

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Symkevi er indisert i et kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) fra 12 års alder som er homozygote for *F508del*-mutasjonen, eller som er heterozygote for *F508del*-mutasjonen og har én av følgende mutasjoner i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (*CFTR*)-genet: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* og *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Voksne og ungdom fra 12 års alder

I et kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter

Anbefalt dose er én Symkevi (tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg) tablett om morgenen og én ivakaftor 150 mg tablett om kvelden, med ca. 12 timers mellomrom, sammen med fettholdig mat (se Administrasjonsmåte).

Glemt dose

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

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

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

Samtidig bruk av CYP3A-hemmere

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

Ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (f.eks. flukonazol, erytromycin), bør dosen justeres i henhold til tabell 1 (se pkt. 4.4 og 4.5).

Tabell 1: Doseringsanbefalinger ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgendose				
Tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	✓	-	✓	-
Ivakaftor 150 mg tablett	-	✓	-	✓
Kveldsdose				
Ivakaftor 150 mg tablett	-	-	-	-
*Fortsett dosering med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg eller ivakaftor 150 mg tabletter annenhver dag.				

Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin og klaritromycin), bør dosen justeres til én Symkevi-tablett to ganger i uken, tatt med ca. 3 til 4 dagers mellomrom. Kveldsdosen av ivakaftor skal ikke tas (se pkt. 4.4 og 4.5).

Spesielle populasjoner

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

For dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, se tabell 2. Det er ingen erfaring med bruk av Symkevi hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk er derfor ikke anbefalt med mindre nytten oppveier risikoen. I slike tilfeller bør Symkevi brukes med en redusert dose (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon			
	Lett (Child-Pugh klasse A)	Moderat (Child-Pugh klasse B)	Sterkt (Child-Pugh klasse C)
Morgen	Ingen dosejustering	Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig	Startdose: Én tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg én gang daglig. Doseringsintervaller bør endres ut fra klinisk respons og tolerabilitet.
Kveld	Ingen dosejustering	Ingen ivakaftor 150 mg dose	Ingen ivakaftor 150 mg dose

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Symkevi hos barn under 12 år har ikke ennå blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Pasientene bør instrueres om å svelge tablettene hele. Tablettene skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging.

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Effekt på leverfunksjonsprøver

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet anbefales ved bruk av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter etter organtransplantasjon

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

Interaksjoner med legemidler

CYP3A-induktorer

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

CYP3A-hemmere

Dosen av Symkevi og ivakaftor må justeres ved samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5 og tabell 1 i pkt. 4.2).

Katarakter

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

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor

CYP3A-induktorer

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

Eksempler på sterke CYP3A-induktorer er:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin og johannesurt (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-hemmere

Samtidig bruk av itraconazol, en sterk CYP3A-hemmer, økte tezakaftoreksponeringen (målt som AUC) 4 ganger og økte ivakaftors AUC 15,6 ganger. Dosen av Symkevi bør justeres ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Eksempler på sterke CYP3A-hemmere er:

- ketokonazol, itraconazol, posakonazol og vorikonazol
- telitromycin og klaritromycin

Fysiologisk baserte farmakokinetikkmodeller har indikert at samtidig bruk av flukonazol, en moderat CYP3A-hemmer, kan øke tezakaftoreksponeringen (AUC) ca. 2 ganger. Samtidig bruk av flukonazol økte ivakaftors AUC 3 ganger. Dosen av Symkevi og ivakaftor bør justeres ved samtidig bruk av moderate CYP3A-hemmere (se tabell 1 i pkt. 4.2).

Eksempler på moderate CYP3A-hemmere er:

- flukonazol
- erytromycin

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

Mulighet for at tezakaftor/ivakaftor interagerer med transportproteiner

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

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

Symkevi kan hemme OATP1B1 og øke eksponeringen av legemidler som er substrater for OATP1B1. Det skal utvises forsiktighet ved samtidig bruk av OATP1B1-substrater.

Ciprofloksacin

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

Legemidler som påvirkes av tezakaftor og ivakaftor

CYP2C9-substrater

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

CYP3A-, digoksin og andre P-gp-substrater

CYP3A-substrater

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

Digoksin og andre P-gp-substrater

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

Hormonelle antikonsepsjonsmidler

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

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

Amming

Det er ukjent om tezakaftor, ivakaftor eller deres metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av tezakaftor og ivakaftor i melk hos lakterende hunnrotter (se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Tezakaftor

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

Ivakaftor

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

Bivirkningstabell

Tabell 3 gjenspeiler bivirkninger observert med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter fra 12 års alder basert på sammenslåtte data fra tre dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase III-studier. Tabell 4 gjenspeiler bivirkninger observert i kliniske studier med pasienter behandlet med ivakaftor monoterapi. Bivirkninger er listet opp etter MedDRA organklasser og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3. Bivirkninger hos pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor		
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	svært vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	svært vanlige
	Svimmelhet	vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Tette bihuler	vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	vanlige

Tabell 4. Bivirkninger hos pasienter behandlet med ivakaftor monoterapi		
MedDRA organklasser	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon, nasofaryngitt	svært vanlige
	Rhinitt	vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet	svært vanlige
Sykdommer i øre og labyrint	Øresmerter, ubehag i øret, tinnitus, trommehinnehyperemi, vestibulær lidelse	vanlige
	Tette ører	mindre vanlige

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

Sikkerhetsdata fra en interimanalyse av sikkerhet utført med 867 pasienter i en rollover-studie av langtidssikkerhet og -effekt (studie 3), inkludert 326 pasienter med ≥ 48 ukers kumulativ behandling med Symkevi gitt i kombinasjon med ivakaftor, var sammenfallende med sikkerhetsdata fra de placebokontrollerte fase III-studiene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Laboratorieavvik

Transaminaseøkninger

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen er generelt lik hos ungdom og voksne pasienter.

Andre spesielle populasjoner

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Effekter på klorid i svette

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

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

*Nominell P -verdi, basert på hierarkisk analyseprosedyre.

EKG-evaluering

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

Klinisk effekt

Effekten til Symkevi i kombinasjon med ivakaftor 150 mg tablett hos pasienter med CF ble påvist i to dobbeltblindede, kontrollerte, fase III-studier (studie 1 og studie 2), og en åpen forlengelses-, fase III-studie (studie 3).

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

Studie 2 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, 8 ukers overkrysningsstudie med 2 perioder og 3 behandlinger. Totalt 244 pasienter fra 12 års alder (gjennomsnittsalder 34,8 år) som var heterozygote for F508del-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet ble randomisert og fikk behandlingssekvenser som omfattet Symkevi i kombinasjon med

ivakaftor, ivakaftor og placebo. Pasientene hadde en ppFEV₁ ved screening på 40 til 90 %. Gjennomsnittlig ppFEV₁ ved baseline var 62,3 % (variasjonsbredde: 34,6 % til 93,5 %).

Pasienter i studie 1 og 2 fortsatte med sin standard CF-behandling i studiene (f.eks. bronkodilatorer, inhalasjonsantibiotika, dornase-alfa og hypertont saltvannssoppløsning), og var kvalifiserte til å gå over i en 96 ukers åpen forlengelsesstudie (studie 3). Pasientene hadde en bekreftet genotype av en protokollspesifisert *CFTR*-mutasjon, og en bekreftet CF-diagnose.

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

Studie hos pasienter med CF som var homozygot for F508del-mutasjonen i CFTR-genet (studie 1)

I studie 1 medførte behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor en statistisk signifikant bedring i ppFEV₁ (tabell 5). Behandlingsforskjellen mellom Symkevi (i kombinasjon med ivakaftor) og placebo for det primære endepunktet gjennomsnittlig absolutt endring (95 % KI) i ppFEV₁ fra baseline til uke 24 var 4,0 prosentpoeng (95 % KI: 3,1; 4,8; $P < 0,0001$). Gjennomsnittlig bedring i ppFEV₁ ble observert ved første evaluering på dag 15 og vedvarte gjennom behandlingsperioden på 24 uker. Bedring i ppFEV₁ ble observert uavhengig av alder, kjønn, baseline ppFEV₁, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig bruk av standard CF-legemidler og geografisk region. Se tabell 5 for et sammendrag av de primære og viktigste sekundære resultatene.

Tabell 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 1)			
Analyse	Statistikk	Placebo N = 256	Symkevi i kombinasjon med ivakaftor N = 248
Primære			
ppFEV ₁ Baselineverdi	n/N	256/256	247/248
	Gjennomsnitt (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)
	n/N	256/256	245/248
Gjennomsnittlig absolutt endring fra baseline til og med uke 24 (prosentpoeng)**	Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	-0,6 (-1,3; 0,0)	3,4 (2,7; 4,0)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI) P-verdi	4,0 (3,1; 4,8) $P < 0,0001^*$	
Viktigste sekundære			
ppFEV ₁ Baselineverdi	n/N	256/256	247/248
	Gjennomsnitt (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)

Tabell 5: Primære og viktigste sekundære effektanalyser, fullt analysesett (studie 1)			
Analyse	Statistikk	Placebo N = 256	Symkevi i kombinasjon med ivakaftor N = 248
Relativ endring fra baseline til og med uke 24 (%)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI) P-verdi	6,8 (5,3; 8,3) P < 0,0001*	
Lungeeksaserbasjoner	Antall forsøkspersoner med hendelser (n)/N Antall hendelser (hendelsesrate pr. år [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
Antall lungeeksaserbasjoner fra baseline til og med uke 24	Rate-ratio (RR) (95 % KI) P-verdi	0,65 (0,48; 0,88) P = 0,0054*	
BMI Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Absolutt endring fra baseline til uke 24 (kg/m ²)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	245/256 0,12 (0,03, 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI) P-verdi	0,06 (-0,08; 0,19) P = 0,4127 [#]	
CFQ-R respirasjonsdomene-score Baselineverdi	n/N Gjennomsnitt (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Absolutt endring fra baseline til og med uke 24 (poeng)**	n/N Endring innen gruppe LS gjennomsnitt (95 % KI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Behandlingsforskjell LS gjennomsnitt (95 % KI) P-verdi	5,1 (3,2; 7,0) nominell P < 0,0001 [±]	

ppFEV₁: prosent av forventet forsert ekspiratorisk volum over 1 sekund, SD: standardavvik, LS gjennomsnitt: minste kvadrats gjennomsnittsforshold, KI: konfidensintervall, BMI: kroppsmasseindeks, CFQ-R: det reviderte spørreskjemaet for cystisk fibrose.
 **Blandet effekt-modell for gjentatte målinger med behandling, besøk, behandling-vs.-besøk-interaksjon, kjønn, aldersgruppe (< 18, >= 18 år) ved screening, baselineverdi og baselineverdi-vs.-besøk-interaksjon som fast effekt.
 *Indikerer statistisk signifikans bekreftet ved den hierarkiske analyseprosedyren.
 †Estimert hendelsesrate pr. år beregnet med 48 uker pr. år.
 #P-verdi ikke statistisk signifikant.
 ±Nominell p-verdi, basert på hierarkisk analyseprosedyre.

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

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

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

Studie hos pasienter med CF som var heterozygote for F508del-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet (studie 2)

Av de 244 pasientene inkludert i studie 2 var følgende indiserte mutasjoner forbundet med CFTR restaktivitet representert: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G og 3849+10kbC→T*.

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

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

Undergruppeanalyse av pasienter med alvorlig lungedysfunksjon (ppFEV₁ < 40)

Studie 1 og studie 2 inkluderte totalt 39 pasienter behandlet med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor med ppFEV₁ < 40. Det var 23 pasienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline som fikk Symkevi og 24 pasienter som fikk placebo i studie 1. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med Symkevi og placebo for absolutt endring i ppFEV₁ til og med uke 24 i denne undergruppen var 3,5 prosentpoeng (95 % KI: 1,0; 6,1). Det var 16 pasienter med ppFEV₁ < 40 ved baseline som fikk Symkevi, 13 som fikk ivakaftor og 15 som fikk placebo i studie 2. Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med Symkevi og placebo for absolutt endring i ppFEV₁ til gjennomsnittet av uke 4 og uke 8 var 4,4 prosentpoeng (95 % KI: 1,1; 7,8). Gjennomsnittlig behandlingsforskjell mellom pasienter behandlet med ivakaftor og placebo var 4,4 prosentpoeng (95 % KI: 0,9; 7,9).

Rollover-studie av langtidssikkerhet og effekt (studie 3)

En pågående fase III, åpen, multisenter, rollover, 96 ukers studie for evaluering av sikkerhet og effekt av langtidsbehandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, gjennomføres med pasienter fra studie 1 (n = 459) og 2 (n = 226). En interimanalyse ble gjennomført etter uke 24 for pasienter fra studie 1 og uke 16 for pasienter fra studie 2. Da effekt var et sekundært mål i studie 3, var det ingen justering for flere sammenligninger.

Pasienter som fikk placebo i både studie 1 og studie 2, viste bedring i ppFEV₁ ved behandling med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 3 [studie 1: endring innen gruppe = 4,2 (0,5) prosentpoeng, studie 2: endring innen gruppe = 4,9 (0,6) prosentpoeng]. Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 1 og studie 2, og fortsatte med behandling, viste vedvarende bedring i ppFEV₁ til og med henholdsvis uke 48 (uke 24, studie 3) og uke 24 (uke 16, studie 3).

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

Pediatrik populasjon

Ungdom fra 12 års alder

Ungdom ble inkludert sammen med voksne i studiene.

Ungdomspasienter med CF som var homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i ppFEV₁ var 3,5 (0,6) prosentpoeng i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og -0,4 (0,6) prosentpoeng i placebogruppen i studie 1.

Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 1 og fortsatte med behandling, viste vedvarende bedring i ppFEV₁ til og med uke 48 [endring innen gruppe = -0,8 (0,8) prosentpoeng fra baseline i studie 3]. Pasienter som tidligere var behandlet med placebo og fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 3, viste en økning på 5,3 (0,7) prosentpoeng.

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i BMI z-verdi var -0,01(0,05) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor og 0,00 (0,05) kg/m² i placebogruppen i studie 1. I studie 3 vedvarte endringen i BMI z-verdi i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, og pasienter tidligere behandlet med placebo viste en økning på 0,10 (0,05) kg/m².

Ungdomspasienter med CF som var heterozygote for F508del-mutasjonen med en ytterligere mutasjon forbundet med CFTR restaktivitet

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i ppFEV₁ var 11,7 (1,2) prosentpoeng i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, 7,6 (1,2) prosentpoeng i ivakaftorgruppen og -0,4 (1,2) prosentpoeng i placebogruppen i studie 2. Pasienter som fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 2 og fortsatte med behandling, viste vedvarende bedring i ppFEV₁ til og med uke 24 [endring innen gruppe = -0,7 (1,5) prosentpoeng fra baseline i studie 3]. Pasienter som tidligere var behandlet med ivakaftor og placebo og fikk Symkevi i kombinasjon med ivakaftor i studie 3, viste en økning på henholdsvis 1,6 (1,6) prosentpoeng og 7,2 (1,2) prosentpoeng.

Gjennomsnittlig absolutt endring (SE) fra baseline i BMI z-verdi var 0,24 (0,07) kg/m² i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor, 0,20 (0,07) kg/m² i ivakaftorgruppen og 0,04 (0,07) kg/m² i placebogruppen i studie 2. I studie 3 vedvarte endringen i BMI z-verdi i gruppen med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor.

Barn under 12 år

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos barn under 12 år ved cystisk fibrose som er omfattet av avgjørelsen i den gjeldende PIP for den godkjente indikasjonen. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor er lik hos friske, voksne forsøkspersoner og pasienter med CF. Etter dosering én gang daglig med tezakaftor og to ganger daglig med ivakaftor hos pasienter med CF, nådde plasmakonsentrasjonen av tezakaftor og ivakaftor steady state innen henholdsvis 8 dager og 3 til 5 dager etter behandlingsstart. Ved steady state er akkumuleringsforholdet ca. 2,3 for tezakaftor og 3,0 for ivakaftor. Eksponeringen av tezakaftor (gitt alene eller i kombinasjon med ivakaftor) øker omtrent doseproporsjonalt ved økende doser fra 10 mg til 300 mg én gang daglig. De viktigste farmakokinetiske parametrene for tezakaftor og ivakaftor ved steady state er vist i tabell 7.

Tabell 7: Gjennomsnittlige (SD) farmakokinetiske parametre for tezakaftor og ivakaftor ved steady state hos pasienter med CF				
	Legemiddel	C_{max} (mikrog/ml)	t_{1/2} (t)	AUC_{0-24t} eller AUC_{0-12t} (mikrog-time/ml)*
Tezakaftor 100 mg én gang daglig/ivakaftor 150 mg hver 12. time	Tezakaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivakaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)

*AUC_{0-24t} for tezakaftor og AUC_{0-12t} for ivakaftor

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

Effekten av den potensielt reduserte aktiviteten av CYP3A4 hos pasienter som er bærere av CYP3A4*22-varianten på eksponeringen av tezakaftor og ivakaftor er ikke kjent.

Eliminasjon

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

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Etter gjentatte doser med tezakaftor og ivakaftor i 10 dager, hadde forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B, score 7 til 9) ca. 36 % økning i AUC og 10 % økning i C_{max} for tezakaftor og 50 % økning i AUC for ivakaftor sammenlignet med friske forsøkspersoner med tilsvarende demografi. Basert på disse resultatene anbefales et modifisert regime for Symkevi hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se tabell 2 i pkt. 4.2).

Effekten av sterkt nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, score 10 til 15) på farmakokinetikken til tezakaftor og ivakaftor er ikke undersøkt. Størrelsen på økningen i eksponering hos disse pasientene er ukjent, men den forventes å være høyere enn det som er observert hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. Bruk av Symkevi hos pasienter med sterkt nedsatt leverfunksjon er derfor ikke anbefalt, med mindre nytten oppveier risikoen (se tabell 2 i pkt. 4.2).

Dosejustering anses ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse indikerte data fra 147 pasienter som fikk tezakaftor eller tezakaftor i kombinasjon med ivakaftor i kliniske fase II/III-studier, at lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulusfiltrasjonshastighet, estimert ved metoden diettmodifisering ved nyresykdom, 60 til ≤ 89 ml/minutt/1,73 m^2) ikke påvirket clearance av tezakaftor signifikant. Dosejustering er ikke anbefalt ved lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved bruk av Symkevi i kombinasjon med ivakaftor hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom.

Kjønn

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

Etnisitet

Svært begrensede farmakokinetikkdata indikerer sammenlignbar eksponering av tezakaftor hos hvite (n = 652) og ikke-hvite (n = 8) pasienter. Etnisitet hadde ingen klinisk relevant effekt på

farmakokinetikken til ivakaftor hos hvite (n = 379) og ikke-hvite (n = 29) pasienter basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Eldre

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

Pediatrisk populasjon

Som presentert i tabell 8, er de farmakokinetiske parametrene til tezakaftor og ivakaftor hos ungdom (12 til 17 år) sammenlignbare med de hos voksne, når de gis i kombinasjon. Farmakokinetikken til tezakaftor/ivakaftor hos barn under 12 år har ikke blitt undersøkt.

Tabell 8. Gjennomsnittlig (SD) tezakaftor- og ivakaftoreksponering etter aldersgruppe			
Aldersgruppe	Dose	Gjennomsnittlig tezakaftor (SD) AUC_{τ,ss} (mikrog·time/ml)	Gjennomsnittlig ivakaftor (SD) AUC_{τ,ss} (mikrog·time/ml)
Ungdom	TEZ 100 mg én gang daglig/IVA 150 mg hver 12. time	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Voksne	TEZ 100 mg én gang daglig/IVA 150 mg hver 12. time	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Tezakaftor

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

Ivakaftor

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

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

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

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

Tezakaftor/ivakaftor

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hypromelloseacetatsuksinat
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460(i))
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Tablettfilmdrasjering

Hypromellose (E464)
Hydroksypropylcellulose (E463)
Titandioksid (E171)
Talkum (E553b)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1306/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. oktober 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

Almac Pharma Services Ltd
20 Seagoe Industrial Estate
Portadown
Craigavon
BT63 5UA
Storbritannia

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

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

• Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Åpne

Stikk inn fliken nedenfor for å lukke

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1306/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Ta tablettene sammen med fettholdig mat.

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

Du kan begynne med Symkevi på hvilken som helst ukedag.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2, D02 EK84
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1306/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vertex

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter, filmdrasjerte tezakaftor/ivakaftor

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Symkevi er og hva det brukes mot

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

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

Symkevi tatt sammen med ivakaftor er til langtidsbehandling av pasienter fra 12 års alder som har CF med visse genetiske mutasjoner som gir redusert mengde og/eller funksjon av CFTR-proteinet.

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

2. Hva du må vite før du bruker Symkevi

Bruk ikke Symkevi:

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

- **Rådfør deg med legen dersom du har leverproblemer**, eller har hatt det før. Det er mulig at legen må justere dosen.
- Legen kommer til å ta noen **blodprøver for å sjekke leveren din** før og under behandling med Symkevi, særlig dersom dine blodprøver har vist høye leverenzymmer tidligere. Økte leverenzymmer i blodet er sett hos pasienter med CF som får Symkevi.

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

- **Legen kan foreta øyeundersøkelser** før og under behandling med Symkevi. Uklarhet i øyets linse (grå stær) som ikke påvirker synet, har forekommet hos enkelte barn og ungdom som har fått denne behandlingen.
- **Rådfør deg med legen dersom du har nyreproblemer**, eller du har hatt det før.
- **Rådfør deg med legen** før behandlingsstart dersom du har fått et **organtransplantat**.

Barn under 12 år

Symkevi skal ikke brukes av barn under 12 år. Det er ukjent om Symkevi er sikkert og effektivt hos barn under 12 år.

Andre legemidler og Symkevi

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

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

Inntak av Symkevi sammen med mat og drikke

Unngå mat og drikke som inneholder grapefrukt eller pomerans (bitre appelsiner) under behandling da dette kan øke bivirkningene av Symkevi ved å øke mengden av Symkevi i kroppen.

Graviditet og amming

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

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Symkevi

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per doseenheter. Det er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Symkevi

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

Anbefalt dose:

Symkevi tas vanligvis sammen med ivakaftor.

- **Om morgenen, ta én gul Symkevi-tablett.** Den er merket med "V100".
- **Om kvelden, ta én ivakaftor 150 mg tablett.**

Ta tablettene med omtrent 12 timers mellomrom.

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

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

Tablettene skal inntas via munnen.

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

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

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

Dersom du tar for mye av Symkevi

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

Dersom du har glemt å ta Symkevi

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

Dersom du avbryter behandling med Symkevi

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Mulige tegn på leverproblemer

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

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

Informere lege omgående dersom du får noen av disse symptomene.

Bivirkninger sett med Symkevi i kombinasjon med ivakaftor:

Svært vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine
- forkjølelse

Vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)

- kvalme
- tett nese (tette bihuler)
- svimmelhet

Bivirkninger sett med ivakaftor:

Svært vanlige bivirkninger

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

Vanlige bivirkninger

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

Mindre vanlige bivirkninger

(kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

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

Ytterligere bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Symkevi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Symkevi

- Virkestoffer er tezakaftor og ivakaftor. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg tezakaftor og 150 mg ivakaftor.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: Hypromelloseacetatsuksinat, natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460(i)), krysskarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b).
 - Tablettfilm-drasjering: Hypromellose (E464), hydroksypropylcellulose (E463), titandioksid (E171), talkum (E553b) og jernoksid, gult (E172).

Se nederst i avsnitt 2 for viktige opplysninger om innholdet i Symkevi.

Hvordan Symkevi ser ut og innholdet i pakningen

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

Symkevi er tilgjengelig i følgende pakningsstørrelse:

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irland

Tlf.: +353 (0)1 761 7299

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
County Armagh
BT63 5UA
Storbritannia

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.