 % økning i AUC og 10 % økning i C_{max} for tezakaftor og 50 % økning i AUC for ivakaftor sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Basert på disse resultatene anbefales et modifisert regime for Symkevi hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se tabell 3 i pkt. 4.2).

Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor er ikke undersøkt. Størrelsen på økningen i eksponering hos disse pasientene er ukjent, men den forventes å være høyere enn det som er observert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av Symkevi hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt, med mindre nytten oppveier risikoen (se tabell 3 i pkt. 4.2).

Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Tezakaftor alene eller i kombinasjon med ivakaftor er ikke undersøkt hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance ≤ 30 ml/minutt) eller hos pasienter med terminal nyresykdom. I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med tezakaftor alene, var det minimal eliminasjon av tezakaftor og metabolitter i urin (kun 13,7 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin med 0,79 % som uendret legemiddel).

I en farmakokinetikkstudie hos mennesker med ivakaftor alene, var det minimal eliminasjon av ivakaftor og metabolitter i urin (kun 6,6 % av total radioaktivitet ble gjenfunnet i urin).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte data fra 665 pasienter som fikk tezakaftor eller tezakaftor i kombinasjon med ivakaftor i kliniske fase II/III-studier, at lett nedsatt nyrefunksjon [N = 147; estimert glomerulusfiltrasjonshastighet (eGFR), estimert ved metoden diettmodifisering ved nyresykdom, 60 til ≤ 89 ml/minutt/1,73 m²] og moderat nedsatt nyrefunksjon (N = 7; eGFR 30 til < 60 ml/minutt/1,73 m²) ikke påvirket clearance av tezakaftor signifikant. Dosejustering er ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved bruk av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

Kjønn

De farmakokinetiske parametrene til tezakaftor og ivakaftor er like hos menn og kvinner.

Etnisitet

Svært begrensede farmakokinetikkdata indikerer sammenlignbar eksponering av tezakaftor hos hvite (n = 652) og ikke-hvite (n = 8) pasienter. Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til ivakaftor hos hvite (n = 379) og ikke-hvite (n = 29) pasienter basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Eldre

Kliniske studier av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor inkluderte ikke pasienter over 75 år. De farmakokinetiske parametrene til tezakaftor i kombinasjon med ivakaftor hos eldre pasienter (i alderen 65 til 72 år) er sammenlignbare med de hos yngre voksne.

Pediatrisk populasjon

De farmakokinetiske parametrene til tezakaftor og ivakaftor er presentert i tabell 9. Farmakokinetikken til tezakaftor/ivakaftor hos barn under 6 år har ikke blitt undersøkt.

Tabell 9. Gjennomsnittlig (SD) tezakaftor- og ivakaftoreksponering etter aldersgruppe				
Alders- gruppe	Dose	Gjennomsnittlig tezakaftor (SD) AUC_{0-24t} (mikrog·time/ml)	Gjennomsnittlig ivakaftor (SD) AUC_{0-12t} (mikrog·time/ml)	Gjennomsnittlig M1-TEZ (SD) AUC_{0-24h} (mikrog·time/ml)
6 til < 12 år, < 30 kg	TEZ 50 mg én gang daglig / IVA 75 mg hver 12. time	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 til < 12 år, ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg én gang daglig / IVA 150 mg hver 12. time	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Ungdom	TEZ 100 mg én gang daglig / IVA 150 mg hver 12. time	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)

Tabell 9. Gjennomsnittlig (SD) tezakaftor- og ivakaftoreksponering etter aldersgruppe				
Alders- gruppe	Dose	Gjennomsnittlig tezakaftor (SD) AUC_{0-24t} (mikrog·time/ml)	Gjennomsnittlig ivakaftor (SD) AUC_{0-12t} (mikrog·time/ml)	Gjennomsnittlig M1-TEZ (SD) AUC_{0-24h} (mikrog·time/ml)
Voksne	TEZ 100 mg én gang daglig / IVA 150 mg hver 12. time	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Eksponeringer i vektområdet ≥ 30 kg til < 40 kg er anslag hentet fra den populasjonsfarmakokinetiske modellen.				

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tezakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Placentapassasje av tezakaftor ble observert hos drektige rotter.

Studier av juvenil toksisitet hos rotter eksponert fra postnatal dag 7 til 35 (PND 7–35) viste mortalitet og moribunditet, selv ved lave doser. Funnene var doserelaterte og generelt mer alvorlige når dosering med tezakaftor startet tidligere i postnatal periode. Eksponering hos rotter ved PND 21–49 viste ikke toksisitet ved høyeste dose, som var omtrent to ganger tiltenkt human eksponering. Tezakaftor og metabolitten, M1-TEZ, er substrater for P-gp. Lavere nivåer av P-gp-aktivitet i hjernen hos yngre rotter medførte høyere nivåer av tezakaftor og M1-TEZ i hjernen. Disse funnene er ikke relevante for den indiserte pediatrike populasjonen i alderen 6 til 11 år, hvor P-gp-aktivitetsnivået tilsvarer nivåer observert hos voksne.

Ivakaftor

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Ivakaftor var forbundet med en liten reduksjon i sædblærevekt, en reduksjon i den totale fertilitetsindeksen og antall drektigheter hos hunner parett med behandlede hanner og signifikante reduksjoner i antall gule legemer og implantasjonssteder med påfølgende reduksjoner i gjennomsnittlig kullstørrelse og gjennomsnittlig antall levedyktige embryo pr. kull hos behandlede hunner. Høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) for fertilitetsfunn gir et eksponeringsnivå på ca. 5 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som tezakaftor/ivakaftor hos voksne mennesker ved den maksimalt anbefalte dosen til mennesker (MRHD).

I den pre- og postnatale studien ga ivakaftor redusert overlevelses- og laktasjonsindeks samt redusert kroppsvekt hos avkom. NOAEL for levedyktighet og vekst hos avkom gir et eksponeringsnivå på ca. 4 ganger den systemiske eksponeringen av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som tezakaftor/ivakaftor hos voksne mennesker ved MRHD. Placentapassasje av ivakaftor ble observert hos drektige rotter og kaniner.

Funn av katarakter ble observert hos juvenile rotter dosert fra postnatal dag 7 til 35 ved ivakaftor-eksponeringsnivåer 0,25 ganger MRHD basert på systemisk eksponering av ivakaftor og dets metabolitter når det administreres som tezakaftor/ivakaftor. Dette funnet er ikke observert i fostre fra rotter behandlet med ivakaftor på drektighetsdag 7 til 17, hos rottevalper eksponert for ivakaftor via melkeinntak frem til postnatal dag 20, hos 7 uker gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunder behandlet med ivakaftor. Mulig relevans av disse funnene for mennesker er ukjent.

Tezakaftor/ivakaftor

Toksisitetstester ved gjentatt dosering av kombinasjonen hos rotter og hunder, som omfattet samtidig administrering av tezakaftor og ivakaftor for å vurdere potensialet for additiv og/eller synergistisk toksisitet, ga ingen uventet toksisitet eller interaksjoner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat
Natriumlaurylsulfat (E 487)
Hypromellose 2910 (E 464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460(i))
Krysskarmellosenatrium (E 468)
Magnesiumstearat (E 470b)

Tablettfilmdrasjering (Symkevi 50 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter)

Hypromellose 2910 (E 464)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)

Tablettfilmdrasjering (Symkevi 100 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter)

Hypromellose 2910 (E 464)
Hydroksypropylcellulose (E 463)
Titandioksid (E 171)
Talkum (E 553b)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Symkevi 100 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter

4 år

Symkevi 50 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning bestående av PCTFE (polyklortrifluoretylen)/PVC (polyvinylklorid) med papirbelagt deksel av aluminiumsfolie.

Pakningsstørrelse på 28 tabletter (4 blisterbrett à 7 tabletter).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. oktober 2018
Dato for siste fornyelse: 23. august 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjerte

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Åpne
Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1306/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Symkevi 100/150

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BLISTERBRETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1306/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter, filmdrasjerte

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Åpne
Stikk inn fliken nedenfor for å lukke.

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1306/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Symkevi 50/75

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BLISTERBRETT****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/18/1306/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte
Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte
tezakaftor/ivakaftor
(tezakaftor/ivacaftor)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Symkevi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Symkevi
3. Hvordan du bruker Symkevi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Symkevi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Symkevi er og hva det brukes mot

Symkevi inneholder to virkestoffer, tezakaftor og ivakaftor. Legemidlet bidrar til at lungecellene fungerer bedre hos noen pasienter med cystisk fibrose (CF). CF er en arvelig tilstand hvor lungene og fordøyelsessystemet kan tettes til med tykt, klebrig slim.

Symkevi virker på et protein kalt CFTR (*cystisk fibrose transmembran konduktansregulator*), som er skadet hos noen personer med CF (som har en mutasjon i *CFTR*-genet). Ivakaftor får proteinet til å fungere bedre, mens tezakaftor øker mengden av protein på celleoverflaten. Symkevi tas vanligvis sammen med ivakaftor, et annet legemiddel.

Symkevi tatt sammen med ivakaftor er til langtidsbehandling av pasienter fra 6 års alder som har CF med visse genetiske mutasjoner som gir redusert mengde og/eller funksjon av CFTR-proteinet.

Symkevi tatt sammen med ivakaftor gjør at du blir lettere i pusten ved å bedre lungefunksjonen. Du kan også merke at du ikke blir dårlig så ofte og/eller at det blir lettere å gå opp i vekt.

2. Hva du må vite før du bruker Symkevi

Bruk ikke Symkevi

- **dersom du er allergisk** overfor tezakaftor, ivakaftor eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, uten å ta tablettene, hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Snakk med legen dersom du har leverproblemer**, eller har hatt det før. Det er mulig at legen må justere dosen.

- Legen kommer til å ta noen **blodprøver for å sjekke leveren din** før og under behandling med Symkevi, særlig dersom dine blodprøver har vist høye leverenzymmer tidligere. Økte leverenzymmer i blodet er sett hos pasienter med CF som får Symkevi.
- Leverskade og redusert leverfunksjon har blitt sett hos pasienter med alvorlig leversykdom som fikk andre behandlinger som påvirker *CFTR*. Reduksjonen i leverfunksjon kan være alvorlig og eventuelt kreve levertransplantasjon.

Informér lege omgående dersom du får symptomer på leverproblemer. Disse er listet opp i avsnitt 4.

- Depresjon (inkludert selvmordstanker og selvmordsrelatert atferd) har blitt rapportert hos pasienter som brukte Symkevi, vanligvis i løpet av de tre første behandlingsmånedene. Snakk med lege omgående dersom du (eller noen som tar dette legemidlet) får noen av følgende symptomer: tristhet eller humørforandringer, angst, følelsesmessig ubehag eller tanker om selvskaading eller selvmord, som kan være tegn på depresjon.
- **Legen kan foreta øyeundersøkelser** før og under behandling med Symkevi. Uklarhet i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet, har forekommet hos enkelte barn og ungdom som har fått denne behandlingen.
- **Snakk med legen dersom du har nyreproblemer**, eller du har hatt det før.
- **Snakk med legen** før behandlingsstart dersom du har fått et **organtransplantat**.

Barn under 6 år

Symkevi skal ikke brukes av barn under 6 år. Det er ukjent om Symkevi er sikkert og effektivt hos barn under 6 år.

Andre legemidler og Symkevi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke hvordan Symkevi virker eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Snakk særlig med legen dersom du bruker noen av legemidlene på listen nedenfor. Legen kan muligens endre dosen av et av legemidlene dersom du tar noen av disse.

- **Legemidler mot sopp** (brukes til behandling av soppinfeksjoner). Dette omfatter ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol og flukonazol.
- **Antibiotika** (brukes til behandling av bakterieinfeksjoner). Dette omfatter telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin og rifabutin.
- **Krampefølsende legemidler** (brukes til behandling av epilepsi og epileptiske anfall eller krampeanfall). Dette omfatter fenobarbital, karbamazepin og fenytoin.
- **Naturlegemidler**. Dette omfatter johannesurt (*Hypericum perforatum*).
- **Immundepressive legemidler** (brukes etter en organtransplantasjon). Dette omfatter ciklosporin, takrolimus, sirolimus og everolimus.
- **Hjerteglykosider** (brukes til behandling av enkelte hjertelidelser). Dette omfatter digoksin.
- **Antikoagulantia** (brukes til å forebygge blodpropp). Dette omfatter warfarin.
- **Legemidler mot diabetes**. Dette omfatter glimepirid og glipizid.

Inntak av Symkevi sammen med mat og drikke

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt under behandling da dette kan øke bivirkningene av Symkevi ved å øke mengden av Symkevi i kroppen.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- **Graviditet:** Det kan være bedre å unngå å bruke dette legemidlet under graviditet. Legen hjelper deg å avgjøre hva som er best for deg og barnet.
- **Amming:** Tezakaftor og ivakaftor blir skilt ut i morsmelk. Legen vil vurdere fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for deg, for å hjelpe deg å bestemme om du skal slutte å amme eller avslutte behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Symkevi kan gjøre deg svimmel. Dersom du er svimmel skal du ikke kjøre bil, sykle eller bruke maskiner, med mindre du ikke påvirkes av dette.

Symkevi inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Symkevi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Det er ulike styrker av Symkevi for ulike aldersgrupper. Sjekk at du har fått riktig dose (nedenfor).

Symkevi tas vanligvis sammen med ivakaftor.

Alder/vekt	Morgen (1 tablett)	Kveld (1 tablett)
6 til < 12 år som veier < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 til < 12 år som veier ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
12 år og eldre	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Ta tablettene med omtrent 12 timers mellomrom.

Ta både Symkevi og ivakaftor tabletter sammen med fettholdig mat. Måltider og mellommåltider som inneholder fett, er de som tilberedes med smør eller oljer eller som inneholder egg. Annen fettholdig mat er:

- ost, helmelk, meieriprodukter basert på helmelk, yoghurt, sjokolade
- kjøtt, fet fisk
- avocado, hummus, soyabaserte produkter (tofu)
- nøtter, fettholdige energibarer eller -drikker

Tablettene skal inntas via munnen.

Svelg tablettene hele. Ikke tygg, knus eller del tablettene før svelging.

Du må fortsette å bruke alle de andre legemidlene dine, med mindre legen ber deg slutte.

Dersom du har leverproblemer, enten moderate eller alvorlige, er det mulig at legen må redusere dosen av tablettene, fordi leveren ikke fjerner legemidlene så raskt som vanlig.

Dersom du tar for mye av Symkevi

Snakk med lege eller apotek. Ta med deg medisinen din og dette pakningsvedlegget hvis mulig. Du kan få bivirkninger, inkludert de som er nevnt i avsnitt 4 nedenfor.

Dersom du har glemt å ta Symkevi

- Dersom du har glemt å ta Symkevi om morgenen eller ivakafør-tabletten om kvelden, og du husker det **innen 6 timer** etter det planlagte tidspunktet hvor du skulle tatt tabletten, ta den glemte tabletten straks.
- Dersom det har gått **mer enn 6 timer**, skal du ikke ta den glemte tabletten. Bare vent, og ta neste tablett til vanlig tid.
- **Du skal ikke** ta 2 tabletter som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Symkevi

Legen forteller deg hvor lenge du skal fortsette å bruke Symkevi. Det er viktig å ta dette legemidlet regelmessig. Ikke gjør noen endringer med mindre legen ber deg gjøre det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Mulige tegn på leverproblemer

Økte leverenzymmer i blodet er svært vanlig hos pasienter med CF. Dette kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i øvre og høyre del av magen (abdomen)
- gulning av huden eller det hvite i øynene
- tap av appetitt
- kvalme eller oppkast
- mørk urin

Depresjon

Symptomer på dette omfatter tristhet eller humørforandringer, angst, følelsesmessig ubehag.

Informér lege omgående dersom du får noen av disse symptomene.

Bivirkninger sett med Symkevi

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- forkjølelse

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- kvalme
- tett nese (tette bihuler)
- svimmelhet

Bivirkninger sett med ivakaftor:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- øvre luftveisinfeksjon (forkjølelse), inkludert sår hals og tett nese
- hodepine
- svimmelhet
- magesmerter
- diaré
- økte leverenzymmer i blodet
- utslett
- endringer i bakterietyper i slim

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- rennende nese
- øresmerter, ubehag i øret
- øresus
- rødhet i øret
- sykdom i det indre øret (svimmelhet eller følelse av å svive rundt)
- tette bihuler
- rødhet i svelget
- kuler i brystet

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- tette ører
- brystbetennelse
- brystforstørrelse hos menn
- forandringer eller smerter i brystvortene

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Bivirkninger hos barn og ungdom er tilsvarende de som er sett hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Symkevi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Symkevi

Virkestoffer er tezakaftor og ivakaftor.

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg tezakaftor og 75 mg ivakaftor.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: Hypromelloseacetatsuksinat, natriumlaurylsulfat (E 487), hypromellose 2910 (E 464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i)), krysskarmellosenatrium (E 468) og magnesiumstearat (E 470b) (se avsnitt 2 "Symkevi inneholder natrium").
- Tablettfilmdrasjering: Hypromellose 2910 (E 464), hydroksypropylcellulose (E 463), titandioksid (E 171), talkum (E 553b).

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tezakaftor og 150 mg ivakaftor.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne: Hypromelloseacetatsuksinat, natriumlaurylsulfat (E 487), hypromellose 2910 (E 464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460(i)), krysskarmellosenatrium (E 468) og magnesiumstearat (E 470b) (se avsnitt 2 "Symkevi inneholder natrium").
- Tablettfilmdrasjering: Hypromellose 2910 (E 464), hydroksypropylcellulose (E 463), titandioksid (E 171), talkum (E 553b) og jernoksid, gult (E 172).

Hvordan Symkevi ser ut og innholdet i pakningen

Symkevi 50 mg/75 mg filmdrasjerte tabletter er hvite, ovale tabletter (mål 12,70 mm x 6,78 mm) merket med "V50" på den ene siden og blanke på den andre siden (mål 15,9 mm x 8,5 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg filmdrasjerte tabletter er gule, ovale tabletter merket med "V100" på den ene siden og blanke på den andre siden.

Symkevi er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelse:

Pakningsstørrelse med 28 tabletter (4 blisterbrett, hvert med 7 tabletter).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

VEDLEGG IV
VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE
FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for tezakaftor / ivakaftor har PRAC kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om risiko for forekomst av depresjon og relaterte hendelser fra spontanrapporter under overvåking etter markedsføring, inkludert noen tilfeller med nær tidsmessig sammenheng og positiv seponering (de-challenge) og gjentatt eksponering (re-challenge), og i sammenheng med oppdateringer gjort i produktinformasjonen til ELX/TEZ/IVA, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom IVA/TEZ og depresjon i det minste er en rimelig mulighet.

I tillegg anbefaler PRAC en oppdatering i produktinformasjonen som gjenspeiler at tezakaftor og ivakaftor blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, basert på data fra 2 publikasjoner som viste utskillelse av begge virkestoffer i morsmelk hos 5 pasienter. Innehaver av markedsføringstillatelsen bes derfor oppdatere ordlyden i pkt. 4.6 relatert til amming.

PRAC ber innehaver av markedsføringstillatelsen levere en kumulativ gjennomgang av alle data relatert til utskillelse i morsmelk, inkludert tilgjengelige litteraturfunn ved neste PSUR for Symkevi. Videre skal samme kumulative gjennomgang, inkludert alle tilgjengelige data og litteratur, leveres ved kommende PSUR for Kaftrio (DLP 20. oktober 2023).

PRAC anbefaler også at produktinformasjonen til legemidler som inneholder IVA/TEZ/ELX endres i samsvar med dette ved neste regulatoriske anledning.

Etter å ha vurdert PRACs anbefaling, støtter CHMP PRACs generelle konklusjoner og grunnlag for anbefaling.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tezakaftor / ivakaftor mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tezakaftor / ivakaftor er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).