

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 50 mg tezacaftor og 75 mg ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 100 mg tezacaftor og 150 mg ivacaftor.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, kapselformet tablet præget med "V50" på den ene side og glat på den anden (dimensioner 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

Gul, kapselformet tablet præget med "V100" på den ene side og glat på den anden (dimensioner 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symkevi er indiceret i et kombinationsregime med ivacaftor tabletter til behandling af patienter med cystisk fibrose (CF) i alderen 6 år og ældre, som er homozygot for *F508del*-mutationen, eller som er heterozygot for *F508del*-mutationen og har en af de følgende mutationer i det cystiske fibrose konduktansregulatorgen (*CFTR*-gen): *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 administration

Symkevi bør kun ordineres af læger med erfaring i behandling af CF. Hvis patientens genotype er ukendt, skal der udføres en præcis og valideret metode til genotypebestemmelse til bekræftelse af tilstedeværelsen af en indikeret mutation ved hjælp af en genotype-analyse.

Dosering

Voksne, unge og børn i alderen 6 år og ældre skal doseres i henhold til tabel 1.

Alder	Morgen (1 tablet)	Aften (1 tablet)
6 til < 12 år, der vejer < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 to < 12 år, der vejer ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 år	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Morgen- og aftendosis skal tages med ca. 12 timers mellemrum, sammen med fedtholdig mad (se Administration).

Glemte dosis

Hvis der kun er gået op til 6 timer siden den glemte morgen- eller aftendosis, skal patienten tage den glemte dosis snarest muligt og fortsætte med det oprindelige regime.

Hvis der er gået over 6 timer siden den glemte morgen- eller aftendosis, skal patienten ikke tage den glemte dosis. Den næste planlagte dosis kan tages på det sædvanlige tidspunkt.

Der må ikke tages mere end én dosis af hver tablet på samme tid.

Samtidig anvendelse af CYP3A-hæmmere

Dosis af Symkevi og ivacaftor skal justeres ved administration sammen med moderate og potente CYP3A-hæmmere.

Ved administration sammen med moderate CYP3A-hæmmere (f.eks. fluconazol, erythromycin, verapamil) eller potente CYP3A-hæmmere (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin og clarithromycin) skal dosis reduceres i henhold til tabel 2 (se pkt. 4.4 og 4.5).

	Moderate CYP3A-hæmmere	Potente CYP3A-hæmmere
6 år til < 12 år, < 30 kg	Skift hver morgen mellem: - en tablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg én gang dagligt på den første dag - en tablet med ivacaftor 75 mg på den næste dag Fortsæt med at skifte mellem tabletterne hver dag. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg om morgenen 2 gange ugentligt, med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.
6 år < 12 år, ≥ 30 kg	Skift hver morgen mellem: - en tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt på den første dag - en tablet med ivacaftor 150 mg på den næste dag Fortsæt med at skifte hver dag. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen 2 gange ugentligt, med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.

Tabel 2: Doseringsanbefalinger for anvendelse sammen med moderate eller potente CYP3A-hæmmere		
	Moderate CYP3A-hæmmere	Potente CYP3A-hæmmere
12 år og ældre	Skift hver morgen mellem: - en tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg én gang dagligt på den første dag - en tablet med ivacaftor 150 mg på den næste dag Fortsæt med at skifte hver dag. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen 2 gange ugentligt, med ca. 3 til 4 dages mellemrum. Ingen aftendosis.

Specielle populationer

Ældre personer

Symkevis sikkerhed, virkning og farmakokinetik er blevet undersøgt hos et begrænset antal ældre patienter. En dosisjustering specifik for denne patientpopulation er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

En dosisjustering for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion anbefales ikke. Der rådes til forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

For dosisjustering til patienter med nedsat leverfunktion, se tabel 3. Der er ingen erfaring med anvendelsen af Symkevi til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) og bør derfor ikke anvendes, medmindre fordelene opvejer risiciene. I sådanne tilfælde bør Symkevi anvendes med en nedsat dosis (se pkt. 4.4 og 5.2). En dosisjustering for Symkevi er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A).

Tabel 3: Doseringsanbefalinger til brug til patienter med nedsat leverfunktion		
	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Svær (Child-Pugh klasse C)
6 år til < 12 år, < 30 kg	En tablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg om morgenen én gang dagligt. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg om morgenen én gang dagligt eller mindre hyppigt. Doseringsintervallerne bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen aftendosis.
6 år til < 12 år, ≥ 30 kg	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen én gang dagligt. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen én gang dagligt eller mindre hyppigt. Doseringsintervallerne bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen aftendosis.

Tabel 3: Doseringsanbefalinger til brug til patienter med nedsat leverfunktion		
	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Svær (Child-Pugh klasse C)
12 år og ældre	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen én gang dagligt. Ingen aftendosis.	En tablet med tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg om morgenen én gang dagligt eller mindre hyppigt. Doseringsintervallerne bør modificeres i henhold til klinisk respons og tolerabilitet. Ingen aftendosis.

Pædiatrisk population

Symkevis sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 4.8 og 5.1).

Administration

Til oral anvendelse. Patienterne skal instrueres i at sluge tabletterne hele. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges, da der aktuelt ikke foreligger nogen kliniske data til at støtte andre administrationer.

Både tabletterne med Symkevi og ivacaftor skal tages sammen med fedtholdig mad, såsom mad der er anbefalet i standard-kostanbefalinger (se pkt. 5.2).

Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, bør undgås under behandlingen (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Symkevi bør ikke ordineres til patienter med CF, som er heterozygote for *F508del*-mutationen og har en anden *CFTR*-mutation, der ikke er anført i pkt. 4.1.

Forhøjede transaminaser og leverskade

Dekompensation af leverfunktionen, herunder leversvigt, der førte til transplantation og død, er blevet rapporteret hos CF-patienter med eksisterende cirrose og portal hypertension, mens de fik behandling med andre *CFTR*-modulatorregimer. TEZ/IVA i kombination med IVA skal anvendes med forsigtighed hos patienter med fremskreden leversygdom, og kun hvis fordelene forventes at opveje risiciene. Hvis TEZ/IVA anvendes hos disse patienter, skal de overvåges nøje efter påbegyndelse af behandlingen (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Forhøjede transaminaser er almindeligt hos patienter med CF, og det er blevet observeret hos nogle patienter i behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor samt med ivacaftor-monoterapi. Det anbefales derfor at måle leverfunktionen hos alle patienter, før behandlingen indledes, hver 3. måned i løbet af det første års behandling og derefter årligt. For patienter med tidligere forhøjede transaminaser bør en hyppigere overvågning af leverfunktionsmålinger overvejes. I tilfælde af en signifikant forhøjelse af transaminaser (f.eks. patienter med ALAT eller ASAT >5 x den øvre normalgrænse (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN) bør doseringen seponeres, og laboratorieprøver skal følges nøje, indtil anormaliteterne har fortaget sig. Efter transaminaseforhøjelserne er vendt tilbage til normalen bør fordele og risici ved at genoptage behandlingen overvejes (se pkt. 4.8).

Nedsat leverfunktion

Symkevi anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, medmindre fordelene forventes at opveje risiciene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Forsigtighed anbefales til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Organtransplanterede patienter

Symkevi i kombination med ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med CF, som har gennemgået organtransplantation. Derfor bør lægemidlet ikke anvendes til transplanterede patienter. Se pkt. 4.5 for interaktioner med ciclosporin eller tacrolimus.

Interaktioner med lægemidler

CYP3A-induktorer

Eksponering for tezacaftor og ivacaftor kan være nedsat under samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer, hvilket potentielt kan føre til en nedsat virkning af Symkevi og ivacaftor. Derfor bør administration sammen med potente CYP3A-induktorer ikke anvendes (se pkt. 4.5).

CYP3A-hæmmere

Dosis af Symkevi og ivacaftor bør justeres, når de anvendes sammen med potente eller moderate CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5 og tabel 2 og 3, pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Katarakt

Der er blevet rapporteret tilfælde af ikke medfødte linseklarheder uden påvirkning af synet hos pædiatriske patienter behandlet med regimer indeholdende ivacaftor. Selvom andre risikofaktorer var til stede i nogle tilfælde (såsom brug af kortikosteroider og stråleeksponering), kan en mulig risiko, som kan tilskrives behandlingen, ikke udelukkes. *Baseline* og opfølgende oftalmologiske undersøgelser anbefales hos pædiatriske patienter, der påbegynder behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor (se pkt. 5.3).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der påvirker tezacaftors og ivacaftors farmakokinetik

CYP3A-induktorer

Tezacaftor og ivacaftor er substrater for CYP3A (ivacaftor er et følsomt substrat for CYP3A). Samtidig anvendelse af CYP3A-induktorer kan føre til nedsatte eksponeringer og dermed en nedsat virkning af Symkevi og ivacaftor. Samtidig administration af ivacaftor og rifampicin, en potent CYP3A-induktor, nedsatte eksponeringen for ivacaftor signifikant [arealet under kurven (AUC)] med 89 %. Tezacaftor-eksponeringer kan også forventes at falde signifikant under administration sammen

med potente CYP3A-induktorer. Derfor er administration sammen med potente CYP3A-induktorer ikke anbefalet.

Eksempler på potente CYP3A-induktorer omfatter rifampicin, rifabutin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).

CYP3A-hæmmere

Administration sammen med itraconazol, en potent CYP3A-hæmmer, øgede eksponeringen af tezacaftor (målt som AUC) 4 gange og øgede ivacaftor-AUC 15,6 gange. Dosis af Symkevi bør justeres, når det administreres sammen med potente CYP3A-hæmmere (se tabel 3, pkt. 4.2).

Eksempler på potente CYP3A-hæmmere omfatter ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telithromycin og clarithromycin.

Fysiologisk baserede farmakokinetiske modeller tydede på, at administration sammen med fluconazol, en moderat CYP3A-hæmmer, kan øge tezacaftor-eksponeringen (AUC) ca. 2 gange. Administration sammen med fluconazol øgede ivacaftor-AUC 3 gange. Dosis af Symkevi og ivacaftor bør justeres, når de administreres sammen med moderate CYP3A-hæmmere (se tabel 3, pkt. 4.2).

Eksempler på moderate CYP3A-hæmmere omfatter fluconazol, erythromycin og verapamil.

Administration sammen med grapefrugtjuice, som indeholder en eller flere komponenter, der i moderat grad hæmmer CYP3A, kan øge eksponeringen for ivacaftor og tezacaftor. Mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, bør derfor undgås under behandlingen (se pkt. 4.2).

Mulighed for, at tezacaftor/ivacaftor påvirker transportere

In vitro-studier viste, at tezacaftor er et substrat for den organiske aniontransporter OATP1B1 og efflukstransporterne P-gp og brystcancerresistensprotein (BCRP). Tezacaftor er ikke et substrat for OATP1B3. Eksponeringen for tezacaftor forventes ikke at påvirkes signifikant af samtidige hæmmere af OATP1B1, P-gp eller BCRP på grund af den høje intrinsiske permeabilitet og en lav sandsynlighed for en intakt udskillelse. Eksponeringen for M2-TEZ (en tezacaftor-metabolit) kan imidlertid øges af P-gp-hæmmere. Derfor skal der udvises forsigtighed, når der anvendes P-gp-hæmmere sammen med Symkevi.

In vitro-studier viste, at ivacaftor ikke er et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Ivacaftor og dets metabolitter er substrater for BCRP *in vitro*. På grund af den høje intrinsiske permeabilitet og en lav sandsynlighed for en intakt udskillelse forventes samtidig administration af BCRP-hæmmere ikke at ændre eksponeringen af ivacaftor og M1-IVA, mens eventuelle ændringer i M6-IVA-eksponeringer ikke forventes at være klinisk relevante.

Ciprofloxacin

Samtidig administration af ciprofloxacin påvirkede ikke eksponeringen af ivacaftor eller tezacaftor. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Symkevi administreres sammen med ciprofloxacin.

Lægemidler, der påvirkes af tezacaftor og ivacaftor

CYP2C9-substrater

Ivacaftor kan hæmme CYP2C9. Derfor anbefales det at monitorere den internationale normaliserede ratio (INR) under administration af warfarin sammen med Symkevi i kombination med ivacaftor. Andre lægemidler, hvor eksponeringen kan være øget, omfatter glimepirid og glipizid som skal anvendes med forsigtighed.

CYP3A, digoxin og andre P-gp-substrater

CYP3A-substrater

Administration sammen med (oralt) midazolam, et følsomt CYP3A-substrat, påvirkede ikke eksponeringen af midazolam. En dosisjustering af CYP3A-substrater er ikke nødvendig ved administration sammen med Symkevi i kombination med ivacaftor.

Digoxin og andre P-gp-substrater

Administration sammen med digoxin, et følsomt P-gp-substrat, øgede digoxineksponeringen med 1,3 gange i overensstemmelse med svag hæmning af P-gp pga. ivacaftor. Administration af Symkevi i kombination med ivacaftor kan øge den systemiske eksponering af lægemidler, der er følsomme P-gp-substrater, hvilket kan øge eller forlænge den terapeutiske virkning og bivirkningerne. Ved administration sammen med digoxin eller andre P-gp-substrater med et snævert terapeutisk indeks, såsom ciclosporin, everolimus, sirolimus og tacrolimus, skal der udvises forsigtighed med passende monitorering.

Hormonel kontraception

Symkevi i kombination med ivacaftor er blevet undersøgt med oral kontraception indeholdende østrogen/progesteron, og der blev ikke fundet nogen signifikant virkning på eksponeringen for hormonal kontraception. Det forventes ikke, at Symkevi og ivacaftor modificerer virkningen af hormonal kontraception.

OATP1B1-substrater

Symkevi i kombination med ivacaftor er blevet undersøgt med pitavastatin, et OATP1B1-substrat, og der blev ikke fundet nogen klinisk relevant virkning på eksponeringen for pitavastatin (1,24 gange forøget eksponering baseret på AUC). Det er ikke nødvendigt at justere dosis af OATP1B1-substrater ved administration sammen med Symkevi.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af tezacaftor eller ivacaftor til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør behandling undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om tezacaftor, ivacaftor eller deres metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at både tezacaftor og ivacaftor udskilles i mælken hos diegivende hunrotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Tezacaftor

Der foreligger ingen data for den mulige påvirkning af tezacaftor på fertiliteten hos mennesker. Tezacaftor havde ingen virkning på indekssværdier for fertiliteten og reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved doser op til 100 mg/kg/dag.

Ivacaftor

Der foreligger ingen data for den mulige påvirkning af ivacaftor på fertiliteten hos mennesker. Ivacaftor havde en virkning på fertiliteten hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Symkevi i kombination med ivacaftor påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er blevet rapporteret svimmelhed hos patienter, der fik Symkevi i kombination med ivacaftor samt ivacaftor som monoterapi (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever svimmelhed, bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før symptomerne er aftaget.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger, som patienter i alderen 12 år og derover oplevede, når de fik Symkevi i kombination med ivacaftor i kliniske fase III-studier, var hovedpine (14 % *versus* 11 % på placebo) og nasofaryngitis (12 % *versus* 10 % på placebo).

Tabeller over bivirkninger

Tabel 4 viser bivirkninger observeret med Symkevi i kombination med ivacaftor og med ivacaftor som monoterapi i kliniske studier. Bivirkningerne er anført i henhold til MedDRA-systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger		
MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion i de øvre luftveje, nasofaryngitis*	meget almindelig
	Rhinitis	almindelig
Nervesystemet	Hovedpine*, svimmelhed*	meget almindelig
Øre og labyrinth	Øresmerter, øregener, tinnitus, hyperæmi i trommehinden, vestibulær sygdom	almindelig
	Propper i ørerne	ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Orofaryngeale smerter, tilstoppet næse	meget almindelig
	Tilstoppede bihuler*, faryngealt erytem	almindelig
Mave-tarm-kanalen	Abdominalsmerter, diarré	meget almindelig
	Kvalme*	almindelig
Lever og galdeveje	Transaminaseforhøjelser	meget almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	meget almindelig

Tabel 4: Bivirkninger		
MedDRA-systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed
Det reproduktive system og mammae	Knude i brystet	almindelig
	Brystbetændelse, gynækomasti, sygdom i brystvorter, smerter i brystvorter	ikke almindelig
Undersøgelser	Bakterier i sputum	meget almindelig

*Bivirkninger observeret i kliniske studier med IVA/TEZ i kombination med ivacaftor.

Sikkerhedsdata fra 1.042 voksne og 130 børn i alderen 6 til under 12 år behandlet med Symkevi i kombination med ivacaftor i op til yderligere 96 uger i to langtids-rolloverstudier af sikkerhed og virkning (hhv. 661-110 og 661-116 del A) svarede til sikkerhedsdataene fra de placebokontrollerede fase III-studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Transaminaseforhøjelser

I løbet af de placebokontrollerede fase III-studier hos voksne (op til 24 uger) var forekomsten af maksimale transaminaseniveauer (ALAT eller ASAT) >8, >5 eller >3 x ULN sammenlignelig mellem Symkevi - og placebo-behandlede patienter: 0,2 %, 1,0 % og 3,4 % hos patienter behandlet med Symkevi og 0,4 %, 1,0 % og 3,4 % hos patienter behandlet med placebo. Én patient (0,2 %) der fik Symkevi i kombination med ivacaftor og to patienter (0,4 %), der fik placebo, seponerede behandlingen permanent på grund af forhøjede transaminaser. Ingen patienter i behandling med Symkevi oplevede en forhøjelse af transaminaser >3 x ULN forbundet med forhøjet totalt bilirubin >2 x ULN.

Pædiatrisk population

Symkevis sikkerhed i kombination med ivacaftor blev evalueret hos 124 patienter i alderen 6 til under 12 år. Tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg- og ivacaftor 150 mg-dosen er ikke undersøgt i kliniske studier hos børn i alderen 6 til under 12 år, der vejer fra 30 til < 40 kg.

Sikkerhedsprofilen er generelt sammenlignelig for børn og unge, og den er også sammenlignelig for voksne patienter.

I løbet af det 24-ugers, åbne fase III-studie hos patienter i alderen 6 til under 12 år (studie 661-113 del B, n=70) var forekomsten af maksimal transaminase (ALAT eller ASAT) >8, >5 og >3 x ULN hhv. 1,4 %, 4,3 % og 10,0 %. Ingen Symkevi-behandlede patienter oplevede en transaminaseforhøjelse >3 x ULN forbundet med forhøjet totalt bilirubin >2 x ULN eller seponerede Symkevi-behandlingen som følge af transaminaseforhøjelser. En patient afbrød behandlingen som følge af forhøjede transaminaser, og var efterfølgende i stand til at genoptage behandlingen med Symkevi (se pkt. 4.4 for behandling af forhøjede transaminaser).

Andre specielle populationer

Sikkerhedsprofilen for Symkevi i kombination med ivacaftor, herunder luftvejshændelser (f.eks. brystgener, dyspnø og unormal vejrtrækning), var generelt ens for alle patientundergrupper, inklusiv analyse efter alder, køn og procent forventet FEV₁ (ppFEV₁) ved *baseline*.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen kendte risici efter en overdosering med Symkevi, og der findes ingen specifik antidot i tilfælde af en overdosering. Behandling af en overdosis består af generel støttebehandling, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre midler med virkning på respirationssystemet, ATC-kode: R07AX31

Virkningsmekanisme

Tezacaftor er et selektivt CFTR-korrigerende stof, der binder til det første membranspændende domæne (MSD-1) for CFTR. Tezacaftor letter den cellulære behandling og strømning af normale og multiple mutante former af CFTR (herunder F508del-CFTR) for at forøge mængden af CFTR-protein, der fremføres til celleoverfladen, hvilket fører til en øget chloridtransport *in vitro*.

Ivacaftor er en CFTR-potentiator, der potenserer kanal-åben sandsynlighed (eller *gating*) i CFTR-proteinet på celleoverfladen til forøgelse af chloridtransporten. For at ivacaftor kan fungere, skal CFTR-proteinet være til stede på celleoverfladen. Ivacaftor kan potensere fremføringen af CFTR-protein til celleoverfladen ved hjælp af tezacaftor, hvilket fører til en yderligere forøgelse af chloridtransport end sker med det ene eller det andet af de aktive stoffer alene. Kombinationen retter sig mod det unormale CFTR-protein ved at forøge CFTRs mængde og virkning på celleoverfladen og dermed øge væskenhøjden på luftvejsoverfladerne og den ciliære slagfrekvens *in vitro* i humane bronkiale epitelceller (HBE) fra homozygote F508del CF-patienter. Den præcise mekanisme hvorved tezacaftor forbedrer den cellulære behandling og transporten af F508del-CFTR, og ivacaftor potenserer F508del-CFTR er ukendt.

Farmakodynamisk virkning

Virkning på svedchlorid

I studie 661-106 (patienter, der var homozygote for F508del-mutationen) var behandlingsforskellen mellem Symkevi i kombination med ivacaftor og placebo i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i svedchlorid til og med uge 24, -10,1 mmol/l (95 % CI: -11,4; -8,8, nominel $P < 0,0001^*$).

I studie 661-108 (patienter, der var heterozygote for F508del-mutationen og en anden mutation forbundet med resterende CFTR-aktivitet) var behandlingsforskellen i gennemsnitlig absolut ændring fra *baseline* i svedchlorid til og med uge 8, -9,5 mmol/l (95 % CI: -11,7; -7,3, nominel $P < 0,0001^*$) mellem Symkevi i kombination med ivacaftor og placebo og -4,5 mmol/l (95 % CI: -6,7; -2,3, nominel $P < 0,0001^*$) mellem ivacaftor og placebo.

I studie 661-115 (patienter i alderen 6 til under 12 år, som var homozygote eller heterozygote for F508del-mutationen og en anden mutation forbundet med resterende CFTR-aktivitet) var den gennemsnitlige absolutte ændring i svedchlorid fra *baseline* ved uge 8 -12,3 mmol/l (95 % CI: -15,3; -9,3, nominel $P < 0,0001$). I undergruppeanalyser var den gennemsnitlige absolutte ændring -12,9 mmol/l (95 % CI: -16,0; -9,9) for patienter med F/F, og for patienter med F/RF var den gennemsnitlige absolutte ændring -10,9 mmol/l (95 % CI: -20,8; -0,9).

*Nominel P -værdi, baseret på en hierarkisk testprocedure.

I studie 661-116 del A overgik patienterne (i alderen 6 år og ældre) fra studie 661-113 del B og 661-115. Ændringerne observeret i svedchlorid i studie 661-113 del B og 661-115 blev opretholdt i løbet af 96 ugers behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor. Ved uge 96 var LS-gennemsnittet af

absolut ændring fra udgangs-*baseline* i svedchlorid for patienter fra studie 661-113 del B -16,2 mmol/l (95 % CI: -21,9; -10,5) og for patienter fra studie 661-115 -13,8 mmol/l (95 % CI: -17,7; -9,9).

Evaluering af EKG

Hverken tezacaftor eller ivacaftor forlænger QTcF-intervallet hos raske personer ved 3 gange den terapeutiske dosis.

Klinisk virkning og sikkerhed

Symkevis virkning i kombination med ivacaftor 150 mg tablet hos voksne og unge patienter med CF blev vist i to fase III dobbeltblindede, kontrollerede studier (studie 661-106 og studie 661-108) og i ét fase III, åbent forlængelsesstudie (studie 661-110).

Studie 661-106 var et 24-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie. I alt 504 patienter i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 26,3 år), som var homozygote for *F508del*-mutationen i *CFTR*-genet, blev randomiseret (1:1 randomisering: 248 Symkevi i kombination med ivacaftor, 256 placebo). Patienterne havde et procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i ét sekund (ppFEV₁) ved screening på 40 til 90 %. Den gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* var 60,0 % (interval: 27,8 % til 96,2 %).

Studie 661-108 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret overkrydsningsstudie med 2 perioder og 3 behandlinger, der varede i 8 uger. I alt 244 patienter i alderen 12 år og ældre (gennemsnitsalder 34,8 år), som var heterozygote for *F508del*-mutationen, og en anden mutation forbundet med resterende *CFTR*-aktivitet, blev randomiseret til og fik behandlingssekvenser, der inkluderede Symkevi i kombination med ivacaftor, ivacaftor og placebo. Patienterne havde ppFEV₁ ved screening på 40 til 90 %. Den gennemsnitlige ppFEV₁ ved *baseline* var 62,3 % (interval: 34,6 % til 93,5 %).

Patienter i studie 661-106 og 661-108 fortsatte deres standardbehandling for CF i løbet af studierne (f.eks. bronkodilatorer, inhalerede antibiotika, dornase alfa og hypertontisk saltvand) og var egnede til at overgå til et 96-ugers åbent forlængelsesstudie (studie 661-110). Patienterne havde en bekræftet genotype på en protokolspecificeret *CFTR*-mutation og en bekræftet diagnose på CF.

Patienter med tidligere kolonisering med organismer forbundet med et stejlere fald i lungestatus, såsom *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som havde to eller flere unormale leverfunktionstests ved screening (ALAT, ASAT, AP, GGT ≥ 3 x ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 x ULN) eller ASAT eller ALAT ≥ 5 x ULN, blev ekskluderet fra begge studier.

Studie 661-106

I studie 661-106 førte behandlingen med Symkevi i kombination med ivacaftor til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ (tabel 5). Behandlingsforskellen mellem Symkevi (i kombination med ivacaftor) og placebo for det primære endepunkt på den gennemsnitlige absolutte ændring (95 % CI) i ppFEV₁ fra *baseline* til og med uge 24 var 4,0 procentpoint (95 % CI: 3,1; 4,8, $P < 0,0001$). En gennemsnitlig forbedring i ppFEV₁ blev observeret ved den første vurdering på dag 15, som var vedvarende i hele den 24-ugers behandlingsperiode. Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, køn, *baseline* ppFEV₁, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig anvendelse af standardbehandling for CF og geografisk region. Se tabel 5 for et resumé af primære og vigtigste sekundære udfald.

Tabel 5: Primære og vigtigste sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 661-106)			
Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivacaftor N=248
Primært			
ppFEV ₁ Baseline-værdi	n/N Gennemsnit (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Gennemsnitlig absolut ændring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uge 24 (procentpoint)**	Behandlingsforskel LS-gennemsnit (95 % CI) P værdi	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*
Vigtigste sekundære			
ppFEV ₁ Baseline-værdi	n/N Gennemsnit (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (4,7)
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Relativ ændring i ppFEV ₁ fra baseline til og med uge 24 (%)**	Behandlingsforskel LS-gennemsnit (95 % CI) P værdi	6,8 (5,3; 8,3) P<0,0001*
Lungeeksacerbationer	Antal personer med hændelser (n/N)	88/256	62/248
	Antal af lungeeksacerbationer fra baseline til og med uge 24	Antal hændelser (estimeret hyppighed af hændelser pr. år [†]) Hyppighedsratio (RR) (95 % CI) P værdi	122 (0,99) 78 (0,64) 0,65 (0,48; 0,88) P=0,0054*
BMI Baseline-værdi	n/N Gennemsnit (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absolut ændring i BMI fra baseline til uge 24 (kg/m ²)**	Behandlingsforskel LS-gennemsnit (95 % CI) P værdi	0,06 (-0,08; 0,19) P=0,4127 [#]
CFQ-R-score i respiratorisk domæne Baseline-værdi	n/N Gennemsnit (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Absolut ændring i CFQ-R- score i respiratorisk domæne fra baseline til og med uge 24 (point)**	Behandlingsforskel LS-gennemsnit (95 % CI) P værdi	5,1 (3,2; 7,0) nominel P<0,0001 [±]

Tabel 5: Primære og vigtigste sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 661-106)			
Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivacaftor N=248
ppFEV ₁ : procent forventet forceret eksspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, SD: standarddeviation, LS-gennemsnit: mindste kvadraters (<i>least squares</i>) gennemsnit, CI: konfidensinterval, BMI: kropsmasseindeks, CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. **Blandet virkningsmodel for gentagne målinger med behandling, besøg, behandling pr. besøg-interaktion, køn, aldersgruppe (<18; >=18 år) ved <i>screening</i> , <i>baseline</i> -værdi, og <i>baseline</i> -værdi pr. besøg-interaktion som en fikseret virkning. *Indikerer bekræftet statistisk signifikans i den hierarkiske testprocedure. †Estimeret hyppighed af hændelser pr. år beregnet ud fra 48 uger pr. år. #P-værdi var ikke statistisk signifikant. ±Nominel P-værdi, baseret på en hierarkisk testprocedure.			

Symkevi i kombination med ivacaftor blev forbundet med en mindre hyppighed af hændelser pr. år af svære lungeeksacerbationer, der krævede indlæggelse eller i.v.-antibiotika (0,29), sammenlignet med placebo (0,54). Hyppighedsratio (*rate ratio*, RR) *versus* placebo var 0,53 (95 % CI: 0,34; 0,82, nominal $P=0,0042$). Lungeforværringer, der krævede i.v. antibiotika, var lavere i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo (RR: 0,53 [95 % CI: 0,34; 0,82], nominal $P=0,0042$). Lungeforværringer, der krævede indlæggelse, var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne (RR: 0,78 [95 % CI: 0,44; 1,36], $P=0,3801$).

BMI steg i begge behandlingsgrupper (Symkevi i kombination med ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Behandlingsforskellen på 0,06 kg/m² for den gennemsnitlige ændring i BMI fra *baseline* til uge 24 (95 % CI: -0,08; 0,19) var ikke statistisk signifikant ($P=0,4127$).

For CFQ-R respiratorisk domænescore (en måling af respiratoriske symptomer relevante for patienter med CF, herunder hoste, sputproduktion og vejrtrækningsbesvær) var procentdelen af personer med mindst en 4 point-stigning fra *baseline* (minimal klinisk vigtig forskel) 51,1 % for Symkevi og 35,7 % for placebo ved uge 24.

Studie 661-108

Ud af de 244 patienter, der indgik i studie 661-108, var de følgende indicerede mutationer forbundet med resterende CFTR-aktivitet repræsenteret: *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 førte behandlingen med Symkevi i kombination med ivacaftor til en statistisk signifikant forbedring i ppFEV₁ (tabel 6). Behandlingsforskellen mellem Symkevi i kombination med ivacaftor- og placebobehandlede patienter for det primære endepunkt på den gennemsnitlige absolutte ændring i ppFEV₁ fra studiets *baseline* til gennemsnittet af uge 4 og uge 8 var 6,8 procentpoint (95 % CI: 5,7; 7,8, $P<0,0001$). Behandlingsforskellen mellem ivacaftor alene og placebobehandlede patienter var 4,7 procentpoint (95 % CI: 3,7; 5,8, $P<0,0001$) og 2,1 procentpoint (95 % CI: 1,2; 2,9) mellem patienter behandlet med Symkevi i kombination med ivacaftor og ivacaftor alene. En gennemsnitlig forbedring i ppFEV₁ blev observeret ved den første vurdering på dag 15, som var vedvarende i hele den 8-ugers behandlingsperiode. Der blev observeret forbedringer i ppFEV₁ uanset alder, sygdommens sværhedsgrad, køn, mutationsklasse, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig anvendelse af standardbehandling for CF og geografisk region. Se tabel 6 for et resumé af primære og vigtigste sekundære udfald.

Tabel 6: Primære og vigtigste sekundære virkningsanalyser, fuldstændigt analysesæt (studie 661-108)					
Analyse	Statistik	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi i kombination med ivacaftor N=161	
ppFEV ₁ <i>Baseline</i> -værdi	n/N Gennemsnit (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)	
	Absolut ændring fra <i>baseline</i> til gennemsnittet af uge 4 og uge 8 (procentpoint)**	Behandlingsforskel <i>versus</i> placebo LS- gennemsnit (95 % CI) <i>P</i> -værdi	Ikke relevant Ikke relevant	4,7 (3,7; 5,8) <i>P</i> <0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>P</i> <0,0001*
	Behandlingsforskel <i>versus</i> IVA LS- gennemsnit (95 % CI)	Ikke relevant	Ikke relevant	2,1 (1,2, 2,9)	
CFQ-R-score i respiratorisk domæne <i>Baseline</i> -værdi	n/N Gennemsnit (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Ændring inden for gruppen LS-gennemsnit (95 % CI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)	
	Absolut ændring fra <i>baseline</i> til gennemsnittet af uge 4 og uge 8 (point)**	Behandlingsforskel <i>versus</i> placebo LS- gennemsnit (95 % CI) <i>P</i> -værdi	Ikke relevant Ikke relevant	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> <0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> <0,0001*
	Behandlingsforskel <i>versus</i> IVA LS- gennemsnit (95 % CI)	Ikke relevant	Ikke relevant	1,4 (-1,0; 3,9)	
ppFEV ₁ : procent forventet forceret ekspiratorisk volumen i løbet af 1 sekund, IVA: ivacaftor, SD: standarddeviation, LS-gennemsnit: mindste kvadraters (least squares) gennemsnit, CI: konfidensinterval, IVA: ivacaftor, CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised. ** Lineær blandet virkningsmodel med behandling, periode og studie- <i>baseline</i> ppFEV ₁ som fikserede virkninger og personen som en vilkårlig virkning. *Indikerer statistisk signifikans bekræftet i den hierarkiske testprocedure.					

Undergruppeanalyse af patienter med svær lunge dysfunktion (ppFEV₁<40)

Studie 661-106 og studie 661-108 inkluderede i alt 39 patienter i behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor med ppFEV₁<40. Der var 23 patienter med ppFEV₁<40 ved *baseline*, der fik Symkevi, og 24 patienter, der fik placebo, i studie 661-106. Den gennemsnitlige behandlingsforskel mellem Symkevi- og placebobehandlede patienter for absolut ændring i ppFEV₁ til og med uge 24 i denne undergruppe var 3,5 procentpoint (95 % CI: 1,0; 6,1). Der var 16 patienter med ppFEV₁<40 ved *baseline*, der fik Symkevi, 13 fik ivacaftor, og 15 fik placebo, i studie 661-108. Den gennemsnitlige behandlingsforskel mellem Symkevi- og placebobehandlede patienter for absolut ændring i ppFEV₁ til og med gennemsnittet af uge 4 og uge 8 var 4,4 procentpoint (95 % CI: 1,1; 7,8).

Den gennemsnitlige behandlingsforskel mellem ivacaftor- og placebobehandlede patienter var 4,4 procentpoint (95 % CI: 0,9; 7,9).

Studie 661-110

Studie 661-110 var et fase III, åbent, 96-ugers rollover-multicenterstudie til evaluering af sikkerhed og virkning af langvarig behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor hos patienter fra studie 661-106 (n=462) og 661-108 (n=227). Virkning var et sekundært mål for studie 661-110, og endepunkterne for virkning blev ikke justeret for multiplicitet.

Patienter, der fik placebo i både studie 661-106 og studie 661-108, viste forbedringer i ppFEV₁, efter de blev behandlet med Symkevi i kombination med ivacaftor i studie 661-110 [studie 661-106: ændring inden for gruppen = 2,1 (95 % CI: 0,8; 3,3) procentpoint, studie 661-108: ændring inden for gruppen = 4,1 (95 % CI: 2,2; 6,0) procentpoint]. Patienter, der fik Symkevi i kombination med ivacaftor i udgangsstudierne og fortsatte med behandlingen, viste en let svækket ppFEV₁ i forlængelsesstudiet, men den samlede behandlingsvirkning var imidlertid stadig positiv til og med 120 uger og 104 uger i hhv. studie 661-106 og studie 661-108.

Der blev observeret tilsvarende tendenser for CFQ-R respiratorisk domænescore, lungeforværringshyppighed og BMI.

Pædiatrisk population

Unge i alderen 12 år og ældre

Unge samt voksne blev inkluderet i studierne.

Unge patienter med CF, som var homozygote for F508del-mutationen i CFTR-genet (studie 661-106)

Den gennemsnitlige absolutte ændring (SE) fra *baseline* i ppFEV₁ var 3,5 (0,6) procentpoints i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor, og -0,4 (0,6) procentpoints i placebogruppen i studie 661-106. Patienter, der fik Symkevi i kombination med ivacaftor i studie 661-106 og fortsatte med behandlingen, viste vedvarende forbedringer i ppFEV₁ til og med 96 uger i studie 661-110 [ændring inden for gruppen = 1,5 (1,6) procentpoints]. Patienter, der tidligere blev behandlet med placebo og fik Symkevi i kombination med ivacaftor i studie 661-110 viste en stigning på 0,9 (1,7) procentpoints.

Den gennemsnitlige absolutte ændring (SE) fra *baseline* i BMI z-værdi var -0,01 (0,05) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor, og 0,00 (0,05) kg/m² i placebogruppen i studie 661-106. I studie 661-110 blev ændringen i BMI z-værdi i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor opretholdt, og patienter, der tidligere blev behandlet med placebo, viste en stigning på 0,12 (0,07) kg/m².

Unge patienter med CF, som var heterozygote for F508del-mutationen og en anden mutation forbundet med resterende CFTR-aktivitet (studie 661-108)

Den gennemsnitlige absolutte ændring (SE) fra *baseline* i ppFEV₁ var 11,7 (1,2) procentpoints i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor, og 7,6 (1,2) procentpoints i ivacaftorgruppen og -0,4 (1,2) procentpoints i placebogruppen i studie 661-108. Patienter, der fik Symkevi i kombination med ivacaftor i studie 661-108 og fortsatte med behandlingen, viste vedvarende forbedringer i ppFEV₁ til og med 96 uger i studie 661-110 [ændring inden for gruppen = 16,9 (4,0) procentpoints]. Patienter, der tidligere blev behandlet med ivacaftor eller placebo og fik Symkevi i kombination med ivacaftor i studie 661-110 viste en stigning på hhv. 4,1 (4,5) procentpoints og 6,0 (3,5) procentpoints.

Den gennemsnitlige absolutte ændring (SE) fra *baseline* i BMI z-værdi var 0,24 (0,07) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor, 0,20 (0,07) kg/m² i ivacaftorgruppen og

0,04 (0,07) kg/m² i placebogruppen i studie 661-108. I studie 661-110 blev ændringen i BMI z-værdi opretholdt i gruppen med Symkevi i kombination med ivacaftor (0,29 (0,22) kg/m², i ivacaftor-gruppen 0,23 (0,27) kg/m² og i placebogruppen 0,23 (0,19) kg/m²).

Pædiatriske patienter i alderen 6 til <12 år

Studie 661-115

Studie 661-115 var et 8-ugers, dobbeltblindet fase III-studie hos 67 patienter i alderen 6 til under 12 år (gennemsnitlig alder 8,6 år), som blev randomiseret i forholdet 4:1 til enten Symkevi eller en blindet gruppe. Symkevi-gruppen inkluderede patienter, som var homozygote for *F508del*-mutationen (F/F) (n=42) eller heterozygote for *F508del*-mutationen og en anden mutation forbundet med den resterende CFTR-aktivitet (F/RF) (n=12). De blindede grupper var placebo, hvis homozygot F/F (n=10), eller ivacaftor hvis heterozygot F/RF (n=3). 54 patienter fik enten tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg og ivacaftor 75 mg (patienter, der vejede < 40 kg ved *baseline*) eller tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg og ivacaftor 150 mg (patienter, der vejede ≥ 40 kg ved *baseline*), med 12 timers mellemrum. Patienterne, der fik tezacaftor/ivacaftor, havde en screening ppFEV₁ ≥ 70 % [gennemsnitlig *baseline* ppFEV₁ på 86,5 % (interval: 57,9; 124,1 %)], *baseline* LCI_{2,5} på 9,56 (interval: 6,95; 15,52) og vægt ≥ 15 kg. Patienter med unormal lever- eller nyrefunktion blev udelukket fra studiet. Unormalt nedsat leverfunktion var defineret som to eller flere af ≥ 3 x ULN ASAT, ALAT, GGT, ALP; ≥ 2 x ULN total bilirubin eller ≥ 5 x ULN ALAT eller ASAT. Unormal nyrefunktion blev defineret som GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m² beregnet med Counahan-Barratt-formlen.

I studie 661-115 førte behandlingen med Symkevi i kombination med ivacaftor til en statistisk signifikant reduktion inden for gruppen fra *baseline* i LCI_{2,5} til og med uge 8. En reduktion i LCI_{2,5} blev observeret ved uge 2 og den blev opretholdt til og med uge 8. Se tabel 7 for et resumé af primære og vigtigste sekundære endepunkter. Vækstparametre, som var eksplorative endepunkter, forblev stabile i løbet af 8 uger med Symkevi-behandling.

Tabel 7: Symkevis virkning på virkningsparametre (studie 661-115)		
Parameter	<i>Baseline</i> Gennemsnit (SD) N = 54	Absolut ændring til og med uge 8* Gennemsnit (95 % CI) N = 54
Primært endepunkt		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P <0,0001
Sekundære og andre vigtige endepunkter		
CFQ-R respiratorisk domænescore (points)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standardafvigelse, CI: konfidensinterval, CFQ-R: cystisk fibrose spørgeskema, revideret, FEV ₁ : forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund		
* ændring inden for gruppen		

I undergruppeanalyser af F/F- og F/RF-patienter, var den gennemsnitlige absolutte ændring inden for gruppen i LCI_{2,5} hhv. -0,39 (95 % CI: -0,67; -0,10) og -0,92 (95 % CI: -1,65; -0,20). Den gennemsnitlige ændring inden for gruppen i CFQ-R respiratorisk domænescore hos F/F- og F/RF-patienter var hhv. 1,4 points (95 % CI: -1,9; 4,7) og 5,6 points (95 % CI: -2,8; 13,9).

Dosen tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg og ivacaftor 150 mg er ikke blevet undersøgt i kliniske studier hos børn i alderen 6 til under 12 år, der vejer 30 til < 40 kg.

Studie 661-116 del A

Studie 661-116 del A var et fase III, åbent, 96-ugers multicenter-rolloverstudie til evaluering af sikkerhed og virkning af langvarig behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor hos patienter i alderen 6 år og ældre. Patienterne i studie 661-116 del A overgik fra studie 661-113 del B

(n=64) og 661-115 (n=66). Studie 661-113 var et åbent fase III-studie til evaluering af sikkerhed og virkning af Symkevi i kombination med ivacaftor hos patienter i alderen 6 til under 12 år. LS-gennemsnitsestimater for patienter der overgik fra studie 661-115 blev beregnet for patienter, der blev randomiseret til tezacaftor/ivacaftor-armen i udgangsstudiet (n=53). Virkning var et sekundært mål for studiets del A.

Ændringerne observeret i løbet af udgangsstudierne blev opretholdt under 96 ugers behandling med Symkevi i kombination med ivacaftor:

Ved uge 96 var den LS-gennemsnitlige absolutte ændring fra udgangs-*baseline* i LCI_{2,5} for patienter fra studie 661-115 -0,95 (95 % CI: -1,38; -0,52).

Den LS-gennemsnitlige absolutte ændring fra udgangs-*baseline* i CFQ-R RD for patienter fra studie 661-113 del B var 6,0 point (95 % CI: 1,1; 10,8) og for patienter fra studie 661-115 6,4 point (95 % CI: 3,5; 9,3).

Den LS-gennemsnitlige absolutte ændring fra udgangs-*baseline* i BMI z-score for patienter fra studie 661-113 del B var -0,07 (SD: 0,61) og for patienter fra studie 661-115 0,05 (SD: 0,52).

Børn under 6 år

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Symkevi i kombination med ivacaftor i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med cystisk fibrose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tezacaftors og ivacaftors farmakokinetik er sammenlignelig for raske voksne frivillige og for patienter med CF. Efter dosering en gang dagligt af tezacaftor og to gange dagligt af ivacaftor til patienter med CF når plasmakoncentrationerne af tezacaftor og ivacaftor *steady-state* i løbet af hhv. 8 dage og i løbet af 3 til 5 dage efter behandlingsstart. Ved *steady-state* er akkumuleringsforholdet ca. 2,3 for tezacaftor og 3,0 for ivacaftor. Eksponeringer af tezacaftor (administreret alene eller i kombination med ivacaftor) stiger på en ca. dosisproportional måde med stigende doser fra 10 mg til 300 mg en gang dagligt. Farmakokinetiske nøgleparametre for tezacaftor og ivacaftor ved *steady-state* er vist i tabel 8.

Tabel 8: Gennemsnitlige (SD) farmakokinetiske parametre for tezacaftor og ivacaftor ved <i>steady-state</i> hos patienter med CF				
	Lægemiddel	C_{max} (µg/ml)	t_½ (t)	AUC_{0-24t} eller AUC_{0-12t} (µg·t/ml)*
Tezacaftor 100 mg en gang dagligt/ivacaftor 150 mg hver 12. time	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24t} for tezacaftor og AUC _{0-12t} for ivacaftor				

Absorption

Efter en enkelt dosis til raske personer, som havde indtaget mad, blev tezacaftor absorberet med en mediantid (interval) til maksimal koncentration (t_{max}) på ca. 4 timer (2 til 6 timer). Median (interval) t_{max} for ivacaftor var ca. 6 timer (3 til 10 timer) i den ikke-fastende tilstand. AUC for tezacaftor var ikke ændret ved indtagelse sammen med fedtholdig mad sammenlignet med fastende tilstande. AUC for ivacaftor administreret i kombination med tezacaftor steg ca. 3 gange, når det blev administreret med fedtholdig mad. Derfor skal Symkevi og ivacaftor administreres sammen med fedtholdig mad.

Fordeling

Tezacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til albumin. Ivacaftor er ca. 99 % bundet til plasmaproteiner, primært til alfa-1-syre-glykoprotein og albumin. Efter oral administration af tezacaftor 100 mg en gang dagligt i kombination med ivacaftor 150 mg hver 12. time til patienter med CF efter indtagelse af mad var gennemsnittet (±SD) for det tilsyneladende fordelingsvolumen hhv.

tezacaftor og ivacaftor 271 (157) l og 206 (82,9) l. Hverken tezacaftor eller ivacaftor fordeles præferentielt til humane røde blodlegemer.

Biotransformation

Tezacaftor metaboliseres i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*-data indikerer, at tezacaftor primært metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5. Efter en oral administration af en enkelt dosis på 100 mg ¹⁴C-tezacaftor hos raske, frivillige mænd var M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ de tre primære tezacaftor-metabolitter i kredsløbet hos mennesker med en andel på hhv. 15 %, 31 % og 33 % af den totale radioaktivitet. Under *steady-state* for hver af metabolitterne er eksponeringen for M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ ca. 1,5 gange højere end for tezacaftor. M1-TEZ har en styrke, som er sammenlignelig med tezacaftor, og anses for at være farmakologisk aktiv. M2-TEZ er meget mindre farmakologisk aktiv end tezacaftor eller M1-TEZ, og M5-TEZ anses ikke for at være farmakologisk aktiv. En andre mindre væsentlig metabolit i kredsløbet, M3-TEZ, dannes ved direkte glukuronidering af tezacaftor.

Ivacaftor metaboliseres også i udtalt grad hos mennesker. *In vitro*- og *in vivo*-data indikerer, at ivacaftor primært metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5. M1-IVA og M6-IVA er de to primære metabolitter af ivacaftor hos mennesker. M1-IVA har ca. en sjettedel af ivacaftors styrke og anses for at være farmakologisk aktiv. M6-IVA anses ikke for at være farmakologisk aktiv.

Virkningen af den heterozygot CYP3A4*22-genotype på tezacaftor- og ivacaftor-eksponering er sammenlignelig med virkningen af administration sammen med en svag CYP3A4-hæmmer, som ikke er klinisk relevant. En dosisjustering af tezacaftor og ivacaftor vurderes ikke nødvendig. Der forefindes ingen data for patienter med homozygot CYP3A4*22-genotype.

Elimination

Efter oral administration af tezacaftor 100 mg en gang dagligt i kombination med ivacaftor 150 mg hver 12. time til patienter med CF i den ikke-fastende tilstand var gennemsnittet (\pm SD) for de tilsyneladende udskillelsesværdier for tezacaftor og ivacaftor hhv. 1,31 (0,41) og 15,7 (6,38) l/t. Efter *steady-state*-dosering af tezacaftor i kombination med ivacaftor hos CF-patienter var de gennemsnitlige (SD) terminale halveringstider for tezacaftor og ivacaftor hhv. ca. 156 (52,7) og 9,3 (1,7) timer. De gennemsnitlige (SD) eliminationshalveringstider for M1-TEZ, M2-TEZ og M5-TEZ svarede til halveringstiden for moderstoffet. De gennemsnitlige (SD) eliminationshalveringstider for M1-IVA og M6-IVA var hhv. 11,3 (2,12) t og 14,4 (6,14) t.

Efter oral administration af ¹⁴C-tezacaftor blev størstedelen af dosen (72 %) elimineret i fæces (uændret eller som M2-TEZ-metabolitten) og ca. 14 % blev genfundet i urinen (primært som M2-TEZ-metabolitten), hvilket fører til en gennemsnitlig samlet genfinding af 86 % op til 21 dage efter dosis. Under 1 % af den administrerede dosis blev udskilt i urinen som uændret tezacaftor, hvilket viser, at nyreudskillelsen ikke er den primære eliminationsvej for tezacaftor hos mennesker.

Efter oral administration af ivacaftor alene elimineres størstedelen af ivacaftor (87,8 %) i fæces efter metabolisk konvertering. Der var en ubetydelig udskillelse af ivacaftor som uændret lægemiddel i urinen.

Nedsat leverfunktion

Efter flere doser af tezacaftor og ivacaftor i 10 dage havde personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) en ca. 36 % stigning i AUC og en 10 % stigning i C_{\max} for tezacaftor og en 50 % stigning i AUC for ivacaftor sammenlignet med raske personer med en matchende demografi. Baseret på disse resultater anbefales et modificeret regime med Symkevi for patienter med moderat nedsat leverfunktion (se tabel 2, pkt. 4.2).

Påvirkningen af svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken for tezacaftor og ivacaftor er ikke blevet undersøgt. Størrelsen af forøgelsen i

eksponering hos disse patienter er ukendt, men den forventes at være højere end den observerede hos patienter med moderat nedsat leverfunktion. Symkevi bør derfor ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, medmindre fordelene opvejer risiciene (se tabel 2, pkt. 4.2).

Ingen dosisjustering anses for nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Tezacaftor alene eller i kombination med ivacaftor er ikke blevet undersøgt hos patienter med moderat til svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) eller hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). I et farmakokinetisk studie hos mennesker med tezacaftor alene var der minimal elimination af tezacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 13,7 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen med 0,79 % som uændret lægemiddel).

I et farmakokinetisk studie hos mennesker med ivacaftor alene var der minimal elimination af ivacaftor og dets metabolitter i urinen (kun 6,6 % af den totale radioaktivitet blev genfundet i urinen).

I en populationsfarmakokinetisk analyse indikerede data fra 665 patienter for tezacaftor eller tezacaftor i kombination med ivacaftor i fase II/III kliniske studier, at let nedsat nyrefunktion [N=147; estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR), estimeret ved metoden med kostmodifikation under nyresygdom, 60 til ≤ 89 ml/min/1,73 m²] og moderat nedsat nyrefunktion (N=7; eGFR 30 til < 60 ml/min/1,73 m²) ikke påvirkede clearance af tezacaftor i signifikant grad. Ingen dosisjustering anbefales for let til moderat nedsat nyrefunktion. Der rådes til forsigtighed, når Symkevi administreres i kombination med ivacaftor til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet.

Køn

De farmakokinetiske parametre for tezacaftor og ivacaftor er sammenlignelige for mænd og kvinder.

Race

Meget begrænsede farmakokinetiske data indikerer en sammenlignelig eksponering for tezacaftor hos hvide (n=652) og ikke-hvide (n=8) patienter. Racen havde ingen klinisk betydningsfuld virkning på farmakokinetikken for ivacaftor hos hvide (n=379) og ikke-hvide (n=29) patienter baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse.

Ældre

Kliniske studier af Symkevi i kombination med ivacaftor inkluderede ikke patienter over 75 år. De farmakokinetiske parametre for tezacaftor i kombination med ivacaftor hos ældre patienter (65 til 72 år) er sammenlignelige med parametrene for yngre voksne.

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske parametre for tezacaftor og ivacaftor er vist i tabel 9. Farmakokinetikken for tezacaftor/ivacaftor hos børn under 6 år er ikke undersøgt.

Tabel 9. Gennemsnitlig (SD) tezacaftor- og ivacaftoreksponering pr. aldersgruppe				
Alders-gruppe	Dosis	Tezacaftor gennemsnitlig (SD) AUC_{0-24t} (µg·t/ml)	Ivacaftor gennemsnitlig (SD) AUC_{0-12t} (µg·t/ml)	M1-TEZ gennemsnitlig (SD) AUC_{0-24t} (µg·t/ml)
6 til < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg en gang dagligt/ IVA 75 mg hver 12. t	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 til < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg en gang dagligt/ IVA 150 mg hver 12. t	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)

Tabel 9. Gennemsnitlig (SD) tezacaftor- og ivacaftoreksponering pr. aldersgruppe				
Aldersgruppe	Dosis	Tezacaftor gennemsnitlig (SD) AUC_{0-24t} (µg·t/ml)	Ivacaftor gennemsnitlig (SD) AUC_{0-12t} (µg·t/ml)	M1-TEZ gennemsnitlig (SD) AUC_{0-24t} (µg·t/ml)
Unge	TEZ 100 mg en gang dagligt/ IVA 150 mg hver 12. t	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Voksne	TEZ 100 mg en gang dagligt/ IVA 150 mg hver 12. t	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Eksponeringer i vægtintervallet ≥ 30 kg til < 40 kg er forventede værdier afledt fra den populationsfarmakokinetiske model.				

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Tezacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Der blev observeret placentalt overførsel hos drægtige rotter.

Ivacaftor

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt karcinogent potentiale.

Ivacaftor var forbundet med små fald i seminal vesikelvægt, en reduktion i det samlede fertilitetsindeks og antallet af drægtigheder hos hunner, der blev parret med behandlede hanner og signifikante reduktioner i antallet af corpora lutea og implantationssteder med efterfølgende reduktioner i den gennemsnitlige kuldstørrelse og det gennemsnitlige antal levedygtige embryoer pr. kuld hos behandlede hunner. Niveaet for ingen observerede bivirkninger (*no observed adverse effect level*, NOAEL) for fertilitetsfund giver et eksponeringsniveau på ca. 5 gange den systemiske eksponering for ivacaftor og metabolitter heraf, når det administreres som tezacaftor/ivacaftor hos voksne mennesker ved den maksimalt anbefalede humane dosis (*maximum recommended human dose*, MRHD).

I det præ- og postnatale forsøg reducerede ivacaftor overlevelses- og laktationsindekser og forårsagede en reduktion i kropsvægten af afkommet. NOAEL for levedygtighed og vækst af afkommet giver et eksponeringsniveau på ca. 4 gange den systemiske eksponering for ivacaftor og metabolitter heraf, når det administreres som tezacaftor/ivacaftor hos mennesker ved MRHD. Der blev observeret en placentalt overførsel af ivacaftor hos drægtige rotter og kaniner.

Der blev observeret fund af katarakt hos unge rotter doseret ved eksponeringsniveauer for ivacaftor på 0,25 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på systemisk eksponering af ivacaftor og metabolitter heraf ved administration som tezacaftor/ivacaftor. Dette fund er ikke blevet observeret hos fostre fra hunrotter behandlet med ivacaftor på gestationsdag 7 til 17, hos rotteafkom eksponeret for ivacaftor via diegivning op til postnataldag 20, hos 7 uger gamle rotter eller hos 3,5 til 5 måneder gamle hunde behandlet med ivacaftor. Den mulige relevans af disse fund for mennesker er ukendt.

Tezacaftor/ivacaftor

Kombinationstoksicitetsforsøg med gentagne doser hos rotter og hunde, der involverede administration af tezacaftor og ivacaftor for at vurdere muligheden for additiv og/eller synergistisk toksicitet, medførte ikke uventede toksiciteter eller interaktioner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Hypromelloseacetatsuccinat
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460(i))
Croscarmellosennatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Tabletfilmovertræk (Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)

Tabletfilmovertræk (Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titandioxid (E171)
Talcum (E553b)
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter

4 år

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bliester bestående af PCTFE (polychlorotrifluorethylen)/PVC (polyvinylchlorid) med et aluminiumsfolielag med papir på bagsiden.

Pakningsstørrelse med 28 tabletter (4 blisterkort med 7 tabletter i hver).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. oktober 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægseddell skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Åbn
Indsæt flig nedenfor for at lukke

Du kan begynde at tage Symkevi på en vilkårlig ugedag.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1306/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Symkevi 100/150

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.
Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Du kan begynde at tage Symkevi på en vilkårlig ugedag.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1306/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.

Åbn
Indsæt flig nedenfor for at lukke

Du kan begynde at tage Symkevi på en vilkårlig ugedag.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1306/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Symkevi 50/75

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Tag tabletterne med fedtholdig mad.
Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Du kan begynde at tage Symkevi på en vilkårlig ugedag.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1306/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Symkevi 50 mg/75 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Vertex

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Symkevi 50 mg/75 mg fillovertrukne tabletter Symkevi 100 mg/150 mg fillovertrukne tabletter tezacaftor/ivacaftor

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Symkevi
3. Sådan skal du tage Symkevi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Symkevi indeholder to aktive stoffer, tezacaftor og ivacaftor. Lægemidlet hjælper lungecellerne med at virke bedre hos nogle patienter med cystisk fibrose (CF). CF er en arvelig sygdom, hvor lungerne og fordøjelsessystemet kan blive fyldt med tykt, klæbrigt slim.

Symkevi virker på et protein kaldet CFTR (*cystisk fibrose transmembran konduktansregulator*), som er beskadiget hos nogle personer med CF (der har en mutation i *CFTR*-genet). Ivacaftor får proteinet til at virke bedre, mens tezacaftor øger mængden af protein på celleoverfladen. Symkevi tages normalt med ivacaftor, et andet lægemiddel.

Symkevi, der tages sammen med ivacaftor, er til langvarig behandling af patienter i alderen 6 år og ældre, som har CF med bestemte genetiske mutationer, der fører til en nedsat mængde og/eller funktion af CFTR-proteinet.

Symkevi, der tages sammen med ivacaftor, hjælper din vejrtrækning ved at forbedre din lungefunktion. Du kan også bemærke, at du ikke så ofte bliver syg, og/eller at du måske lettere tager på i vægt.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Symkevi

Tag ikke Symkevi

- Hvis du er allergisk over for tezacaftor, ivacaftor eller et af de øvrige indholdsstoffer i Symkevi (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen uden at tage tabletterne, hvis dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

- **Kontakt lægen, hvis du har leverproblemer** eller har haft det tidligere. Det kan være nødvendigt for lægen at justere din dosis.
- Lægen vil tage nogle **blodprøver for at kontrollere din lever** før og under behandlingen med Symkevi, især hvis dine blodprøver tidligere har vist høje leverenzymmer. Forhøjede leverenzymmer i blodet er blevet observeret hos patienter med CF, der fik Symkevi.
- Leverskade og forværring af leverfunktionen er blevet observeret hos patienter med svær leversygdom, der fik andre *CFTR*-modulatorregimer. Den forværrede leverfunktion kan være alvorlig og kan kræve transplantation.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har symptomer på leverproblemer. Disse er anført i punkt 4.

- **Lægen kan udføre øjenundersøgelser** før og under behandlingen med Symkevi. Uklarhed af linsen i øjet (grå stær) uden nogen påvirkning af synet er forekommet hos nogle børn og unge, der har fået denne behandling.
- **Kontakt lægen, hvis du har nyreproblemer**, eller du har haft det tidligere.
- **Kontakt lægen**, før du begynder behandlingen, hvis du har fået **et organtransplantat**.

Børn under 6 år

Symkevi må ikke anvendes til børn under 6 år. Det er ukendt, om Symkevi er sikkert og effektivt til børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med Symkevi

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Symkevi virker på, eller kan gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Du skal især fortælle det til lægen, hvis du tager et eller flere af de nedenfor angivne lægemidler. Lægen kan ændre dosis af et af lægemidlerne, hvis du tager et eller flere af disse.

- **Antimykotika** (anvendes til behandling af svampeinfektioner). Disse omfatter ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol og fluconazol.
- **Antibiotika** (anvendes til behandling af bakterieinfektioner). Disse omfatter telithromycin, clarithromycin, erythromycin, rifampicin og rifabutin.
- **Antikonvulsiva** (anvendes til behandling af epilepsi og epileptiske anfald eller krampeanfald). Disse omfatter phenobarbital, carbamazepin og phenytoin.
- **Naturlægemidler**. Disse omfatter prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsupprimerende midler** (anvendes efter en organtransplantation). Disse omfatter ciclosporin, tacrolimus, sirolimus og everolimus.
- **Hjerteglykosider** (anvendes til behandling af nogle hjerteproblemer). Disse omfatter digoxin.
- **Antikoagulantia** (anvendes til at forhindre blodpropper). Disse omfatter warfarin.
- **Medicin mod sukkersyge**. Disse omfatter glimepirid og glipizid.

Brug af Symkevi sammen med mad og drikke

Undgå mad eller drikkevarer, der indeholder grapefrugt, i løbet af behandlingen, da de kan øge bivirkningerne af Symkevi ved at øge mængden af Symkevi i blodet.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

- **Graviditet:** Det kan være bedst at undgå at anvende dette lægemiddel under graviditet. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, hvad der er det bedste for dig og dit barn.
- **Amning:** Det er ukendt, om tezacaftor eller ivacaftor udskilles i modermælk. Din læge vil afveje fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for dig for at hjælpe dig med at beslutte, om du skal stoppe med at amme eller stoppe behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Symkevi kan gøre dig svimmel. Hvis du føler dig svimmel, må du ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene maskiner, medmindre du ikke er påvirket.

Symkevi indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Symkevi

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Der er forskellige styrker af Symkevi til forskellige aldersgrupper. Du bør kontrollere, at du har fået den rette dosis (nedenfor).

Symkevi tages normalt sammen med ivacaftor.

Alder	Morgen (1 tablet)	Aften (1 tablet)
6 til < 12 år, der vejer < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 til < 12 år, der vejer ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 år og ældre	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Tag tabletterne med ca. 12 timers mellemrum.

Tag både Symkevi- og ivacaftortabletterne sammen med fedtholdig mad. Fedtholdige måltider og snacks er mad, der laves med smør eller olie eller indeholder æg. Anden fedtholdig mad er:

- ost, sødmælk, sødmælksprodukter, yoghurt, chokolade
- kød, fed fisk
- avocado, hummus, sojabaserede produkter (tofu)
- nødder, fedtholdige energibarer eller -drikke

Tabletterne er til oral anvendelse.

Slug tabletten hel. Tabletterne må ikke tygges, knuses eller deles, før de sluges.

Du skal fortsætte med alle dine andre lægemidler, medmindre lægen fortæller dig, at du skal holde op.

Hvis du har leverproblemer, enten moderate eller svære, kan det være nødvendigt, at din læge reducerer dosis af dine tabletter, da din lever ikke vil udskille lægemidlet så hurtigt som normalt.

Hvis du har taget for meget Symkevi

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for rådgivning. Hvis det er muligt, skal du medbringe din medicin og denne indlægsseddel. Du kan få bivirkninger, herunder de bivirkninger, som nævnes i punkt 4 nedenfor.

Hvis du har glemt at tage Symkevi

- Hvis du har glemt at tage din Symkevi-tablet om morgenen eller din ivacaftor-tablet om aftenen, og du kommer i tanke om det **inden for 6 timer** fra det tidspunkt, du skulle have taget tabletten, skal du tage den glemte tablet med det samme.
- Hvis der er gået **over 6 timer**, må du ikke tage den glemte tablet. Vent og tag den næste tablet på det sædvanlige tidspunkt.
- Du **må ikke** tage 2 tabletter som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Symkevi

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal fortsætte med at bruge Symkevi. Det er vigtigt at tage dette lægemiddel regelmæssigt. Du må ikke ændre noget, medmindre din læge fortæller dig det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Mulige tegn på leverproblemer

Forhøjede leverenzymmer i blodet er meget almindeligt hos patienter med CF. Dette kan være tegn på leverproblemer:

- smerter eller ubehag i den øvre højre del af maven
- gulfarvning af huden eller af det hvide i øjnene
- appetitløshed
- kvalme eller opkastning
- mørk urin

Fortæl det straks til lægen, hvis du har et eller flere af disse symptomer.

Bivirkninger observeret med Symkevi:

Meget almindelige

(kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- hovedpine
- forkølelse

Almindelige

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- tilstoppet næse (tilstoppede bihuler)
- svimmelhed

Bivirkninger observeret med ivacaftor:

Meget almindelige

- infektion i de øvre luftveje (forkølelse), herunder ondt i halsen og tilstoppet næse
- hovedpine
- svimmelhed

- mavepine (abdominalsmerter)
- diarré
- forhøjede leverenzymmer i blodet
- udslæt
- ændrede bakterietyper i dit slim

Almindelige

- næseflåd
- ørepine, øregener
- ringen for ørerne
- rødme inden i øret
- sygdom i det indre øre (svimmelhed eller følelse af at snurre rundt)
- tilstoppede bihuler
- rødme i halsen
- knude i brystet

Ikke almindelige

(kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- propper i ørerne
- brystbetændelse
- brystforstørrelse hos mænd
- ændringer eller smerter i brystvorter

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne observeret hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Symkevi indeholder:

Aktive stoffer: tezacaftor og ivacaftor.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg tezacaftor og 75 mg ivacaftor.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: Hypromelloseacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellose 2910 (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b).
- Tabletfilmovertræk: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), talcum (E553b).

Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg tezacaftor og 150 mg ivacaftor.

Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne: Hypromelloseacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellose (E464), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460(i)), croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b).
- Tabletfilmovertræk: Hypromellose 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titandioxid (E171), talcum (E553b) og jernoxid, gul (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Symkevi 50 mg/75 mg filmovertrukne tabletter er hvide, ovale tabletter præget med "V50" på den ene side og glatte på den anden side.

Symkevi 100 mg/150 mg filmovertrukne tabletter er gule, ovale tabletter præget med "V100" på den ene side og glatte på den anden side.

Symkevi fås i følgende pakningsstørrelser:

Pakningsstørrelse på 28 tabletter (4 blisterkort, hver med 7 tabletter).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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
Storbritannien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Bilag IV

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for
markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for tezacaftor / ivacaftor er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Der har været meget alvorlige rapporter om leversvigt, transplantation og død hos patienter med CF og fremskreden leversygdom, mens de fik CFTR-modulatorerne ELX/TEZ/IVA (i kombination med IVA) og LUM/IVA. Da disse hændelser er meget alvorlige, anses det for nødvendigt at afspejle denne information i produktinformationen for Symkevi, trods manglende specifikke data for TEZ/IVA, for at gøre opmærksom på muligheden for forværring af leverfunktionen, så patienterne kan overvåges, og der kan handles i tide med henblik på at minimere risikoen for alvorlige udfald.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for tezacaftor / ivacaftor er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder tezacaftor / ivacaftor, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse ændres.