

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten
Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten

Witte, capsulevormige tablet met aan een zijde 'V50' ingeslagen en aan de andere zijde glad (afmetingen 12,70 mm x 6,78 mm)

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten

Gele, capsulevormige tablet met aan een zijde 'V100' ingeslagen en aan de andere zijde glad (afmetingen 15,9 mm x 8,5 mm)

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symkevi is geïndiceerd in een combinatieschema met ivacaftor tabletten voor de behandeling van patiënten met cystische fibrose (CF) van 6 jaar en ouder die homozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie of die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en één van de volgende mutaties hebben in het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*-gen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* en *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Symkevi dient uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van CF. Wanneer het genotype van de patiënt niet bekend is, dient een accurate en gevalideerde

genotyperingsmethode te worden uitgevoerd om de aanwezigheid van een van de geïndiceerde mutaties te bevestigen met behulp van een genotyperingstest.

Dosering

Volwassenen, adolescenten en kinderen in de leeftijd van 6 jaar en ouder moeten behandeld worden op basis van Tabel 1.

Leeftijd	Ochtend (1 tablet)	Avond (1 tablet)
6 tot < 12 jaar, gewicht < 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 tot < 12 jaar, gewicht ≥ 30 kg	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
≥ 12 jaar	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

De ochtend- en avonddosis moeten met een tussentijd van ongeveer 12 uur samen met vetbevattend voedsel worden ingenomen (zie 'Wijze van toediening').

Vergeten dosis

Als er 6 uur of minder zijn verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, moet de patiënt de vergeten dosis zo snel mogelijk innemen en het oorspronkelijke schema voortzetten.

Als er meer dan 6 uur zijn verstreken sinds de vergeten ochtend- of avonddosis, mag de patiënt de vergeten dosis niet meer innemen. De volgende geplande dosis kan op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Er mag niet meer dan één dosis van elk van de tabletten gelijktijdig worden ingenomen.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A-remmers

De dosis van Symkevi en van ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdige toediening met matige en sterke CYP3A-remmers.

Bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (bijv. fluconazol, erytromycine, verapamil), of met sterke CYP3A-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine en claritromycine) moet de dosis worden verlaagd volgens Tabel 2 (zie rubriek 4.4 en 4.5).

	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags de eerste dag - één tablet ivacaftor 75 mg de volgende dag. Blijf elke dag afwisselen tussen de tabletten. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg tweemaal per week, met een tussentijd van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.

Tabel 2: Doseringsadvies voor gelijktijdig gebruik met matige of sterke CYP3A-remmers		
	Matige CYP3A-remmers	Sterke CYP3A-remmers
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal per dag de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag. Blijf elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een tussentijd van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.
12 jaar en ouder	Wissel elke ochtend af: - één tablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags de eerste dag - één tablet ivacaftor 150 mg de volgende dag. Blijf elke dag afwisselen. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg tweemaal per week, met een tussentijd van ongeveer 3 tot 4 dagen. Geen avonddosis.

Speciale populaties

Ouderen

De veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van Symkevi zijn onderzocht bij een beperkt aantal oudere patiënten. Er is geen dosisaanpassing nodig voor deze specifieke patiëntenpopulatie (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

Zie Tabel 3 voor de dosisaanpassing voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Er is geen ervaring met het gebruik van Symkevi bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C); daarom wordt het gebruik ervan niet aanbevolen tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's. In dat geval moet Symkevi in een verlaagde dosis worden toegepast (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig voor Symkevi bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A).

Tabel 3: Doseringsadvies voor gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis		
	Matig (Child-Pugh-klasse B)	Ernstig (Child-Pugh-klasse C)
6 jaar tot < 12 jaar, < 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg eenmaal daags of minder vaak. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast afhankelijk van klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.
6 jaar tot < 12 jaar, ≥ 30 kg	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast afhankelijk van klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.
12 jaar en ouder	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags. Geen avonddosis.	Eén ochtendtablet tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg eenmaal daags of minder vaak. Doseringsintervallen dienen te worden aangepast afhankelijk van klinische respons en verdraagbaarheid. Geen avonddosis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Symkevi bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik. Patiënten moeten de instructie krijgen om de tabletten in hun geheel door te slikken. De tabletten mogen vóór het doorslikken niet gekauwd, fijngemaakt of gebroken worden omdat er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar zijn ter ondersteuning van andere toedieningswijzen.

Zowel Symkevi- als ivacaftortabletten moeten met vetbevattend voedsel worden ingenomen, zoals voedsel dat in standaard voedingsrichtlijnen wordt aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten, moeten tijdens de behandeling worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Symkevi mag niet worden voorgeschreven bij patiënten met CF die heterozygoot zijn voor de *F508del*-mutatie en een tweede *CFTR*-mutatie hebben die niet wordt vermeld in rubriek 4.1.

Verhoogde transaminasen en leverletsel

Decompensatie van de leverfunctie, waaronder leverfalen resulterend in transplantatie en overlijden, is gemeld bij CF-patiënten met reeds bestaande cirrose en portale hypertensie tijdens behandeling met andere CFTR-modulatorregimes. TEZ/IVA in combinatie met IVA moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met gevorderde leverziekte en alleen als verwacht wordt dat de voordelen zullen opwegen tegen de risico's. Als TEZ/IVA bij deze patiënten wordt gebruikt, moeten zij na aanvang van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Verhoogde transaminasen komen vaak voor bij patiënten met CF en zijn waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor, en ook met ivacaftor in monotherapie. Voor alle patiënten worden daarom leverfunctietests aanbevolen vóór aanvang van de behandeling, elke 3 maanden tijdens het eerste jaar van behandeling en daarna jaarlijks. Voor patiënten met een voorgeschiedenis van transaminaseverhogingen moet een frequentere controle van de leverfunctietests overwogen worden. Bij significante transaminaseverhogingen (*bijv.* patiënten met ALAT of ASAT > 5 x de bovengrens van normaal (ULN), of ALAT of ASAT > 3 x ULN met bilirubine > 2 x ULN) moet de toediening worden onderbroken en moeten de laboratoriumonderzoeken zorgvuldig worden gecontroleerd totdat de afwijkingen verdwenen zijn. Nadat de transaminaseverhogingen zijn verdwenen, moeten de voordelen en risico's van hervatting van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Leverfunctiestoornis

Het gebruik van Symkevi wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis tenzij de verwachting bestaat dat de voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Vorzichtigheid is geboden bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten na orgaantransplantatie

Symkevi in combinatie met ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met CF die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen bij transplantatiepatiënten. Zie rubriek 4.5 voor interacties met ciclosporine of tacrolimus.

Interacties met geneesmiddelen

CYP3A-inductoren

De blootstelling aan tezacaftor en ivacaftor kan afnemen door gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren, wat kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van Symkevi en ivacaftor. Daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

CYP3A-remmers

De dosis van Symkevi en van ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met sterke of matige CYP3A-remmers (zie rubriek 4.5 en Tabel 2 en 3 in rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Cataract

Gevalen van niet-congenitale vertroebeling van de ooglenzen zonder impact op het gezichtsvermogen zijn gemeld bij pediatrische patiënten die behandeld werden met een behandelingschema dat ivacaftor bevatte. Hoewel in sommige gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals het gebruik van corticosteroiden en blootstelling aan straling), kan een mogelijk risico verbonden met de behandeling niet worden uitgesloten. Bij pediatrische patiënten die de behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor starten, is oftalmologisch onderzoek voorafgaand aan en tijdens de behandeling aanbevolen (zie rubriek 5.3).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de farmacokinetiek van tezacaftor en ivacaftor beïnvloeden

CYP3A-inductoren

Tezacaftor en ivacaftor zijn substraten van CYP3A (ivacaftor is een gevoelig substraat van CYP3A). Gelijktijdig gebruik van CYP3A-inductoren kan leiden tot verlaagde blootstellingen en daardoor tot een verminderde werkzaamheid van Symkevi en ivacaftor. Gelijktijdige toediening van ivacaftor met rifampicine, een sterke CYP3A-inductor, verlaagde de blootstelling aan ivacaftor significant [oppervlakte onder de curve (AUC)] met 89%. De blootstellingen aan tezacaftor kunnen naar verwachting ook significant verlagen bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren; daarom wordt gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen.

Voorbeelden van sterke CYP3A-inductoren zijn rifampicine, rifabutine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

CYP3A-remmers

Gelijktijdige toediening met itraconazol, een sterke CYP3A-remmer, verhoogde de blootstelling aan tezacaftor (gemeten als AUC) 4 maal en verhoogde de AUC van ivacaftor 15,6 maal. De dosis Symkevi moet worden aangepast bij gelijktijdige toediening met sterke CYP3A-remmers (zie Tabel 3 in rubriek 4.2).

Voorbeelden van sterke CYP3A-remmers zijn ketoconazol, itraconazol, posaconazol en voriconazol, telitromycine en claritromycine.

Farmacokinetische modellen gebaseerd op fysiologie suggereerden dat gelijktijdige toediening met fluconazol, een matige CYP3A-remmer, de blootstelling (AUC) aan tezacaftor ongeveer 2 maal kan verhogen. Gelijktijdige toediening van fluconazol resulteerde in een 3-voudige verhoging van de AUC van ivacaftor. De dosis Symkevi en ivacaftor moet worden aangepast bij gelijktijdige toediening met matige CYP3A-remmers (zie Tabel 3 in rubriek 4.2).

Voorbeelden van matige CYP3A-remmers zijn fluconazol, erytromycine en verapamil.

Gelijktijdige toediening met grapefruitsap, dat één of meer bestanddelen bevat die CYP3A matig remmen, kan de blootstelling aan ivacaftor en tezacaftor verhogen; daarom moeten voedingsmiddelen of drank die grapefruit bevatten tijdens de behandeling worden vermeden (zie rubriek 4.2).

Mogelijke interactie van tezacaftor/ivacaftor met transporteiwitten

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat tezacaftor een substraat is voor het opnametransporteiwit OATP1B1 en de effluxtransporteiwitten P-glycoproteïne (P-gp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP). Tezacaftor is geen substraat voor OATP1B3. De blootstelling aan tezacaftor wordt naar verwachting niet significant beïnvloed door gelijktijdige remmers van OATP1B1, P-gp of BCRP wegens de hoge intrinsieke permeabiliteit en beperkte waarschijnlijkheid dat het intact wordt uitgescheiden. De blootstelling aan M2-TEZ (een metaboliet van tezacaftor) kan echter toenemen door remmers van P-gp. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer P-gp-remmers samen met Symkevi worden gebruikt.

In-vitro-onderzoeken toonden aan dat ivacaftor geen substraat is voor OATP1B1, OATP1B3 of P-gp. *In vitro* zijn ivacaftor en de metabolieten ervan substraten van BCRP. Wegens de hoge intrinsieke permeabiliteit van ivacaftor en de beperkte waarschijnlijkheid dat het intact wordt uitgescheiden, wordt niet verwacht dat gelijktijdige toediening van BCRP-remmers de blootstelling aan ivacaftor en M1-IVA wijzigt, terwijl niet wordt verwacht dat mogelijke wijzigingen in blootstelling aan M6-IVA klinisch relevant zijn.

Ciprofloxacin

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin had geen invloed op de blootstelling aan ivacaftor of tezacaftor. Er is geen dosisaanpassing nodig bij gelijktijdige toediening van Symkevi met ciprofloxacin.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door tezacaftor en ivacaftor

CYP2C9-substraten

Ivacaftor kan CYP2C9 remmen. Daarom wordt aanbevolen de *international normalized ratio* (INR) te controleren tijdens gelijktijdige toediening van warfarine met Symkevi toegediend in combinatie met ivacaftor. Andere geneesmiddelen met een mogelijk verhoogde blootstelling zijn glimepiride en glipizide. Bij het gebruik van deze geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden.

CYP3A, digoxine en andere P-gp-substraten

CYP3A-substraten

Gelijktijdige toediening met (oraal) midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, had geen invloed op de blootstelling aan midazolam. Er is geen dosisaanpassing van CYP3A-substraten nodig bij gelijktijdige toediening met Symkevi in combinatie met ivacaftor.

Digoxine en andere P-gp-substraten

Gelijktijdige toediening met digoxine, een gevoelig P-gp-substraat, verhoogde de blootstelling aan digoxine 1,3 maal, wat overeenkomt met een zwakke remming van P-gp door ivacaftor. Toediening van Symkevi in combinatie met ivacaftor kan de systemische blootstelling verhogen aan geneesmiddelen die gevoelige substraten van P-gp zijn, waardoor het therapeutisch effect en de bijwerkingen ervan kunnen toenemen of langer kunnen aanhouden. Bij gelijktijdig gebruik met digoxine of andere substraten van P-gp met een smalle therapeutische index, zoals ciclosporine, everolimus, sirolimus en tacrolimus, zijn voorzichtigheid en gepaste controle geboden.

Hormonale anticonceptiva

Symkevi in combinatie met ivacaftor is onderzocht met een oraal anticonceptivum op basis van oestrogeen/progesteron en er werd vastgesteld dat het geen significant effect had op de blootstelling aan het hormonaal anticonceptivum. Er wordt verwacht dat Symkevi en ivacaftor de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva niet wijzigen.

OATP1B1-substraten

Symkevi in combinatie met ivacaftor is onderzocht met pitavastatine, een OATP1B1-substraat, en er werd vastgesteld dat het geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan pitavastatine (de blootstelling was 1,24 maal verhoogd op basis van de AUC). Er is geen dosisaanpassing van OATP1B1-substraten nodig bij gelijktijdige toediening met Symkevi.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van tezacaftor of ivacaftor bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Symkevi en ivacaftor te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tezacaftor, ivacaftor of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat tezacaftor en ivacaftor in de melk van zogende vrouwelijke ratten wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Symkevi en ivacaftor moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Tezacaftor

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van tezacaftor op de vruchtbaarheid bij de mens. Tezacaftor had geen effecten op de vruchtbaarheids- en reproductieve prestatie-indexen bij mannelijke en vrouwelijke ratten met doses tot 100 mg/kg/dag.

Ivacaftor

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ivacaftor op de vruchtbaarheid bij de mens. Ivacaftor had een effect op de vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Symkevi in combinatie met ivacaftor heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid is gemeld bij patiënten die Symkevi in combinatie met

ivacaftor ontvingen, en ook bij patiënten die ivacaftor als monotherapie ontvingen (zie rubriek 4.8). Patiënten die duizeligheid ervaren, moeten het advies krijgen om geen voertuigen te besturen of machines te bedienen totdat de symptomen verdwenen zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen die ervaren werden door patiënten van 12 jaar en ouder die Symkevi in combinatie met ivacaftor toegediend kregen in klinische fase 3-onderzoeken waren hoofdpijn (14% t.o.v. 11% bij placebo) en nasofaryngitis (12% t.o.v. 10% bij placebo).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 geeft de bijwerkingen weer die zijn waargenomen met Symkevi in combinatie met ivacaftor en met ivacaftor als monotherapie in klinische onderzoeken. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4: Bijwerkingen		
MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis*	Zeer vaak
	Rhinitis	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn*, duizeligheid*	Zeer vaak
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Oorpijn, ooringemak, tinnitus, trommelvlieshyperemie, vestibulaire aandoening	Vaak
	Oorcongestie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Orofaryngeale pijn, neusverstopping	Zeer vaak
	Bijholteverstopping*, farynx-erytheem	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn, diarree	Zeer vaak
	Nausea*	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Transaminaseverhogingen	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Zeer vaak
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgezwel	Vaak
	Borstontsteking, gynaecomastie, tepelaandoening, tepelpijn	Soms
Onderzoeken	Bacteriën in sputum	Zeer vaak

*Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische onderzoeken met IVA/TEZ in combinatie met ivacaftor.

De veiligheidsgegevens afkomstig van 1042 volwassenen en 130 kinderen tussen 6 en 12 jaar die behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor gedurende een aanvullende periode van maximaal 96 weken in twee vervolgonderzoeken naar veiligheid en werkzaamheid op lange termijn (respectievelijk onderzoek 661-110 en deel A van onderzoek 661-116) kwamen overeen met de veiligheidsgegevens afkomstig van de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Transaminaseverhogingen

Tijdens de placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken bij volwassenen (max. 24 weken) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 of > 3 x ULN vergelijkbaar bij patiënten die behandeld werden met Symkevi en bij diegenen die placebo kregen; 0,2%, 1,0% en 3,4% bij patiënten behandeld met Symkevi en 0,4%, 1,0% en 3,4% bij diegenen die placebo kregen. Bij één patiënt (0,2%) die de behandeling kreeg en bij twee patiënten (0,4%) die placebo kregen, werd de behandeling definitief stopgezet wegens verhoogde transaminasen. Geen enkele patiënt die behandeld werd met Symkevi had een transaminaseverhoging van > 3 x ULN die gepaard ging met een verhoogd totaal bilirubine van > 2 x ULN.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Symkevi in combinatie met ivacaftor is beoordeeld bij 124 patiënten tussen 6 en 12 jaar. De doses tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg zijn niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen van 6 tot < 12 jaar met een gewicht van 30 tot < 40 kg.

Het veiligheidsprofiel komt over het algemeen overeen bij kinderen en adolescenten, en komt ook overeen met dat bij volwassen patiënten.

Tijdens het 24 weken durende, open-label fase 3-onderzoek bij patiënten van 6 tot < 12 jaar (deel B van onderzoek 661-113, n = 70) was de incidentie van maximale transaminasewaarden (ALAT of ASAT) van > 8, > 5 en > 3 x ULN respectievelijk 1,4%, 4,3% en 10,0%. Geen enkele patiënt die behandeld werd met Symkevi had een transaminaseverhoging van >3 x ULN die gepaard ging met een verhoogd totaal bilirubine van > 2 x ULN of stopte de behandeling met Symkevi wegens transaminaseverhogingen. Eén patiënt onderbrak de behandeling wegens verhoogde transaminasen, en hervatte de behandeling met Symkevi vervolgens met succes (zie rubriek 4.4 voor de behandeling van verhoogde transaminasen).

Andere speciale populaties

Het veiligheidsprofiel van Symkevi in combinatie met ivacaftor, waaronder respiratoire voorvallen (bijv. borstongemak, dyspneu en afwijkende ademhaling), was over het algemeen vergelijkbaar met dat van alle subgroepen van patiënten, met inbegrip van de analyse volgens leeftijd, geslacht en procent voorspeld FEV₁ (ppFEV₁) in de uitgangssituatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen bekende risico's als gevolg van overdosering met Symkevi en er is geen specifiek antidotum beschikbaar in geval van overdosering. De behandeling van overdosering bestaat uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder controle van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere respiratoire middelen, ATC-code: R07AX31

Werkingsmechanisme

Tezacaftor is een selectieve CFTR-corrector die bindt aan het eerste *Membrane Spanning Domain* (MSD-1) van CFTR. Tezacaftor ondersteunt de cellulaire verwerking en het transport van normale of meervoudige mutante vormen van CFTR (waaronder *F508del*-CFTR) waardoor de hoeveelheid CFTR-eiwit die aan het celoppervlak wordt afgeleverd toeneemt, wat *in vitro* tot een verhoogd chloridetransport leidt.

Ivacaftor is een CFTR-potentiator die de *channel-open probability* (of 'gating') van CFTR aan het celoppervlak versterkt zodat het chloridetransport toeneemt. Ivacaftor kan enkel werken wanneer het CFTR-eiwit aanwezig is aan het celoppervlak. Ivacaftor kan het CFTR-eiwit dat door tezacaftor aan het celoppervlak wordt afgeleverd, versterken, wat tot een verdere verbetering van het chloridetransport leidt dan door elk van de werkzame stoffen alleen. De combinatie richt zich op het abnormale CFTR-eiwit door het verhogen van de hoeveelheid en de werking van CFTR aan het celoppervlak en doet vervolgens de hoeveelheid vloeistof aan het luchtwegoppervlak en de ciliaire slagfrequentie *in vitro* toenemen in humane bronchiale epitheelcellen (HBE-cellen) afkomstig van CF-patiënten die homozygoot waren voor *F508del*. De precieze mechanismen waarmee tezacaftor de cellulaire verwerking en het transport van *F508del*-CFTR verbetert en ivacaftor *F508del*-CFTR versterkt, zijn niet bekend.

Farmacodynamische effecten

Effecten op zweetchloride

In onderzoek 661-106 (patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie) was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 tussen Symkevi in combinatie met ivacaftor en placebo -10,1 mmol/l (95%-BI: -11,4; -8,8; nominale $P < 0,0001^*$).

In onderzoek 661-108 (patiënten die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit) was het behandelingsverschil voor de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangswaarde tot en met week 8 tussen Symkevi in combinatie met ivacaftor en placebo -9,5 mmol/l (95%-BI: -11,7; -7,3; nominale $P < 0,0001^*$), en tussen ivacaftor en placebo -4,5 mmol/l (95%-BI: -6,7; -2,3; nominale $P < 0,0001^*$).

In onderzoek 661-115 (patiënten van 6 tot < 12 jaar die homozygoot of heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit) bedroeg de gemiddelde absolute verandering in zweetchloride vanaf de uitgangssituatie tot week 8 tijdens de behandeling -12,3 mmol/l (95%-BI: -15,3; -9,3; nominale $P < 0,0001$). In subgroepanalyses bedroeg de gemiddelde absolute verandering -12,9 mmol/l (95%-BI: -16,0; -9,9) voor patiënten met F/F en voor patiënten met F/RF bedroeg de gemiddelde absolute verandering -10,9 mmol/l (95%-BI: -20,8; -0,9).

*Nominale p-waarde, gebaseerd op hiërarchische testprocedure.

In deel A van onderzoek 661-116 waren de patiënten (van 6 jaar en ouder) afkomstig uit deel B van onderzoek 661-113 en uit onderzoek 661-115. De veranderingen in zweetchloride die waargenomen waren in deel B van onderzoek 661-113 en onderzoek 661-115 bleven behouden gedurende 96 weken behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor. Voor patiënten uit deel B van onderzoek 661-113 bedroeg in week 96 de absolute verandering in kleinste-kwadratengemiddelde van het

zweetchloride ten opzichte van de uitgangssituatie in de hoofdonderzoeken -16,2 mmol/l (95%-BI: -21,9; -10,5), en voor patiënten uit onderzoek 661-115 -13,8 mmol/l (95%-BI: -17,7; -9,9).

ECG-onderzoek

Noch tezacaftor noch ivacaftor veroorzaken een verlenging van het QTcF-interval bij gezonde proefpersonen die 3 maal de therapeutische dosis krijgen toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Symkevi in combinatie met ivacaftor 150 mg tablet bij volwassen en adolescente patiënten met CF werd aangetoond in twee dubbelblinde, gecontroleerde fase 3-onderzoeken (onderzoek 661-106 en onderzoek 661-108), en één open-label fase 3-extensieonderzoek (onderzoek 661-110).

Onderzoek 661-106 was een 24 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek. In totaal werden 504 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 26,3 jaar) die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie in het *CFTR*-gen gerandomiseerd (1:1 randomisatie: 248 Symkevi in combinatie met ivacaftor, 256 placebo). Bij de screening hadden de patiënten een procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in één seconde (ppFEV₁) tussen 40 tot 90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie bedroeg 60,0% (bereik: 27,8% tot 96,2%).

Onderzoek 661-108 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd cross-overonderzoek gedurende 8 weken met 2 perioden en 3 behandelingen. In totaal werden 244 patiënten van 12 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd 34,8 jaar) die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie hadden die gepaard ging met residuele *CFTR*-activiteit gerandomiseerd naar en kregen achtereenvolgens behandelingen met Symkevi in combinatie met ivacaftor, ivacaftor en placebo. Bij de screening hadden de patiënten een ppFEV₁ tussen 40 tot 90%. Het gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie bedroeg 62,3% (bereik: 34,6% tot 93,5%).

De patiënten in onderzoek 661-106 en 661-108 gingen tijdens de onderzoeken door met hun standaardbehandelingen voor CF (bijv. bronchodilatoria, antibiotica via inhalatie, dornase alfa en hypertone zoutoplossing) en kwamen in aanmerking voor deelname aan een 96 weken durend open-label extensieonderzoek (onderzoek 661-110). De patiënten hadden een bevestigd genotype van een in het protocol gespecificeerde *CFTR*-mutatie en een bevestigde diagnose van CF.

Patiënten met een voorgeschiedenis van kolonisatie met organismen die in verband zijn gebracht met een snellere verslechtering van de pulmonale status, zoals *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* of *Mycobacterium abscessus*, of die bij de screening twee of meer afwijkende leverfunctietests hadden (ALAT, ASAT, AF, GGT $\geq 3 \times$ ULN of totaalbilirubine $\geq 2 \times$ ULN) of ASAT of ALAT $\geq 5 \times$ ULN werden uitgesloten van beide onderzoeken.

Onderzoek 661-106

In onderzoek 661-106 leidde de behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ (Tabel 5). Het behandelingsverschil tussen Symkevi (in combinatie met ivacaftor) en placebo voor het primaire eindpunt van gemiddelde absolute verandering (95%-BI) in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie tot en met week 24 was 4,0 procentpunten (95%-BI: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). De gemiddelde verbetering in ppFEV₁ werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 en bleef aanhouden gedurende de hele behandelingsperiode van 24 weken. De verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, geslacht, ppFEV₁ in de uitgangssituatie, kolonisatie met *Pseudomonas*, gelijktijdig gebruik van standaardmedicatie voor CF en geografisch gebied. Zie Tabel 5 voor een samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten.

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 661-106)			
Analyse	Statistiek	Placebo N = 256	Symkevi in combinatie met ivacaftor N = 248
Primaire			
ppFEV ₁ Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Gemiddelde absolute verandering vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (procentpunten)**	Behandelingsverschil LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*
Belangrijkste secundaire			
ppFEV ₁ Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Relatieve verandering vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (%)**	Behandelingsverschil LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> < 0,0001*
Pulmonale exacerbaties	Aantal patiënten met voorvallen (n/N)	88/256	62/248
	Aantal voorvallen (geschat voorvalpercentage per jaar [†])	122 (0,99)	78 (0,64)
	Aantal pulmonale exacerbaties vanaf de uitgangssituatie t/m week 24	Percentageverhouding (RR) (95%-BI) <i>P</i> -waarde	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> = 0,0054*
BMI Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie in week 24 (kg/m ²)**	Behandelingsverschil LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> = 0,4127 [#]

Tabel 5: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 661-106)			
Analyse	Statistiek	Placebo N = 256	Symkevi in combinatie met ivacaftor N = 248
CFQ-R Respiratoire domeinscore			
Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie t/m week 24 (punten)**	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Behandelingsverschil LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	5,1 (3,2; 7,0) nominaal <i>P</i> < 0,0001 [±]	
<p>ppFEV₁: procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; SD: standaarddeviatie; LS gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde; BI: betrouwbaarheidsinterval; BMI: body mass index; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst.</p> <p>**Model voor gemengd effect voor herhaalde metingen met behandeling, bezoek, interactie behandeling volgens bezoek, geslacht, leeftijdsgroep (< 18 jaar, >= 18 jaar) bij de screening, uitgangswaarde, en interactie uitgangswaarde volgens bezoek als vast effect.</p> <p>*Geeft de statistische significantie weer die bevestigd is in de hiërarchische testprocedure.</p> <p>†Geschat percentage voorvallen per jaar berekend op basis van 48 weken per jaar.</p> <p>#<i>P</i>-waarde niet statistisch significant.</p> <p>±Nominale <i>p</i>-waarde, gebaseerd op hiërarchische testprocedure.</p>			

Symkevi in combinatie met ivacaftor ging gepaard met een lager aantal voorvallen per jaar van ernstige pulmonale exacerbaties waarvoor hospitalisatie of i.v. antibioticatherapie nodig was (0,29) vergeleken met placebo (0,54). De percentageverhouding (*rate ratio*, RR) versus placebo was 0,53 (95%-BI: 0,34; 0,82; nominale *P* = 0,0042). Het aantal pulmonale exacerbaties waarvoor i.v. antibioticatherapie nodig was, was lager in de behandelingsgroep vergeleken met placebo (RR: 0,53 [95%-BI: 0,34; 0,82]; nominale *P* = 0,0042). Het aantal pulmonale exacerbaties waarvoor hospitalisatie nodig was, was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen (RR: 0,78 [95%-BI: 0,44; 1,36]; *P* = 0,3801).

De BMI steeg in beide behandelingsgroepen (Symkevi in combinatie met ivacaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Het behandelingsverschil van 0,06 kg/m² voor de gemiddelde verandering in BMI vanaf de uitgangssituatie tot week 24 (95%-BI: -0,08; 0,19) was niet statistisch significant (*P* = 0,4127).

Voor de score van CFQ-R respiratoire domein (een maat van respiratoire symptomen die relevant zijn voor patiënten met CF waaronder hoesten, sputumproductie en ademhalingsproblemen) bedroeg het percentage proefpersonen met een verhoging van ten minste 4 punten ten opzichte van de uitgangssituatie (minimaal klinisch belangrijk verschil) 51,1% voor Symkevi en 35,7% voor placebo in week 24.

Onderzoek 661-108

Bij de 244 patiënten die in onderzoek 661-108 werden opgenomen, waren de volgende geïndiceerde mutaties die gepaard gingen met residuele CFTR-activiteit aanwezig: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* en *3849+10kbC→T*.

In onderzoek 661-108 leidde de behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor tot een statistisch significante verbetering in ppFEV₁ (Tabel 6). Het behandelingsverschil tussen patiënten die behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor en diegenen die placebo kregen voor het primaire eindpunt van gemiddelde absolute verandering in ppFEV₁ vanaf de uitgangssituatie in het onderzoek tot het gemiddelde van week 4 en week 8 bedroeg 6,8 procentpunten (95%-BI: 5,7; 7,8; $P < 0,0001$). Het behandelingsverschil tussen patiënten die behandeld werden met ivacaftor alleen en diegenen die placebo kregen, bedroeg 4,7 procentpunten (95%-BI: 3,7; 5,8; $P < 0,0001$) en 2,1 procentpunten (95%-BI: 1,2; 2,9) tussen patiënten die behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor en diegenen die alleen ivacaftor kregen. De gemiddelde verbetering in ppFEV₁ werd waargenomen bij de eerste beoordeling op dag 15 en bleef aanhouden gedurende de hele behandelingsperiode van 8 weken. Verbeteringen in ppFEV₁ werden waargenomen los van leeftijd, ernst van de ziekte, geslacht, mutatieklasse, kolonisatie met *Pseudomonas*, gelijktijdig gebruik van standaardmedicatie voor CF en geografisch gebied. Zie Tabel 6 voor een samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire uitkomsten.

Tabel 6: Primaire en belangrijkste secundaire werkzaamheidsanalyses, volledige analyseset (onderzoek 661-108)					
Analyse	Statistiek	Placebo N = 161	Ivacaftor N = 156	Symkevi in combinatie met ivacaftor N = 161	
ppFEV ₁ Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)	
	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)	
	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot het gemiddelde van week 4 en week 8 (procentpunten)**	Behandelingsverschil <i>versus</i> placebo LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	NVT NVT	4,7 (3,7; 5,8) <i>P</i> < 0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>P</i> < 0,0001*
	Behandelingsverschil <i>versus</i> IVA LS gemiddelde (95%-BI)	NVT	NVT	2,1 (1,2; 2,9)	
CFQ-R respiratoire domeinscore Uitgangswaarde	n/N Gemiddelde (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)	
	n/N Verandering binnen de groep LS gemiddelde (95%-BI)	160/161 -1,0 (-2,9; 1,0)	156/156 8,7 (6,8; 10,7)	161/161 10,1 (8,2; 12,1)	
	Absolute verandering vanaf de uitgangssituatie tot het gemiddelde van week 4 en week 8 (punten)**	Behandelingsverschil <i>versus</i> placebo LS gemiddelde (95%-BI) <i>P</i> -waarde	NVT NVT	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> < 0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> < 0,0001*
	Behandelingsverschil <i>versus</i> IVA LS gemiddelde (95%-BI)	NVT	NVT	1,4 (-1,0; 3,9)	
ppFEV ₁ : procent voorspeld geforceerd expiratoir volume in 1 seconde; SD: standaarddeviatie; LS gemiddelde: kleinste-kwadratengemiddelde; BI: betrouwbaarheidsinterval; NVT: niet van toepassing; IVA: ivacaftor; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst. **Model met lineaire gemengde effecten met behandeling, periode en uitgangswaarde van het onderzoek voor ppFEV ₁ als vaste effecten en patiënt als willekeurig effect. *Geeft de statistische significantie weer die bevestigd is in de hiërarchische testprocedure.					

Subgroepanalyse van patiënten met ernstige longfunctiestoornis (ppFEV₁ < 40)

In onderzoek 661-106 en onderzoek 661-108 werden in totaal 39 patiënten opgenomen die behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor met een ppFEV₁ < 40. Er waren 23 patiënten met een ppFEV₁ < 40 in de uitgangssituatie die Symkevi kregen en 24 patiënten die placebo kregen in onderzoek 661-106. Het gemiddelde behandelingsverschil tussen patiënten die behandeld werden met Symkevi en diegenen die placebo kregen voor absolute verandering in ppFEV₁ tot en met week 24 in deze subgroep bedroeg 3,5 procentpunten (95%-BI: 1,0; 6,1). In onderzoek 661-108 waren er 16 patiënten met een ppFEV₁ < 40 in de uitgangssituatie die Symkevi kregen, 13 die ivacaftor kregen en 15 die placebo kregen. Het gemiddelde behandelingsverschil tussen patiënten die behandeld werden met Symkevi en diegenen die placebo kregen voor absolute verandering in ppFEV₁ tot en met het

gemiddelde van week 4 en week 8 bedroeg 4,4 procentpunten (95%-BI: 1,1; 7,8). Het gemiddelde behandelingsverschil tussen patiënten die behandeld werden met ivacaftor en diegenen die placebo kregen, bedroeg 4,4 procentpunten (95%-BI: 0,9; 7,9).

Onderzoek 661-110

Onderzoek 661-110 was een open-label, multicentrisch, fase 3-vervolgonderzoek van 96 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor bij patiënten uit onderzoek 661-106 (n = 462) en 661-108 (n = 227). Werkzaamheid was een secundaire doelstelling voor onderzoek 661-110 en de werkzaamheidseindpunten werden niet gecorrigeerd voor multiplicitéit.

Patiënten die in onderzoek 661-106 en onderzoek 661-108 placebo kregen, vertoonden verbeteringen in ppFEV₁ wanneer ze in onderzoek 661-110 behandeld werden met Symkevi in combinatie met ivacaftor [onderzoek 661-106: verandering binnen de groep = 2,1 (95%-BI: 0,8; 3,3) procentpunten, onderzoek 661-108: verandering binnen de groep = 4,1 (95%-BI: 2,2; 6,0) procentpunten]. Patiënten die in de hoofdonderzoeken Symkevi in combinatie met ivacaftor kregen en die deze behandeling voortzetten, vertoonden in het vervolgonderzoek een lichte daling in ppFEV₁, hoewel het algehele effect van de behandeling nog positief was gedurende respectievelijk 120 weken en 104 weken voor onderzoek 661-106 en onderzoek 661-108.

Vergelijkbare trends zijn waargenomen voor de score van CFQ-R respiratoire domein, percentage pulmonale exacerbaties en BMI.

Pediatrie patiënten

Adolescenten van 12 jaar en ouder

Adolescenten werden samen met volwassenen opgenomen in de onderzoeken.

Adolescente patiënten met CF die homozygoot waren voor de F508del-mutatie in het CFTR-gen (onderzoek 661-106)

In onderzoek 661-106 was de gemiddelde absolute verandering (SE) vanaf de uitgangssituatie in ppFEV₁ 3,5 (0,6) procentpunten in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor en -0,4 (0,6) procentpunten in de placebogroep. Patiënten die Symkevi kregen in combinatie met ivacaftor in onderzoek 661-106 en de behandeling voortzetten vertoonden aanhoudende verbeteringen in ppFEV₁ tot en met 96 weken in onderzoek 661-110 [verandering binnen de groep = 1,5 (1,6) procentpunten]. Patiënten die eerder werden behandeld met placebo en Symkevi kregen in combinatie met ivacaftor in onderzoek 661-110 vertoonden een stijging van 0,9 (1,7) procentpunten.

In onderzoek 661-106 was de gemiddelde absolute verandering (SE) vanaf de uitgangssituatie in de z-waarde voor BMI -0,01 (0,05) kg/m² in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor en 0,00 (0,05) kg/m² in de placebogroep. In onderzoek 661-110 werd de verandering in de z-waarde voor BMI in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor gehandhaafd en patiënten die eerder werden behandeld met placebo vertoonden een stijging van 0,12 (0,07) kg/m².

Adolescente patiënten met CF die heterozygoot waren voor de F508del-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit (onderzoek 661-108)

In onderzoek 661-108 was de gemiddelde absolute verandering (SE) vanaf de uitgangssituatie in ppFEV₁ 11,7 (1,2) procentpunten in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor, 7,6 (1,2) procentpunten in de ivacaftorgroep en -0,4 (1,2) procentpunten in de placebogroep.

Patiënten die Symkevi in combinatie met ivacaftor kregen in onderzoek 661-108 en de behandeling voortzetten vertoonden aanhoudende verbeteringen in ppFEV₁ tot en met 96 weken in onderzoek 661-110 [verandering binnen de groep = 16,9 (4,0) procentpunten]. Patiënten die eerder werden behandeld met ivacaftor of met placebo, en Symkevi in combinatie met ivacaftor kregen in onderzoek 661-110, vertoonden een stijging van respectievelijk 4,1 (4,5) procentpunten en 6,0 (3,5) procentpunten.

In onderzoek 661-108 was de gemiddelde absolute verandering (SE) vanaf de uitgangssituatie in de z-waarde voor BMI 0,24 (0,07) kg/m² in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor, 0,20 (0,07) kg/m² in de ivacaftorgroep en 0,04 (0,07) kg/m² in de placebogroep. In onderzoek 661-110 werd de verandering in de z-waarde voor BMI gehandhaafd in de groep die werd behandeld met Symkevi in combinatie met ivacaftor (0,29 (0,22) kg/m²), in de ivacaftorgroep (0,23 (0,27) mg/m²) en in de placebogroep (0,23 (0,19) kg/m²).

Pediatische patiënten van 6 tot < 12 jaar

Onderzoek 661-115

Onderzoek 661-115 was een 8 weken durend, dubbelblind fase 3-onderzoek bij 67 patiënten van 6 tot < 12 jaar (gemiddelde leeftijd 8,6 jaar) die in een verhouding van 4:1 gerandomiseerd werden naar Symkevi of een geblindeerde groep. De Symkevi-groep bestond uit patiënten die homozygoot waren voor de *F508del*-mutatie (F/F) (n = 42) of die heterozygoot waren voor de *F508del*-mutatie en een tweede mutatie die gepaard ging met residuele CFTR-activiteit (F/RF) (n = 12). De geblindeerde groepen kregen placebo wanneer ze homozygoot F/F waren (n = 10) of ivacaftor wanneer ze heterozygoot F/RF waren (n = 3). Vierenvijftig patiënten kregen ofwel tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg en ivacaftor 75 mg (patiënten met een gewicht van < 40 kg in de uitgangssituatie) ofwel tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg (patiënten met een gewicht van ≥ 40 kg in de uitgangssituatie) met een tussentijd van 12 uur. Patiënten die tezacaftor/ivacaftor kregen, hadden een ppFEV₁ van ≥ 70% bij de screening [gemiddelde ppFEV₁ in de uitgangssituatie van 86,5% (bereik: 57,9; 124,1%)], een LCI_{2,5} van 9,56 (bereik: 6,95; 15,52) in de uitgangssituatie en een gewicht van ≥ 15 kg. Patiënten met een afwijkende lever- of nierfunctie werden uitgesloten van het onderzoek. Een afwijkende leverfunctie werd gedefinieerd als twee of meer ASAT-, ALAT-, GGT- of AF-waarden ≥ 3 x ULN; totaal bilirubine ≥ 2 x ULN; of ALAT of ASAT ≥ 5 x ULN. Een afwijkende nierfunctie werd gedefinieerd als GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², berekend met behulp van de Counahan-Barratt-vergelijking.

In onderzoek 661-115 leidde de behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor tot een statistisch significante verlaging van de LCI_{2,5} vanaf de uitgangssituatie tot en met week 8 binnen de groep. Een verlaging van de LCI_{2,5} werd waargenomen in week 2 en bleef aanhouden tot en met week 8. Zie Tabel 7 voor een samenvatting van de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten. De groeiparameters, die exploratieve eindpunten waren, bleven stabiel gedurende 8 weken behandeling met Symkevi.

Tabel 7: Effect van Symkevi op de werkzaamheidsparameters (onderzoek 661-115)		
Parameter	Uitgangssituatie Gemiddelde (SD) N=54	Absolute verandering t/m week 8* Gemiddelde (95%-BI) N=54
Primair eindpunt		
LCI _{2,5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) P < 0,0001

Tabel 7: Effect van Symkevi op de werkzaamheidsparameters (onderzoek 661-115)		
Parameter	Uitgangssituatie Gemiddelde (SD) N=54	Absolute verandering t/m week 8* Gemiddelde (95%-BI) N=54
Secundair eindpunt en andere belangrijke eindpunten		
CFQ-R respiratoire domeinscores (punten)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standaarddeviatie; BI: betrouwbaarheidsinterval; CFQ-R: herziene cystische fibrose-vragenlijst; FEV ₁ : geforceerd expiratoir volume in 1 seconde * verandering binnen de groep		

In subgroepanalyses met F/F- en F/RF-patiënten bedroeg de gemiddelde absolute verandering in LCI_{2,5} binnen de groep respectievelijk -0,39 (95%-BI: -0,67; -0,10) en -0,92 (95%-BI: -1,65; -0,20). De gemiddelde verandering in CFQ-R respiratoire domeinscores bij F/F- en F/RF-patiënten binnen de groep bedroeg respectievelijk 1,4 punten (95%-BI: -1,9; 4,7) en 5,6 punten (95%-BI: -2,8; 13,9).

De dosis tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg en ivacaftor 150 mg is niet onderzocht in klinische onderzoeken met kinderen van 6 tot < 12 jaar met een gewicht van 30 tot < 40 kg.

Onderzoek 661-116 deel A

Deel A van onderzoek 661-116 was een open-label, multicentrisch fase 3-vervolgonderzoek van 96 weken ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor bij patiënten van 6 jaar en ouder. Patiënten in deel A van onderzoek 661-116 waren afkomstig uit deel B van onderzoek 661-113 (n=64) en uit onderzoek 661-115 (n=66). Onderzoek 661-113 was een open-label fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Symkevi in combinatie met ivacaftor bij patiënten tussen 6 en 12 jaar. De geschatte kleinste-kwadratengemiddelden voor het vervolgonderzoek voor patiënten afkomstig uit onderzoek 661-115 werden berekend voor patiënten die in het hoofdonderzoek gerandomiseerd waren naar de behandelingsgroep met tezacaftor/ivacaftor (n=53). Werkzaamheid was een secundaire doelstelling voor deel A van het onderzoek.

De veranderingen die waargenomen waren tijdens de hoofdonderzoeken bleven behouden gedurende 96 weken behandeling met Symkevi in combinatie met ivacaftor:

In week 96 bedroeg de absolute verandering in kleinste-kwadratengemiddelde van LCI_{2,5} voor patiënten uit onderzoek 661-115 ten opzichte van de uitgangssituatie in het hoofdonderzoek -0,95 (95%-BI: -1,38; -0,52).

De absolute verandering in kleinste-kwadratengemiddelde van de score op het respiratoire domein van de CFQ-R ten opzichte van de uitgangssituatie in het hoofdonderzoek bedroeg 6,0 punten (95%-BI: 1,1; 10,8) voor patiënten uit deel B van onderzoek 661-113, en 6,4 punten (95%-BI: 3,5; 9,3) voor patiënten uit onderzoek 661-115.

De absolute verandering in kleinste-kwadratengemiddelde van de z-waarde voor BMI ten opzichte van de uitgangssituatie in het hoofdonderzoek was -0,07 (SD: 0,61) voor patiënten uit deel B van onderzoek 661-113, en 0,05 (SD: 0,52) voor patiënten uit onderzoek 661-115.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Symkevi in combinatie met ivacaftor in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met cystische fibrose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tezacaftor en ivacaftor is vergelijkbaar bij gezonde volwassen vrijwilligers en patiënten met CF. Na een eenmaal daagse dosis tezacaftor en een tweemaal daagse dosis ivacaftor bij patiënten met CF bereiken de plasmaconcentraties van tezacaftor en ivacaftor *steady state* respectievelijk binnen 8 dagen en binnen 3 tot 5 dagen na aanvang van de behandeling. Bij *steady state* bedraagt de accumulatiefactor ongeveer 2,3 voor tezacaftor en 3,0 voor ivacaftor. De blootstelling aan tezacaftor (alleen of in combinatie met ivacaftor toegediend) neemt op nagenoeg dosisproportionele wijze toe naarmate de dosis wordt verhoogd van 10 mg tot 300 mg eenmaal daags. De belangrijkste farmacokinetische parameters voor tezacaftor en ivacaftor bij *steady state* zijn weergegeven in Tabel 8.

	Geneesmiddel	C _{max} (mcg/ml)	t _½ (u)	AUC _{0-24u} of AUC _{0-12u} (mcg·u/ml)*
Tezacaftor 100 mg eenmaal daags/ivacaftor 150 mg elke 12 uur	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_{0-24u} voor tezacaftor en AUC_{0-12u} voor ivacaftor

Absorptie

Na een enkelvoudige dosis bij gezonde proefpersonen in gevoede toestand werd tezacaftor geabsorbeerd met een mediane (bereik) tijd tot maximale concentratie (t_{max}) van ongeveer 4 uur (2 tot 6 uur). De mediane (bereik) t_{max} van ivacaftor was ongeveer 6 uur (3 tot 10 uur) in gevoede toestand. De AUC van tezacaftor veranderde niet bij toediening met vetbevattend voedsel ten opzichte van nuchtere toestand. De AUC van ivacaftor toegediend in combinatie met tezacaftor vertoonde een ongeveer 3-voudige verhoging bij toediening met vetbevattend voedsel. Daarom moeten Symkevi en ivacaftor met vetbevattend voedsel worden toegediend.

Distributie

Tezacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk albumine. Ivacaftor wordt voor ongeveer 99% gebonden aan plasma-eiwitten, voornamelijk alfa 1-zuurglycoproteïne en albumine. Na orale toediening van tezacaftor 100 mg eenmaal daags in combinatie met ivacaftor 150 mg elke 12 uur bij patiënten met CF in gevoede toestand bedroeg het gemiddelde (±SD) voor het schijnbaar distributievolume van tezacaftor en ivacaftor respectievelijk 271 (157) l en 206 (82,9) l. Noch tezacaftor noch ivacaftor verdelen zich bij voorkeur in humane rode bloedcellen.

Biotransformatie

Tezacaftor wordt uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*-gegevens suggereerden dat tezacaftor voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 en CYP3A5. Na orale toediening van een enkelvoudige dosis van 100 mg ¹⁴C-tezacaftor bij gezonde mannelijke proefpersonen waren M1-TEZ, M2-TEZ en M5-TEZ de drie belangrijkste circulerende metabolieten van tezacaftor bij de mens. Deze waren verantwoordelijk voor respectievelijk 15%, 31% en 33% van de totale radioactiviteit. Bij *steady state* is, voor elk van de metabolieten, de blootstelling aan M1-TEZ, M2-TEZ en M5-TEZ ongeveer 1,5 maal hoger dan voor tezacaftor. De werkzaamheid van M1-TEZ is vergelijkbaar met die van tezacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M2-TEZ is veel minder farmacologisch actief dan tezacaftor of M1-TEZ, en M5-TEZ wordt niet als farmacologisch actief beschouwd. Een andere minder belangrijke circulerende metaboliet, M3-TEZ, wordt gevormd door directe glucuronidering van tezacaftor.

Ivacaftor wordt ook uitgebreid gemetaboliseerd bij de mens. *In-vitro*- en *in-vivo*-gegevens tonen aan dat ivacaftor voornamelijk gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 en CYP3A5. M1-IVA en M6-IVA zijn de twee belangrijkste metabolieten van ivacaftor bij de mens. M1-IVA heeft ongeveer een zesde van de werkzaamheid van ivacaftor en wordt als farmacologisch actief beschouwd. M6-IVA wordt niet als farmacologisch actief beschouwd.

Het effect van het heterozygote genotype CYP3A4*22 op de blootstelling aan tezacaftor en ivacaftor komt overeen met het effect van gelijktijdige toediening van een zwakke CYP3A4-remmer. Dit is niet klinisch relevant. Er wordt geen dosisaanpassing van tezacaftor en ivacaftor nodig geacht. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor patiënten met een homozygoot genotype CYP3A4*22.

Eliminatie

Na orale toediening van tezacaftor 100 mg eenmaal daags in combinatie met ivacaftor 150 mg elke 12 uur bij patiënten met CF in gevoede toestand bedroeg het gemiddelde (\pm SD) voor de schijnbare klaringswaarden van tezacaftor en ivacaftor respectievelijk 1,31 (0,41) en 15,7 (6,38) l/u. Na *steady state* dosering van tezacaftor in combinatie met ivacaftor bij CF-patiënten bedroeg de gemiddelde (SD) terminale halfwaardetijd van tezacaftor en ivacaftor respectievelijk ongeveer 156 (52,7) en 9,3 (1,7) uur. De gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd voor M1-TEZ, M2-TEZ en M5-TEZ was vergelijkbaar met die van de uitgangsstof. De gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd voor M1-IVA en M6-IVA bedroeg respectievelijk 11,3 (2,12) u en 14,4 (6,14) u.

Na orale toediening van ¹⁴C-tezacaftor werd het grootste deel van de dosis (72%) in de feces uitgescheiden (onveranderd of als de metaboliet M2-TEZ) en ongeveer 14% werd in de urine teruggevonden (voornamelijk als de metaboliet M2-TEZ), zodat over het geheel genomen gemiddeld 86% werd teruggevonden tot 21 dagen na de toediening. Minder dan 1% van de toegediende dosis werd in de urine uitgescheiden als onveranderd tezacaftor, wat aantoont dat renale excretie niet de belangrijkste eliminatieweg van tezacaftor is bij de mens.

Na orale toediening van ivacaftor alleen wordt ivacaftor grotendeels (87,8%) in de feces uitgescheiden na metabole omzetting. Ivacaftor werd in verwaarloosbare mate als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden.

Leverfunctiestoornis

Na meervoudige doses tezacaftor en ivacaftor gedurende 10 dagen was er bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B, score 7 tot 9) sprake van een verhoging in AUC van ongeveer 36% en een verhoging in C_{max} van 10% voor tezacaftor, en een verhoging van 50% in de AUC van ivacaftor vergeleken met gezonde proefpersonen met dezelfde demografische kenmerken. Op basis van deze resultaten wordt een aangepast doseringsschema van Symkevi aanbevolen voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie Tabel 2 in rubriek 4.2).

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C, score 10 tot 15) op de farmacokinetiek van tezacaftor en ivacaftor is niet onderzocht. De grootte van de verhoging in blootstelling bij deze patiënten is niet bekend maar is naar verwachting hoger dan de blootstelling die is waargenomen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Het gebruik van Symkevi bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt daarom niet aanbevolen tenzij de voordelen opwegen tegen de risico's (zie Tabel 2 in rubriek 4.2).

Voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis wordt geen dosisaanpassing nodig geacht.

Nierfunctiestoornis

Tezacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor is niet onderzocht bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) of bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie. In een onderzoek naar de farmacokinetiek bij de mens met tezacaftor alleen werden tezacaftor en de metabolieten ervan in geringe mate uitgescheiden in de urine (slechts 13,7% van de totale radioactiviteit werd in de urine teruggevonden met 0,79% als onveranderd geneesmiddel).

In een onderzoek naar de farmacokinetiek bij de mens met ivacaftor alleen werden ivacaftor en de metabolieten ervan in geringe mate uitgescheiden in de urine (slechts 6,6% van de totale radioactiviteit werd in de urine teruggevonden).

In een farmacokinetische populatieanalyse toonden gegevens afkomstig van 665 patiënten over tezacaftor of tezacaftor in combinatie met ivacaftor in klinische fase 2/3-onderzoeken aan dat lichte nierfunctiestoornis [N=147; geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), geschat volgens de 'Modification of diet in renal disease'-methode, 60 tot ≤ 89 ml/min/1,73 m²] en matige nierfunctiestoornis (N=7; eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) geen significante invloed had op de klaring van tezacaftor. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor lichte en matige nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van Symkevi in combinatie met ivacaftor bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie.

Geslacht

De farmacokinetische parameters van tezacaftor en ivacaftor zijn vergelijkbaar bij mannen en vrouwen.

Ras

Zeer beperkte farmacokinetische gegevens tonen aan dat de blootstelling aan tezacaftor vergelijkbaar is bij blanke (n = 652) en niet-blanke (n = 8) patiënten. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse had ras geen klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van ivacaftor bij blanke (n = 379) en niet-blanke (n = 29) patiënten.

Ouderen

In klinische onderzoeken naar Symkevi in combinatie met ivacaftor werden geen patiënten ouder dan 75 jaar opgenomen. De farmacokinetische parameters van tezacaftor in combinatie met ivacaftor bij oudere patiënten (65 tot 72 jaar) zijn vergelijkbaar met die bij jongere volwassenen.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetische parameters van tezacaftor en ivacaftor worden weergegeven in Tabel 9. De farmacokinetiek van tezacaftor/ivacaftor bij kinderen jonger dan 6 jaar is niet onderzocht.

Tabel 9. Gemiddelde (SD) blootstelling aan tezacaftor en ivacaftor volgens leeftijdsgroep				
Leeftijds- groep	Dosis	Gemiddelde (SD) AUC_{0-24u} van tezacaftor (mcg·u/ml)	Gemiddelde (SD) AUC_{0-12u} van ivacaftor (mcg·u/ml)	Gemiddelde (SD) AUC_{0-24u} van M1-TEZ (mcg·u/ml)
6 tot < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg eenmaal daags/ IVA 75 mg iedere 12 uur	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 tot < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg eenmaal daags/ IVA 150 mg iedere 12 uur	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Adolescenten	TEZ 100 mg eenmaal daags/ IVA 150 mg iedere 12 uur	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Volwassenen	TEZ 100 mg eenmaal daags/ IVA 150 mg iedere 12 uur	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)
*Blootstellingen in het gewichtsbereik van ≥ 30 kg tot < 40 kg zijn voorspellingen afgeleid van het farmacokinetisch populatiemodel.				

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tezacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bij drachtige ratten werd overdracht van tezacaftor via de placenta waargenomen.

Ivacaftor

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Ivacaftor is in verband gebracht met lichte verlagingen van het zaadblaasjesgewicht, een daling van de totale vruchtbaarheidsindex en het aantal drachten bij wijfjes die hadden gepaard met behandelde mannetjes en een significante afname in het aantal corpora lutea en implantatielocaties met als gevolg een afname in de gemiddelde worpgrootte en het gemiddeld aantal levensvatbare embryo's per worp bij behandelde wijfjes. De 'No Observed Adverse Effect Level' (NOAEL) voor vruchtbaarheidsbevindingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 5 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als tezacaftor/ivacaftor wordt toegediend bij volwassen mensen met de maximale aanbevolen dosis bij de mens (MRHD).

In het pre- en postnataal onderzoek veroorzaakte ivacaftor een daling in de overlevings- en lactatie-index evenals een verlaging van het lichaamsgewicht van de jongen. De NOAEL voor levensvatbaarheid en groei van de nakomelingen levert een blootstellingsniveau op van ongeveer 4 keer de systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan wanneer het als tezacaftor/ivacaftor wordt toegediend bij volwassen mensen met de MRHD. Bij drachtige ratten en konijnen werd overdracht van ivacaftor via de placenta waargenomen.

Bij jonge ratten die werden gedoseerd vanaf dag 7 tot en met dag 35 na de geboorte werden bevindingen van cataract waargenomen bij blootstellingsniveaus aan ivacaftor van 0,25 maal de MRHD op basis van systemische blootstelling aan ivacaftor en de metabolieten ervan bij toediening als tezacaftor/ivacaftor. Deze bevinding is niet waargenomen bij foetussen van vrouwelijke ratten die behandeld werden met ivacaftor van dag 7 tot dag 17 van de dracht, bij rattenjongen die werden blootgesteld aan ivacaftor via de inname van moedermelk tot dag 20 na de geboorte, bij ratten van

7 weken oud noch bij honden van 3,5 - 5 maanden oud die met ivacaftor werden behandeld. De mogelijke relevantie van deze bevindingen bij de mens is niet bekend.

Tezacaftor/ivacaftor

Onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering met combinatietherapie bij ratten en honden waarbij tezacaftor en ivacaftor gelijktijdig werden toegediend ter beoordeling van de kans op additieve en/of synergistische toxiciteit duidde niet op onverwachte toxiciteiten of interacties.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Hypromellose-acetaatsuccinaat
Natriumlaurilsulfaat (E487)
Hypromellose 2910 (E464)
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Croscarmellose-natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling tablet (Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)

Filmomhulling tablet (Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten

4 jaar

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PCTFE (polychloortrifluorethyleen)/PVC (polyvinylchloride) afgesloten met aluminiumfolie met een papierlaag.

Verpakkingsgrootte van 28 tabletten (4 blisterkaarten met 7 tabletten elk).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1306/001

EU/1/18/1306/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 oktober 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

Open
Schuif het flapje hieronder om te sluiten

U kunt met de inname van Symkevi starten op elke dag van de week.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1306/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Symkevi 100/150

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTERKAART

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

ma di woe don vrij zat zon

U kunt met de inname van Symkevi starten op elke dag van de week.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1306/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 100 mg/150 mg tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

Open
Schuif het flapje hieronder om te sluiten

U kunt met de inname van Symkevi starten op elke dag van de week.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1306/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Symkevi 50/75

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BLISTERKAART

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

De tabletten met vetbevattend voedsel innemen.

ma di woe don vrij zat zon

U kunt met de inname van Symkevi starten op elke dag van de week.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1306/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symkevi 50 mg/75 mg tabletten
tezacaftor/ivacaftor

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Vertex

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten **Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten** tezacaftor/ivacaftor

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Symkevi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Symkevi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Symkevi bevat twee werkzame stoffen, tezacaftor en ivacaftor. Het geneesmiddel helpt longcellen beter te werken bij sommige patiënten met cystische fibrose. Cystische fibrose (CF) is een erfelijke aandoening waarbij de longen en het spijsverteringsstelsel verstopt kunnen raken met dik, kleverig slijm.

Symkevi werkt op een eiwit genaamd CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), dat beschadigd is bij sommige mensen met CF (die een mutatie in het *CFTR*-gen hebben). Ivacaftor zorgt ervoor dat het eiwit beter werkt, terwijl tezacaftor de hoeveelheid van het eiwit aan het celoppervlak verhoogt. Symkevi wordt doorgaans gebruikt in combinatie met ivacaftor, een ander geneesmiddel.

Symkevi in combinatie met ivacaftor wordt gebruikt voor langdurige behandeling van patiënten van 6 jaar en ouder die CF hebben met bepaalde genetische mutaties die leiden tot een verminderde hoeveelheid en/of werking van het CFTR-eiwit.

Symkevi in combinatie met ivacaftor helpt uw ademhaling door uw longfunctie te verbeteren. U kunt ook merken dat u niet zo vaak ziek wordt en/of dat u gemakkelijker aankomt in gewicht.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Bespreek het met uw arts en neem de tabletten niet in, als dit van toepassing is op u.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- **Neem contact op met uw arts als u leverproblemen heeft** of in het verleden heeft gehad. Uw arts moet mogelijk uw dosis aanpassen.
- Uw arts zal een aantal **bloedonderzoeken uitvoeren om uw lever te controleren** vóór en tijdens de behandeling met Symkevi, vooral als uw bloedonderzoeken in het verleden hoge leverenzymwaarden vertoonden. Verhoogde leverenzymen in het bloed zijn waargenomen bij patiënten met CF die Symkevi kregen.
- Een behandeling met andere CFTR-modulatoren heeft bij patiënten met een ernstige leverziekte geleid tot leverschade en een minder goed werkende lever. Als de lever minder goed werkt kan dit ernstig zijn en is een transplantatie misschien noodzakelijk.

Vertel het uw arts **onmiddellijk** als u verschijnselen van leverproblemen heeft. Deze vindt u in rubriek 4.

- **Uw arts kan oogonderzoeken uitvoeren** vóór en tijdens de behandeling met Symkevi. Vertroebeling van de ooglens (cataract) zonder enig effect op het gezichtsvermogen is voorgekomen bij sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die deze behandeling kregen.
- **Raadpleeg uw arts als u nierproblemen heeft** of als u die in het verleden heeft gehad.
- **Raadpleeg uw arts** voordat u met de behandeling start als u **een orgaantransplantatie** heeft ondergaan.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Symkevi mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar. Het is niet bekend of Symkevi veilig en werkzaam is bij kinderen jonger dan 6 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Symkevi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? **Vertel dat dan uw arts of apotheker.** Sommige geneesmiddelen kunnen invloed hebben op de manier waarop Symkevi werkt of kunnen leiden tot een grotere kans op bijwerkingen. Vertel het in het bijzonder aan uw arts als u een van de geneesmiddelen hieronder gebruikt. Uw arts kan de dosis van een van de geneesmiddelen veranderen als u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

- **Antischimmelmiddelen** (gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties), zoals ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol en fluconazol.
- **Antibiotica** (gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties), zoals telitromycine, claritromycine, erytromycine, rifampicine en rifabutine.
- **Anticonvulsiva** (gebruikt voor de behandeling van epilepsie en epileptische aanvallen of stuipen), zoals fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne.
- **Kruidengeneesmiddelen**, zoals sint-janskruid (*Hypericum perforatum*).

- **Immunosuppressiva** (gebruikt na een orgaantransplantatie), zoals ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en everolimus.
- **Hartglycosiden** (gebruikt voor de behandeling van bepaalde hartaandoeningen), zoals digoxine.
- **Antistollingsmiddelen** (gebruikt om bloedstolsels te voorkomen), zoals warfarine.
- **Geneesmiddelen voor diabetes**, zoals glimepiride en glipizide.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Vermijd tijdens de behandeling eten of drinken waar grapefruit in zit. Deze vrucht zorgt ervoor dat er een grotere hoeveelheid Symkevi in uw lichaam aanwezig is. Hierdoor kunnen de bijwerkingen van Symkevi erger zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- **Zwangerschap:** Het kan beter zijn om het gebruik van dit geneesmiddel te vermijden tijdens de zwangerschap. Uw arts zal u helpen beslissen wat het beste is voor u en uw kind.
- **Borstvoeding:** Het is niet bekend of tezacaftor of ivacaftor in de moedermelk terechtkomt. Uw arts zal het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor u tegen elkaar afwegen om u te helpen een beslissing te nemen over eventuele stopzetting van de borstvoeding of stopzetting van de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Symkevi kan u duizelig maken. Als u zich duizelig voelt, bestuur dan geen voertuig of fiets en gebruik geen machines tenzij u geen last ondervindt.

Symkevi bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Er zijn verschillende sterktes van Symkevi voor verschillende leeftijdsgroepen. Controleer of u de juiste dosis heeft ontvangen (hieronder).

Symkevi wordt doorgaans in combinatie met ivacaftor ingenomen.

Leeftijd	Ochtend (1 tablet)	Avond (1 tablet)
6 jaar tot 12 jaar, gewicht minder dan 30 kg	tezacaftor 50 mg/ivacaftor 75 mg	ivacaftor 75 mg
6 jaar tot 12 jaar, gewicht 30 kg of meer	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg
12 jaar en ouder	tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg	ivacaftor 150 mg

Neem de tabletten in met een tussentijd van ongeveer 12 uur.

Neem zowel de Symkevi-tabletten als de ivacaftor-tabletten met vetbevattend voedsel in. Dit zijn bijvoorbeeld maaltijden of snacks die met boter of oliën zijn bereid of die eieren bevatten. Andere vetbevattende voedingsmiddelen zijn:

- Kaas, volle melk, zuivelproducten op basis van volle melk, yoghurt, chocolade
- Vlees, vette vis
- Avocado's, hummus, producten op basis van soja (tofu)
- Noten, vetbevattende voedzame repen of drank

De tabletten zijn bestemd voor oraal gebruik (via de mond).

Slik de tabletten in hun geheel door. U mag de tabletten vóór het doorslikken niet kauwen, fijnmaken of breken.

Ga door met het gebruik van al uw andere geneesmiddelen, tenzij uw arts u opdraagt om daarmee te stoppen.

Als u leverproblemen heeft, ofwel matig, ofwel ernstig, moet uw arts mogelijk de dosis van uw tabletten verlagen omdat uw lever het geneesmiddel niet zo snel als gebruikelijk zal verwerken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker voor advies. Neem uw geneesmiddel en deze bijsluiter, indien mogelijk, met u mee. U kunt bijwerkingen krijgen, waaronder de bijwerkingen die in rubriek 4 hieronder worden vermeld.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeten bent om 's ochtends uw Symkevi-tablet of 's avonds uw ivacaftor-tablet in te nemen, en als u eraan denkt **binnen 6 uur** na het geplande tijdstip waarop u de tablet had moeten innemen, neem de vergeten tablet dan meteen in.
- Als er **meer dan 6 uur** verstreken is, neem de vergeten tablet dan niet in. Wacht en neem uw volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in.
- Neem **geen 2 tabletten** om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Uw arts zal u vertellen hoelang u dit middel moet blijven gebruiken. Het is belangrijk om dit geneesmiddel regelmatig in te nemen. Breng geen veranderingen aan, tenzij uw arts u dit opdraagt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Mogelijke tekenen van leverproblemen

Verhoogd gehalte van leverenzymen in het bloed komt zeer vaak voor bij patiënten met cystische fibrose. Dit kunnen tekenen van leverproblemen zijn:

- Pijn of ongemak in de rechter bovenbuik
- Vergeling van de huid of het wit van de ogen

- Verlies van eetlust
- Misselijkheid of braken
- Donkere urine

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen heeft.

Bijwerkingen die zijn waargenomen met Symkevi:

Zeer vaak

(komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn
- Verkoudheid

Vaak

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Misselijkheid
- Verstopping van de neusbijholten (sinussen)
- Duizeligheid

Bijwerkingen die zijn waargenomen met ivacaftor:

Zeer vaak

- Infectie van de bovenste luchtwegen (verkoudheid), waaronder keelpijn en verstopte neus
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Buikpijn
- Diarree
- Verhoogde leverenzymen in het bloed
- Huiduitslag
- Veranderingen in het type van bacteriën in slijm

Vaak

- Loopneus
- Oorpijn, oorongemak
- Oorsuizen
- Roodheid in het oor
- Binnenoorandoening (duizelig of draaierig gevoel)
- Verstopping van de neusbijholten (sinussen)
- Roodheid in de keel
- Borstgezwel

Soms

(komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Verstopt oor
- Ontsteking van de borst
- Vergroting van de borst bij mannen
- Veranderingen van tepel of pijn aan tepel

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar optreden, zijn vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen zijn waargenomen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stoffen in dit middel zijn tezacaftor en ivacaftor.

Symkevi 50 mg tezacaftor/75 mg ivacaftor filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg tezacaftor en 75 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: hypromellose-acetaatsuccinaat, natriumlaurilsulfaat (E487), hypromellose 2910 (E464), microkristallijne cellulose (E460(i)), croscarmellose-natrium (E468) en magnesiumstearaat (E470b).
- Filmomhulling tablet: hypromellose 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), talk (E553b).

Symkevi 100 mg tezacaftor/150 mg ivacaftor filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg tezacaftor en 150 mg ivacaftor.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern: hypromellose-acetaatsuccinaat, natriumlaurilsulfaat (E487), hypromellose (E464), microkristallijne cellulose (E460(i)), croscarmellose-natrium (E468) en magnesiumstearaat (E470b).
- Filmomhulling tablet: hypromellose 2910 (E464), hydroxypropylcellulose (E463), titaandioxide (E171), talk (E553b) en geel ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Symkevi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Symkevi 50 mg/75 mg filmomhulde tabletten zijn witte, ovaalvormige tabletten met de opdruk 'V50' aan een zijde en aan de andere zijde glad.

Symkevi 100 mg/150 mg filmomhulde tabletten zijn gele, ovaalvormige tabletten met de opdruk 'V100' aan een zijde en aan de andere zijde glad.

Symkevi is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootte:
Verpakkingsgrootte van 28 tabletten (4 blisterkaarten, met 7 tabletten elk).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tezacaftor / ivacaftor, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Er zijn zeer ernstige meldingen van leverfalen, transplantatie en overlijden geweest bij patiënten met CF en gevorderde leverziekte tijdens behandeling met de CFTR-modulatoren ELX/TEZ/IVA (in combinatie met IVA) en LUM/IVA. Ondanks het ontbreken van specifieke gegevens voor TEZ/IVA wordt vanwege de zeer ernstige aard van de betreffende voorvallen geacht dat deze informatie in de productinformatie van Symkevi moet worden opgenomen zodat men zich bewust is van de kans op verslechtering van de leverfunctie, en zodat patiënten kunnen worden gemonitord en tijdig actie kan worden ondernomen om het risico op ernstige uitkomsten tot een minimum te beperken.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tezacaftor / ivacaftor is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat (de geneesmiddelen die) tezacaftor / ivacaftor bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.