

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tezakaftor och 150 mg ivakaftor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Gul, kapselformad tablett, präglad med "V100" på ena sidan och omärkt på den andra (mått 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symkevi är avsett för en kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) från 12 år och äldre som är homozygota för *F508del*-mutationen eller är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en av följande mutationer i *CFTR*-genen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator): *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A* → *G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G* → *A*, *3272-26A* → *G*, och *3849+10kbC* → *T*.

4.2 Dosering och administreringsätt

Symkevi bör endast förskrivas av läkare med erfarenhet av att behandla CF. Om patientens genotyp är okänd ska en noggrann och validerad genotypningsmetod användas för att bekräfta förekomsten av en angiven mutation med användning av en genotypningsanalys.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn från 12 år och äldre

Med en kombinationsregim med ivakaftor 150 mg tabletter

Rekommenderad dos är en Symkevi (tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg) tablett som tas på morgonen och en ivakaftor 150 mg tablett som tas på kvällen, med ungefär 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administreringsätt).

Glömd dos

Om 6 timmar eller mindre har förflutit sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, ska patienten ta den glömda dosen så snart som möjligt och sedan fortsätta enligt den planerade doseringen.

Om mer än 6 timmar har förflutit sedan den glömda morgon- eller kvällsdosen, ska patienten inte ta den glömda dosen. Nästa planerade dos kan tas vid den vanliga tidpunkten.

Mer än en dos av någon av tabletterna får inte tas vid samma tidpunkt.

Samtidig användning av CYP3A-hämmare

Dosen av Symkevi och ivakaftor ska justeras vid samtidig administrering av måttliga och starka CYP3A-hämmare.

Vid samtidig administrering av måttliga CYP3A-hämmare (t.ex. flukonazol och erytromycin) ska dosen justeras enligt tabell 1 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Tabell 1: Doseringsrekommendationer för samtidig användning med måttliga CYP3A-hämmare				
	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4*
Morgondos				
Tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg tablett	✓	-	✓	-
Ivakaftor 150 mg tablett	-	✓	-	✓
Kvällsdos				
Ivakaftor 150 mg tablett	-	-	-	-
*Fortsätt doseringen med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg eller ivakaftor 150 mg tabletter varannan dag.				

Vid samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen justeras till en tablett Symkevi två gånger per vecka, som tas med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Kvällsdosen av ivakaftor ska inte tas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för Symkevi i kombination med ivakaftor har undersökts hos ett begränsat antal äldre patienter. Ingen särskild dosjustering krävs för denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

För dosjusteringar gällande patienter med nedsatt leverfunktion, se tabell 2. Erfarenhet saknas av användning av Symkevi hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Dess användning rekommenderas därför inte såvida inte fördelarna överväger riskerna. Symkevi bör i sådana fall användas vid reducerad dos (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Tabell 2: Dosrekommendationer för patienter med nedsatt leverfunktion			
	Lindrig (Child-Pugh klass A)	Måttlig (Child-Pugh klass B)	Svår (Child-Pugh klass C)
Morgon	Ingen dosjustering	En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen	Startdos: En tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Dosintervallen bör modifieras enligt kliniskt svar och tolerans.
Kväll	Ingen dosjustering	Ingen dos av ivakaftor 150 mg	Ingen dos av ivakaftor 150 mg

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Symkevi för barn yngre än 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

För oral användning. Patienter ska instrueras att svälja tablettorna hela. Tablettorna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Både Symkevi och ivakaftor ska tas tillsammans med mat som innehåller fett, t.ex. mat som rekommenderas i standardmässiga näringsriktlinjer (se avsnitt 5.2).

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt eller pomeranser ska undvikas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Symkevi i kombination med ivakaftor får inte förskrivas till patienter med CF som är heterozygota för *F508del*-mutationen och har en andra *CFTR*-mutation som inte anges i avsnitt 4.1.

Effekt på leverfunktionsprover

Förhöjda transaminaser är vanliga hos patienter med CF, och har observerats hos vissa patienter som behandlats med Symkevi i kombination med ivakaftor samt med ivakaftor som monoterapi. Kontroll av transaminaser (ALAT eller ASAT) rekommenderas hos alla patienter innan insättning av behandling, var 3:e månad under det första året av behandlingen och därefter en gång per år. För patienter med en anamnes på transaminasförhöjningar bör mer frekvent övervakning övervägas. Vid betydande transaminasförhöjningar (t.ex. patienter med ALAT eller ASAT >5 x den övre normalgränsen (ULN) eller ALAT eller ASAT >3 x ULN med bilirubin >2 x ULN), ska doseringen avbrytas och laboratorieprover följas noga tills dess de avvikande nivåerna har normaliserats. När transaminasnivåerna sjunkit till normalnivå ska fördelarna och riskerna med att återuppta behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Nedsatt leverfunktion

Användning av Symkevi rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte fördelarna väntas överväga riskerna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas under behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter efter organtransplantation

Symkevi i kombination med ivakaftor har inte studerats hos patienter med CF som har genomgått organtransplantation. Användning till transplanterade patienter rekommenderas därför inte. Se avsnitt 4.5 för interaktioner med ciklosporin eller takrolimus.

Läkemedelsinteraktioner

CYP3A-inducerare

Exponeringen för tezakaftor och ivakaftor kan reduceras av samtidig användning av CYP3A-inducerare, vilket eventuellt leder till minskad effekt av Symkevi och ivakaftor. Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5).

CYP3A-hämmare

Dosen av Symkevi och ivakaftor bör justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga hämmare av CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5 och tabell 1 i avsnitt 4.2).

Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med Symkevi i kombination med ivakaftor samt med ivakaftor som monoterapi. Även om det i vissa fall fanns andra riskfaktorer (såsom användning av kortikosteroider och exponering för strålning) kan en möjlig risk i samband med behandling inte uteslutas. Oftalmologiska undersökningar rekommenderas hos pediatrika patienter vid behandlingsstart med Symkevi i kombination med ivakaftor och som uppföljningskontroll (se avsnitt 5.3).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar farmakokinetiken för tezakaftor och ivakaftor

CYP3A-inducerare

Tezakaftor och ivakaftor är CYP3A-substrat (ivakaftor är ett känsligt CYP3A-substrat). Samtidig användning av CYP3A-inducerare kan resultera i minskade exponeringar och därmed minskad effekt av Symkevi och ivakaftor. När ivakaftor administrerades samtidigt med rifampicin, en stark CYP3A-inducerare, minskade ivakaftor-exponeringen markant (area under kurvan [AUC]) med 89 %. Exponeringar för tezakaftor kan också förväntas minska markant under samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare. Samtidig administrering av starka CYP3A-inducerare rekommenderas därför inte.

Exempel på starka CYP3-inducerare är:

- rifampicin, rifabutin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin och johannesört (*Hypericum perforatum*)

CYP3A-hämmare

Samtidig administrering av itraconazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade tezakaftor-exponeringen (uppmätt som AUC) 4-faldigt och ökade AUC för ivakaftor 15,6-faldigt. Dosen av Symkevi bör justeras vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

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

Fysiologiskt baserad farmakokinetisk modellering tydde på att samtidig administrering av flukonazol, en måttlig CYP3A-hämmare, kan öka exponeringen för tezakaftor (AUC) cirka 2-faldigt. Samtidig administrering av flukonazol ökade AUC för ivakaftor 3-faldigt. Dosen av Symkevi och ivakaftor bör justeras vid samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (se tabell 1 i avsnitt 4.2).

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är:

- flukonazol
- erytromycin

Samtidig administrering av grapefruktjuice, som innehåller en eller flera komponenter som måttligt hämmar CYP3A, kan öka exponeringen för ivakaftor och tezakaftor. Mat eller dryck som innehåller grapefrukt eller pomeranser ska därför undvikas under behandling (se avsnitt 4.2).

Risken för att tezakaftor/ivakaftor interagerar med transportörer

In vitro-studier visade att tezakaftor är ett substrat för upptagstransportören OATP1B1 och effluxtransportörerna P-gp och BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Tezakaftor är inte ett substrat för OATP1B3. Exponeringen för tezakaftor förväntas inte påverkas markant av samtida hämmare av OATP1B1, P-gp eller BCRP till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt. Exponeringen för M2-TEZ (en tezakaftormetabolit) kan emellertid

ökas av hämmare av P-gp. När hämmare av P-gp används tillsammans med Symkevi, ska det därför göras med försiktighet.

In vitro-studier visade att ivakaftor inte är ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 eller P-gp. Ivakaftor och dess metaboliter är BCRP-substrat *in vitro*. Till följd av dess höga inre permeabilitet och låga sannolikhet att utsöndras intakt, förväntas samtidig administrering av BCRP-hämmare inte påverka exponeringen för ivakaftor och M1-IVA, och potentiella förändringar i M6-IVA-exponeringar förväntas inte vara kliniskt relevanta.

Symkevi kan hämma OATP1B1 och öka exponeringen för läkemedel som är OATP1B1-substrat. Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av OATP1B1-substrat.

Ciprofloxacin

Samtidig administrering av ciprofloxacin påverkade inte exponeringen för ivakaftor eller tezakaftor. Ingen dosjustering krävs när Symkevi administreras samtidigt med ciprofloxacin.

Läkemedel som påverkas av tezakaftor och ivakaftor

CYP2C9-substrat

Eftersom ivakaftor kan hämma CYP2C9, rekommenderas att internationell normaliserad kvot (International Normalised Ratio, INR) följs under samtidig administrering av warfarin och Symkevi som ges i kombination med ivakaftor. Andra läkemedel för vilka exponeringen kan öka är glimepirid och glipizid. Dessa läkemedel ska användas med försiktighet.

CYP3A-, digoxin- och andra P-gp-substrat

CYP3A-substrat

Vid samtidig administrering av (oralt) midazolam, ett känsligt CYP3A-substrat, ökade inte midazolamexponeringen. Ingen dosjustering av CYP3A-substrat krävs vid samtidig administrering av Symkevi i kombination med ivakaftor.

Digoxin- och andra P-gp-substrat

Vid samtidig administrering av digoxin, ett känsligt P-gp-substrat, ökade digoxinexponeringen 1,3-faldigt, som överensstämde med svag hämning av P-gp med ivakaftor. Administrering av Symkevi i kombination med ivakaftor kan öka systemisk exponering av läkemedel som är känsliga P-gp-substrat, vilket i sin tur kan öka eller förlänga deras terapeutiska effekt och biverkningar. Vid samtidig användning av digoxin eller andra P-gp-substrat med ett smalt terapeutiskt index, såsom ciklosporin, everolimus, sirolimus och takrolimus, ska detta ske med försiktighet och lämplig övervakning.

Hormonella preventivmedel

Symkevi i kombination med ivakaftor har studerats tillsammans med p-piller med östrogen/progesteron, men någon signifikant effekt på exponeringarna av p-pillret kunde inte ses. Symkevi och ivakaftor väntas inte förändra effekten av hormonella preventivmedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av tezakaftor eller ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av behandling under graviditet.

Amning

Det är okänt om tezakaftor, ivakaftor eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga farmakokinetiska/toxikologiska djurdata har visat att tezakaftor och ivakaftor utsöndras i mjölken hos

lakterande honråttor (se avsnitt 5.3). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Tezakaftor

Det finns inga tillgängliga data om effekten av tezakaftor på fertilitet hos människa. Tezakaftor hade inga effekter på index för fertilitet och reproduktionsförmåga hos han- eller honråttor vid doser på upp till 100 mg/kg/dag.

Ivakaftor

Det finns inga tillgängliga data om effekten av ivakaftor på fertilitet hos människa. Ivakaftor hade effekt på fertiliteten hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Symkevi i kombination med ivakaftor har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats hos patienter som fått Symkevi i kombination med ivakaftor samt med ivakaftor som monoterapi (se avsnitt 4.8). Patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter från 12 år och äldre som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i de sammanslagna placebokontrollerade fas 3-studierna var huvudvärk (14 % kontra 11 % med placebo) och nasofaryngit (12 % kontra 10 % med placebo).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 3 visar biverkningar som observerades hos patienter från 12 år och äldre som fick Symkevi i kombination med ivakaftor baserat på sammanslagna data från tre dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier i fas 3. Tabell 4 visar biverkningar som observerades i kliniska studier på patienter som behandlades med ivakaftor som monoterapi. Biverkningarna anges i listform enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3: Biverkningar hos patienter som behandlats med Symkevi i kombination med ivakaftor		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	mycket vanliga
	Yrsel	vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Täppta bihålur	vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	vanliga

Tabell 4: Biverkningar hos patienter som behandlats med ivakaftor som monoterapi		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit	mycket vanliga
	Rinit	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel	mycket vanliga

Tabell 4: Biverkningar hos patienter som behandlats med ivakaftor som monoterapi		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Öron och balansorgan	Öronvärk, öronbesvär, tinnitus, hyperemi i trumhinnan, vestibulära besvär	vanliga
	Täppta öron	mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Orofaryngeal smärta, nästäppa	mycket vanliga
	Täppta bihålor, svalgrodnad	vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta, diarré	mycket vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	mycket vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation, gynekomasti, bröstvårtsbesvär, smärta i bröstvårtorna	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i sputum	mycket vanliga

Säkerhetsdata från en interimssäkerhetsanalys som utförts på 867 patienter i en rollover-studie på långtidssäkerhet och effekt (studie 3), inkluderande 326 patienter med kumulativ behandling med Symkevi under ≥ 48 veckor, som gavs i kombination med ivakaftor, stämde överens med säkerhetsdata från de placebokontrollerade fas 3-studierna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Avvikande laboratorieresultat

Transaminasförhöjningar

Under de placebokontrollerade fas 3-studierna (upp till 24 veckor) var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) >8 , >5 eller >3 x ULN liknande för patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor jämfört med placebobehandlade patienter: 0,2 %; 1,0 % och 3,4 % hos patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor och 0,4 %; 1,0 % och 3,4 % hos placebobehandlade patienter. En patient (0,2 %) med behandling och två patienter (0,4 %) med placebo avbröt permanent behandlingen på grund av förhöjda transaminaser. Inga patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor fick en transaminasförhöjning på >3 x ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin >2 x ULN.

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos ungdomar och vuxna.

Andra särskilda patientgrupper

Säkerhetsprofilen för Symkevi i kombination med ivakaftor, inklusive respiratoriska händelser (t.ex. obehag i bröstet, dyspné och onormal andning), var i allmänhet liknande över alla undergrupper av patienter, inklusive analys enligt ålder, kön och procentuellt förväntad FEV₁ (ppFEV₁) vid baslinjen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i Bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga kända risker till följd av överdosering av Symkevi. Det finns ingen specifik antidot i händelse av överdosering. Behandlingen av överdosering består av allmänna stödåtgärder, däribland övervakning av vitala parametrar och observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel vid sjukdomar i andningsorganen, ATC-kod: R07AX31

Verkningsmekanism

Tezakaftor är en selektiv CFTR-korrigerare som binder till MSD-1 (Membrane Spanning Domain) av CFTR. Tezakaftor möjliggör för de cellulära processerna och transporterna av normala eller flera mutanta CFTR-former (inklusive F508del-CFTR) att öka mängden CFTR-protein som överförs till cellytan, vilket leder till ökad kloridtransport *in vitro*.

Ivakaftor är en CFTR-förstärkare som ökar sannolikheten för öppen kanal (eller grind) hos CFTR på cellytan för att öka kloridtransporten. CFTR-proteinet måste finnas på cellytan för att ivakaftor ska verka. Ivakaftor kan öka CFTR-proteinet som överförs till cellytan genom tezakaftor, vilket leder till en ytterligare ökning av kloridtransporten än enbart en av de aktiva substanserna. Kombinationen riktar sig mot det onormala CFTR-proteinet genom att öka mängden och funktionen av CFTR på cellytan och ökar därmed vätskenivån på luftvägsytan och den ciliära slagfrekvensen *in vitro* i bronkiella epitelceller hos människa från homozygota patienter med F508del-CF. De exakta mekanismerna med vilka tezakaftor förbättrar cellprocessen och transporten av F508del-CFTR och ivakaftor förstärker F508del-CFTR är inte kända.

Farmakodynamisk effekt

Effekter på svettklorid

I studie 1 (patienter homozygota för F508del-mutationen) var behandlingsskillnaden mellan Symkevi i kombination med ivakaftor och placebo i genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen till och med vecka 24, -10,1 mmol/l (95 % KI: -11,4; -8,8, nominellt $P < 0,0001^*$).

I studie 2 (patienter heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet) var behandlingsskillnaden i genomsnittlig absolut förändring i svettklorid från baslinjen fram till och med vecka 8, -9,5 mmol (95 % KI: -11,7; -7,3, nominellt $P < 0,0001^*$) mellan Symkevi i kombination med ivakaftor och placebo och -4,5 mmol/l (95 % KI: -6,7; -2,3, nominellt $P < 0,0001^*$) mellan ivakaftor och placebo.

*Nominellt p-värde baserat på hierarkisk testprocedur.

EKG-bedömning

Varken tezakaftor eller ivakaftor förlänger QTcF-intervallet hos friska försökspersoner vid 3 gånger den terapeutiska dosen.

Klinisk effekt

Effekten för Symkevi i kombination med ivakaftor 150 mg tablett hos patienter med CF påvisades i två dubbelblinda, kontrollerade studier i fas 3 (studie 1 och studie 2) och en öppen förlängningsstudie i fas 3 (studie 3).

Studie 1 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Totalt 504 patienter från 12 år och äldre (medelålder 26,3 år) som var homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen randomiserades (randomisering 1:1: 248 Symkevi i kombination med ivakaftor, 256 placebo). Patienterna hade en procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under en sekund (ppFEV₁) vid screening på 40 till 90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 60,0 % (intervall: 27,8 % till 96,2 %).

Studie 2 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad korsstudie i 2 perioder med 3 behandlingar under 8 veckor. Totalt 244 patienter från 12 år och äldre (medelålder 34,8 år) som var heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet randomiserades till och fick behandlingsserier som inkluderade Symkevi i

kombination med ivakaftor, ivakaftor och placebo. Patienter hade en ppFEV₁ vid screening på 40 till 90 %. Genomsnittlig ppFEV₁ vid baslinjen var 62,3 % (intervall: 34,6 % till 93,5 %).

Patienter i studie 1 och 2 fortsatte med sina standardbehandlingar för CF under studierna (t.ex. bronkdilaterare, antibiotika i inhalationsform, dornas alfa och hyperton natriumklorid) och var kvalificerade till att övergå till en öppen förlängningsstudie som varade i 96 veckor (studie 3). Patienterna hade en bekräftad genotyp av en protokollspecificerad *CFTR*-mutation och en bekräftad CF-diagnos.

Patienter med en anamnes på kolonisering av organismer förknippade med en snabbare försämring av lungstatus såsom *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* eller *Mycobacterium abscessus*, eller som hade två eller flera onormala leverfunktionsprover vid screening (ALAT, ASAT, ALP, GT ≥ 3 x ULN eller totalt bilirubin ≥ 2 x ULN) eller ASAT eller ALAT ≥ 5 x ULN, uteslöts från båda studierna.

Studie på patienter med CF som var homozygota för F508del-mutationen i CFTR-genen (studie 1)

I studie 1 resulterade behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ (tabell 5). Behandlingsskillnad mellan Symkevi (i kombination med ivakaftor) jämfört med placebo för det primära effektmåttet genomsnittlig absolut förändring (95 % KI) av ppFEV₁ från baslinjen till och med vecka 24 var 4,0 procentenheter (95 % KI: 3,1; 4,8, $P < 0,0001$). Genomsnittlig förbättring av ppFEV₁ observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 24 veckor. Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, kön, ppFEV₁ vid baslinjen, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig användning av standardbehandlingar med läkemedel för CF och geografiskt område. Se tabell 5 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat.

Tabell 5: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 1)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
Primära			
ppFEV ₁ Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen t.o.m. vecka 24 (procentenheter)**	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	4,0 (3,1; 4,8) <i>P</i> < 0,0001*	
Huvudsakliga sekundära			
ppFEV ₁ Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
Relativ förändring från baslinje t.o.m. vecka 24 (%)**	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	6,8 (5,3; 8,3) <i>P</i> < 0,0001*	
Pulmonella exacerbationer	Antal deltagare med händelser (n/N)	88/256	62/248
Antal pulmonella	Antal händelser (uppskattad frekvens per år [†])	122 (0,99)	78 (0,64)

Tabell 5: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 1)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
exacerbationer från baslinjen t.o.m. vecka 24	Frekvenskvot (RR) (95 % KI) <i>P</i> -värde	0,65 (0,48; 0,88) <i>P</i> =0,0054*	
BMI Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Absolut förändring från baslinjen vecka 24 (kg/m ²)**	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI) Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
Poäng på CFQ-R för andningsfunktion Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
Absolut förändring från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)**	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI) Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; SD: standardavvikelse; LS medelvärde: minsta kvadrat-medelvärde; KI: konfidensintervall; BMI: kroppsmasseindex; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, reviderat frågeformulär om cystisk fibros. **Blandad effektmodell för upprepade mätningar med behandling, besök, interaktion behandling–besök, kön, åldersgrupp (<18, >=18 år) vid screeningen, baslinjevärde och interaktion baslinjevärde–besök som fast effekt. *Visar att statistisk signifikans bekräftats i den hierarkiska testproceduren. †Uppskattad händelsefrekvens per år beräknat på 48 veckor per år. #P-värdet är inte statistiskt signifikant. ±Nominellt p-värde, baserat på hierarkisk testprocedur.			

Symkevi i kombination med ivakaftor förknippades med en lägre händelsefrekvens per år av svåra pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård eller i.v. antibiotikabehandling (0,29), jämfört med placebo (0,54). Frekvenskvot (*rate ratio*, RR) kontra placebo var 0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82; nominellt *P*=0,0042). Pulmonella exacerbationer som krävde i.v. antibiotikabehandling var lägre i behandlingsgruppen jämfört med placebo (RR: 0,53 [95 % KI: 0,34; 0,82]; nominellt *P*=0,0042). Pulmonella exacerbationer som krävde sjukhusvård var jämförbara mellan behandlingsgrupperna (RR: 0,78 [95 % KI: 0,44; 1,36]; *P*=0,3801).

BMI ökade i båda behandlingsgrupperna (Symkevi i kombination med ivakaftor: 0,18 kg/m², placebo: 0,12 kg/m²). Behandlingsskillnaden på 0,06 kg/m² för medelförändring av BMI från baslinjen till vecka 24 (95 % KI: 0,08; 0,19) var inte statistiskt signifikant (*P*=0,4127).

För poängskalan för respiratorisk funktion enligt CFQ-R (en mätning av respiratoriska symtom som är relevanta för patienter med CF inklusive hosta, sputumproduktion och svårighet att andas) var den procentuella andelen försökspersoner med minst en 4-poängsökning från baslinjen (minimal kliniskt betydelsefull skillnad) 51,1 % för Symkevi och 35,7 % för placebo vid vecka 24.

Studie av patienter med CF som var heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet (studie 2).

Av de 244 patienterna som var registrerade i studie 2 fanns följande mutationer som tydde på samband med kvarstående CFTR-aktivitet representerade: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, och 3849+10kbC→T.*

I studie 2 resulterade behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor i en statistiskt signifikant förbättring av ppFEV₁ (tabell 6). Behandlingsskillnad mellan patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor jämfört med placebo för det primära effektmåttet för genomsnittlig absolut förändring av ppFEV₁ från studiens baslinje till genomsnittet i vecka 4 och vecka 8 var 6,8 procentenheter (95 % KI: 5,7; 7,8, $P<0,0001$). Behandlingsskillnad mellan patienter som behandlades med endast ivakaftor jämfört med placebo var 4,7 procentenheter (95 % KI: 3,7; 5,8, $P<0,0001$) och 2,1 procentenheter (95 % KI: 1,2; 2,9) mellan patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor och endast ivakaftor. Genomsnittlig förbättring av ppFEV₁ observerades vid den första bedömningen på dag 15 och kvarstod under behandlingsperioden på 8 veckor. Förbättringar i ppFEV₁ observerades oavsett ålder, sjukdomens svårighetsgrad, kön, mutationsklass, kolonisering med *Pseudomonas*, samtidig användning av standardbehandlingar med läkemedel för CF och geografiskt område. Se tabell 6 för sammanfattning av primära och huvudsakliga sekundära resultat.

Analys	Statistik	Placebo N=161	Ivakaftor N=156	Symkevi i kombination med ivakaftor N=161
ppFEV ₁ Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Förändring inom gruppen LS-medelvärde (95 % KI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	156/161 6,5 (5,6; 7,3)
Absolut förändring från baslinjen till medelvärdet för vecka 4 och vecka 8 (procentenheter)**	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot placebo (95 % KI) <i>P</i> -värde	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) $P<0,0001^*$	6,8 (5,7; 7,8) $P<0,0001^*$
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot IVA (95 % KI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)

Tabell 6: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 2)				
Analys	Statistik	Placebo N=161	Ivakaftor N=156	Symkevi i kombination med ivakaftor N=161
Poäng enl. CFQ-R Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
Absolut förändring från baslinjen till medelvärdet för vecka 4 och vecka 8 (poäng)**	n/N Förändring inom gruppen, LS medelvärde (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)
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot placebo (95 % KI) <i>P</i> -värde	NA	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot IVA (95 % KI)	NA	<i>P</i> <0,0001*	<i>P</i> <0,0001*
ppFEV ₁ : procentuell förväntad forcerad utandningsvolym under 1 sekund; SD: standardavvikelse; LS-medelvärde: minsta kvadrat-medelvärde; KI: konfidensintervall; NA: ej tillämpligt; IVA: ivakaftor; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, reviderat frågeformulär om cystisk fibros. **Linjär blandad effekt-modell med behandling, period och baslinje-ppFEV ₁ som fasta effekter och studiedeltagare som slumpmässig effekt. *Visar att statistisk signifikans bekräftats i den hierarkiska testproceduren.				

Analys av undergrupp av patienter med svår lungdysfunktion (ppFEV₁ <40)

I studie 1 och studie 2 ingick totalt 39 patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor med ppFEV₁ <40. I studie 1 fanns 23 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen som fick Symkevi och 24 patienter som fick placebo. Den genomsnittliga behandlingskillnaden mellan patienter som behandlades med Symkevi jämfört med placebo för absolut förändring av ppFEV₁ fram till och med vecka 24 i denna undergrupp var 3,5 procentenheter (95 % KI: 1,0; 6,1). I studie 2 fanns 16 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen som fick Symkevi, 13 som fick ivakaftor och 15 patienter som fick placebo. Den genomsnittliga behandlingskillnaden mellan patienter som behandlades med Symkevi jämfört med placebo för absolut förändring av ppFEV₁ till genomsnittet i vecka 4 och vecka 8 var 4,4 procentenheter (95 % KI: 1,1; 7,8). Den genomsnittliga behandlingskillnaden mellan patienter som behandlades med ivakaftor jämfört med placebo var 4,4 procentenheter (95 % KI: 0,9; 7,9).

Rollover-studie av långtidssäkerhet och effekt (studie 3)

En pågående, öppen, multicenter-, rollover-studie i fas 3 under 96 veckor för att utvärdera säkerhet och effekt vid långvarig behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor genomförs för närvarande med patienter från studie 1 (n=459) och 2 (n=226). En **interimsanalys** utfördes till och med vecka 24 för patienter från studie 1 och vecka 16 för patienter från studie 2. Eftersom effekt var ett sekundärt mål för studie 3 gjordes ingen justering för multiplicitet.

Patienter som fick placebo både i studie 1 och studie 2 uppvisade förbättringar av ppFEV₁ vid behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 3 (studie 1: förändring inom gruppen = 4,2 [0,5] procentenheter, studie 2: förändring inom gruppen = 4,9 [0,6] procentenheter). Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 1 och studie 2, och fortsatte med behandlingen, uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV₁ fram till och med 48 veckor (vecka 24 studie 3) respektive fram till och med 24 veckor (vecka 16 studie 3).

Liknande trender observerades för poängskalan för respiratorisk funktion enligt CFQ-R, pulmonell exacerbationsfrekvens och BMI.

Pediatrik population

Ungdomar från 12 års ålder

Ungdomar såväl som vuxna var inkluderade i prövningarna.

Ungdomar med CF som var homozygota för F508del-mutation i CFTR-genen

Genomsnittlig absolut förändring (SE) av ppFEV₁ från baslinjen var 3,5 (0,6) procentenheter i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor och -0,4 (0,6) procentenheter i placebogruppen i studie 1. Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 1 och fortsatte med behandlingen uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV₁ t.o.m. vecka 48 (förändring inom gruppen = -0,8 [0,8] procentenheter jämfört med baslinjevärdet i studie 3). Patienter som tidigare fått placebo och fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 3 uppvisade en ökning med 5,3 (0,7) procentenheter.

Genomsnittlig absolut förändring (SE) av BMI z-värdet från baslinjen var -0,01 (0,05) kg/m² i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor och 0,00 (0,05) kg/m² i placebogruppen i studie 1. I studie 3 kvarstod förändringen av BMI z-värdet i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor medan patienter som tidigare behandlats med placebo uppvisade en ökning med 0,10 (0,05) kg/m².

Ungdomar med CF som var heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet

Genomsnittlig absolut förändring (SE) av ppFEV₁ från baslinjen var 11,7 (1,2) procentenheter i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor, 7,6 (1,2) procentenheter i gruppen som fick ivakaftor och -0,4 (1,2) procentenheter i placebogruppen i studie 2. Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 2 och fortsatte med behandlingen uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV₁ t.o.m. vecka 24 (förändring inom gruppen = 0,7 [1,5] procentenheter jämfört med baslinjevärdet i studie 3). Patienter som tidigare fått ivakaftor och placebo och fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 3 uppvisade en ökning med 1,6 (1,6) procentenheter respektive 7,2 (1,2) procentenheter.

Genomsnittlig absolut förändring (SE) av BMI z-värdet från baslinjen var 0,24 (0,07) kg/m² i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor, 0,20 (0,07) kg/m² i ivakaftorgruppen och 0,04 (0,07) kg/m² i placebogruppen i studie 2. I studie 3 kvarstod förändringen av BMI z-värdet i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor.

Barn under 12 år

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Symkevi i kombination med ivakaftor för barn under 12 år för cystisk fibros, som definieras i gällande Paediatric Investigation Plan (PIP), för godkänd indikation. Information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tezakaftor och ivakaftor är likartad hos friska, vuxna försökspersoner och CF-patienter. Efter dosering en gång dagligen av tezakaftor och dosering två gånger dagligen av ivakaftor till patienter med CF uppnår plasmakoncentrationerna av tezakaftor och ivakaftor steady-state inom 8 dagar respektive inom 3 till 5 dagar efter behandlingsstart. Vid steady state är ackumuleringsnivån ungefär 2,3 för tezakaftor och 3,0 för ivakaftor. Exponeringar för tezakaftor (administrerat enbart eller i kombination med ivakaftor) ökar på ett genomsnittligt dosproportionerligt sätt med ökande doser från 10 mg till 300 mg en gång dagligen. Huvudsakliga farmakokinetiska parametrar för tezakaftor och ivakaftor vid steady state visas i tabell 7.

Tabell 7: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för tezakaftor och ivakaftor vid steady state hos patienter med CF				
	Läkemedel	C_{max} (mcg/ml)	t_{1/2} (h)	AUC_{0-24h} eller AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)*
Tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ivakaftor 150 mg var 12 timme	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 _{0-24h} för tezakaftor och AUC _{0-12h} för ivakaftor				

Absorption

Efter en dos till friska försökspersoner efter födointag absorberades tezakaftor med en mediantid (intervall) till maximal koncentration (t_{max}) på ungefär 4 timmar (2 till 6 timmar). Median (intervall) t_{max} av ivakaftor var ungefär 6 timmar (3 till 10 timmar) efter födointag. AUC för tezakaftor förändrades inte när det gavs med mat som innehåller fett i förhållande till fastande tillstånd. AUC för ivakaftor när det gavs i kombination med tezakaftor ökade ungefär 3-faldigt när det gavs med mat som innehåller fett. Symkevi och ivakaftor ska därför administreras med mat som innehåller fett.

Distribution

Tezakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till albumin. Ivakaftor är till cirka 99 % bundet till plasmaproteiner, främst till alfa-1-surt glykoprotein och albumin. Efter oral administrering av tezakaftor 100 mg en gång dagligen i kombination med ivakaftor 150 mg var 12:e timme till patienter efter födointag var genomsnittet (± SD) för uppenbar distributionsvolym av tezakaftor och ivakaftor 271 (157) liter respektive 206 (82,9) liter. Varken tezakaftor eller ivakaftor fördelas framförallt till röda blodkroppar hos människa.

Metabolism

Tezakaftor metaboliseras i hög grad hos människa. *In vitro*-data tydde på att tezakaftor främst metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5. Efter oral administrering av en dos på 100 mg ¹⁴C-tezakaftor till friska manliga försökspersoner var M1-TEZ, M2-TEZ och M5-TEZ de tre främsta cirkulerande metaboliterna av tezakaftor hos människa, vilka bidrog till 15 %, 31 % och 33 % av total radioaktivitet. Under steady state för varje metabolit är exponeringen för M1-TEZ, M2-TEZ och M5-TEZ ungefär 1,5-faldigt högre än för tezakaftor. M1-TEZ har likartad styrka som den för tezakaftor och anses farmakologiskt aktiv. M2-TEZ är mycket mindre farmakologiskt aktiv än tezakaftor eller M1-TEZ. M5-TEZ anses inte farmakologiskt aktiv. En annan mindre cirkulerande metabolit, M3-TEZ, bildas av direkt glukuronidering av tezakaftor.

Ivakaftor metaboliseras också i hög grad hos människa. *In vitro*- och *in vivo*-data indicerar att ivakaftor främst metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5. M1-IVA och M6-IVA är de två främsta metaboliterna av ivakaftor hos människa. M1-IVA har cirka en sjättedel av styrkan för ivakaftor och anses vara farmakologiskt aktiv. M6-IVA anses inte farmakologiskt aktiv.

Effekten av den potentiellt reducerade aktiviteten för CYP3A4 hos patienter som bär på CYP3A4*22-varianten på exponeringen för tezakaftor och ivakaftor är inte känd.

Eliminering

Efter oral administrering av tezakaftor 100 mg en gång dagligen i kombination med ivakaftor 150 mg var 12:e timme till patienter med CF efter födointag var genomsnittet (± SD) för uppenbara clearancevärden av tezakaftor och ivakaftor 1,31 (0,41) respektive 15,7 (6,38) l/h. Efter dosering vid steady state av tezakaftor i kombination med ivakaftor till patienter med CF var medelvärdet (SD) för den terminala halveringstiden för tezakaftor och ivakaftor ungefär 156 (52,7) respektive 9,3 (1,7) timmar. Medelvärdet (SD) för elimineringshalveringstiden för M1-TEZ, M2-TEZ och M5-TEZ var likartat det för modersubstansen. Medelvärdet (SD) för elimineringshalveringstiden för M1-IVA och M6-IVA var 11,3 (2,12) timmar respektive 14,4 (6,14) timmar.

Efter oral administrering av ¹⁴C-tezakaftor utsöndrades den största delen av dosen (72 %) i faeces (oförändrat eller som M2-TEZ-metabolit) och cirka 14 % återfanns i urinen (det mesta som

M2-TEZ-metabolit), vilket resulterade i ett totalt medelåterfinnande på 86 % upp till 21 dagar efter dosen. Mindre än 1 % av den administrerade dosen som utsöndrades i urin var oförändrad tezakaftor, vilket visar att renal utsöndring inte är den främsta elimineringsvägen för tezakaftor hos människa.

Efter oral administrering av endast ivakaftor elimineras majoriteten av ivakaftor (87,8 %) i faeces efter metabolisk omvandling. Det fanns försumbar urinutsöndring av ivakaftor som oförändrat läkemedel.

Nedsatt leverfunktion

Efter flera doser av tezakaftor och ivakaftor under 10 dagar hade försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B, poäng 7–9) cirka 36 % ökning av AUC och 10 % ökning av C_{max} för tezakaftor och 50 % ökning av AUC för ivakaftor jämfört med friska försökspersoner som matchades för demografi. Utifrån dessa resultat rekommenderas en modifierad regim av Symkevi för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Påverkan av svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, poäng 10 till 15) på farmakokinetiken för tezakaftor har inte studerats. Omfattningen av ökningen av exponering för dessa patienter är okänd men förväntas vara högre än vad som observerats hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Användningen av Symkevi till patienter med svårt nedsatt leverfunktion rekommenderas därför inte såvida inte fördelarna överväger riskerna (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Symkevi i kombination med ivakaftor har inte studerats hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance ≤ 30 ml/min) eller hos patienter med njursjukdom i slutstadiet. I en farmakokinetisk studie på människa med enbart tezakaftor fanns minimal eliminering av tezakaftor och dess metaboliter i urin (endast 13,7 % total radioaktivitet återfanns i urinen med 0,79 % som oförändrat läkemedel).

I en farmakokinetisk studie på människa med enbart ivakaftor fanns minimal eliminering av ivakaftor och dess metaboliter i urin (endast 6,6 % total radioaktivitet återfanns i urinen).

I en populationsfarmakokinetisk analys indikerade data från 147 patienter som behandlades med tezakaftor eller tezakaftor i kombination med ivakaftor i kliniska studier i fas 2/3 att lindrigt nedsatt njurfunktion (beräknad glomerulär filtrationshastighet, beräknad genom metod för modifiering av kost vid njursjukdom, 60 till ≤ 89 ml/min/1,73 m²) inte påverkade clearance för tezakaftor avsevärt. Ingen dosjustering rekommenderas vid lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Försiktighet rekommenderas vid behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet.

Kön

De farmakokinetiska parametrarna för tezakaftor och ivakaftor är likartade hos män och kvinnor.

Etnicitet

Mycket begränsade PK-data tyder på jämförbar exponering för tezakaftor hos vita (n=652) och icke-vita (n=8) patienter. Etnicitet hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på PK för ivakaftor hos vita (n=379) och icke-vita (n=29) patienter baserat på populationsanalyser av farmakokinetik.

Äldre

I kliniska prövningar på Symkevi i kombination med ivakaftor ingick inte patienter över 75 år. De farmakokinetiska parametrarna för tezakaftor i kombination med ivakaftor hos äldre patienter (65 till 72 år) är jämförbara med de hos yngre vuxna.

Pediatrik population

Som presenteras i tabell 8 är de farmakokinetiska parametrarna för tezakaftor och ivakaftor hos ungdomar (12 till 17 år) jämförbara med de hos vuxna när det ges i kombination. Farmakokinetiken för tezakaftor/ivakaftor hos barn under 12 års ålder har inte undersökts.

Tabell 8. Genomsnittlig (SD) exponering för tezakaftor och ivakaftor efter åldersgrupp			
Åldersgrupp	Dos	Tezakaftor medel (SD) AUC_{τ,ss} (mcg·h/ml)	Ivakaftor medel (SD) AUC_{τ,ss} (mcg·h/ml)
Ungdomar	TEZ 100 mg dagligen/IVA 150 mg var 12:e timme	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Vuxna	TEZ 100 mg dagligen/IVA 150 mg var 12:e timme	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tezakaftor

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Överföring via placenta av tezakaftor observerades hos dräktiga råttor.

Ivakaftor

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ivakaftor förknippades med lätt sänkning av sädesblåsornas vikt, en minskning av totalt fertilitetsindex och antalet dräktigheter hos honor som parats med behandlade hanar och betydande reduktioner i antalet corpora lutea och implantationsställen med efterföljande reduktioner i genomsnittlig kullstorlek och genomsnittligt antal levande embryon per kull hos behandlade honor. Nivån av inga observerade biverkningar (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) för fertilitetsfynd ger en exponeringsnivå på ungefär fem gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som tezakaftor/ivakaftor till vuxna personer vid maximal rekommenderad humandos (MRHD).

I den pre- och postnatala studien av ivakaftor minskade index för överlevnad och laktering och orsakade en reduktion av ungarnas kroppsvikt. NOAEL för livskraftighet och tillväxt hos avkomman ger en exponeringsnivå på ungefär 4 gånger den systemiska exponeringen för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som tezakaftor/ivakaftor hos vuxna människor vid MRHD. Överföring via placenta av ivakaftor observerades hos dräktiga råttor och kaniner.

Kataraktfynd sågs hos juvenila råttor som doserades från postnatal dag 7 till 35 vid exponeringsnivåer av ivakaftor på 0,25 gånger MRHD (maximal rekommenderad human dos) baserat på systemisk exponering för ivakaftor och dess metaboliter vid administrering som tezakaftor/ivakaftor. Detta fynd har inte observerats hos foster från råtthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos rättungar som exponerades för ivakaftor via mjölkintag upp till postnatal dag 20, hos 7 veckor gamla råttor inte eller hos 3,5 till 5 månader gamla hundar som behandlades med ivakaftor. Det är okänt vilken potentiell relevans dessa fynd har hos människa.

Tezakaftor/ivakaftor

Kombinerade studier av upprepad dos till råttor och hundar med samtidig administrering av tezakaftor och ivakaftor för att utvärdera potentialen för additiv och/eller synergistisk toxicitet gav inga oväntade toxiciteter eller interaktioner.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosacetatsuccinat
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos (E464)
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blistarförpackningen består av PCTFE (polyklortrifluoretylen)/PVC (polyvinylklorid) med pappersfodrad aluminiumförslutning.

Förpackningsstorlek på 28 tabletter (4 blisterkartor med 7 tabletter per karta).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1306/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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
Storbritannien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Öppna
För in fliken nedan för att stänga

Du kan börja ta Symkevi vilken dag som helst i veckan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1306/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Symkevi 100 mg, 150 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

Ta tabletterna tillsammans med mat som innehåller fett.

Mån Tis Ons Tors Fre Lör Sön

Du kan börja ta Symkevi vilken dag som helst i veckan.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1306/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symkevi 100 mg/150 mg tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vertex

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter tezakaftor/ivakaftor

- ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Symkevi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Symkevi
3. Hur du tar Symkevi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Symkevi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Symkevi är och vad det används för

Symkevi innehåller två aktiva substanser, tezakaftor och ivakaftor. Läkemedlet underlättar för lungcellerna att fungera bättre hos vissa patienter med cystisk fibros (CF). CF är ett ärftligt tillstånd där lungorna och matspjälkningssystemet täpps igen med tjockt, klabbigt slem.

Symkevi verkar på ett protein som kallas CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), som är skadat hos vissa personer med CF (som har en mutation i *CFTR*-genen). Ivakaftor gör att proteinet fungerar bättre medan tezakaftor ökar mängden protein på cellytan. Symkevi tas vanligen tillsammans med ivakaftor, ett annat läkemedel.

Symkevi som tas med ivakaftor är avsett för långtidsbehandling av patienter över 12 år som har CF med vissa genetiska mutationer som resulterar i minskad mängd och/eller funktion av CFTR-proteinet.

Symkevi som tas med ivakaftor underlättar andningen genom att förbättra lungfunktionen. Du kan också märka att du inte blir sjuk lika ofta och/eller att det är lättare att gå upp i vikt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Symkevi

Ta inte Symkevi:

- **om du är allergisk** mot tezakaftor, ivakaftor eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare, utan att ta tabletterna, om detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

- **Tala med läkare om du har leverbesvär** eller har haft det tidigare. Läkaren kan behöva justera dosen.

- Läkaren kommer att ta några **blodprover för att kontrollera levern** före och under behandlingen med Symkevi, särskilt om du tidigare har haft provresultat som visat höga nivåer av leverenzym. Förhöjda nivåer av leverenzym i blodet har observerats hos patienter med CF som får Symkevi. **Kontakta genast läkare** om du får några symtom på leverbesvär. Dessa anges i avsnitt 4.

- **Din läkare kan göra synundersökningar** före och under behandlingen med Symkevi. Grumling av ögats lins (grå starr), utan någon effekt på synen, har inträffat hos en del barn och ungdomar som får behandlingen.
- **Tala med läkare om du har njurbesvär** eller har haft det tidigare.
- **Tala med läkare** innan behandlingen påbörjas om du har fått **ett organtransplantat**.

Barn under 12 år

Symkevi får inte användas till barn under 12 års ålder. Det är inte känt om Symkevi är säkert och effektivt hos barn under 12 år.

Andra läkemedel och Symkevi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka hur Symkevi verkar eller öka sannolikheten för biverkningar. Tala särskilt om för läkaren om du tar något av nedanstående läkemedel. Läkaren kan behöva ändra dosen för ett av läkemedlen om du tar något av dessa.

- **Läkemedel mot svamp** (används för att behandla svampinfektioner). Dessa omfattar ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol och flukonazol.
- **Antibiotika** (används för att behandla bakterieinfektioner). Dessa omfattar telitromycin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin och rifabutin.
- **Kramplösande läkemedel** (används för att behandla epilepsi och epileptiska anfall eller konvulsioner). Dessa omfattar fenobarbital, karbamazepin och fenytoin.
- **Växtbaserade läkemedel**. Dessa omfattar johannesört (*Hypericum perforatum*).
- **Immunhämmande läkemedel** (används efter en organtransplantation). Dessa omfattar ciklosporin, takrolimus, sirolimus och everolimus.
- **Hjärtglykosider** (används för att behandla vissa hjärttillstånd). Dessa omfattar digoxin.
- **Antikoagulantia** (används för att förhindra blodproppar). Dessa omfattar warfarin.
- **Läkemedel för diabetes**. Dessa omfattar glimepirid och glipizid.

Symkevi med mat och dryck

Undvik mat eller dryck som innehåller grapefrukt eller pomeranser under behandlingen eftersom dessa frukter kan öka Symkevis biverkningar genom att öka mängden Symkevi i kroppen.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

- **Graviditet:** Det kan vara bättre att avstå från att använda detta läkemedel under graviditet. Läkaren hjälper dig att bestämma vad som är bäst för dig och ditt barn.
- **Amning:** Det är okänt om tezaftor eller ivakaftor utsöndras i bröstmjölk. Läkaren kommer att bedöma barnets nytta av amningen och din nytta av behandlingen för att hjälpa dig att avgöra om du vill avbryta amningen eller avbryta behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Symkevi i kombination med ivakaftor kan göra dig yr. Om du känner dig yr så kör inte bil, cykla eller använd maskiner såvida du inte är påverkad.

Viktig information om innehållet i Symkevi

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Symkevi

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos:

Symkevi tas vanligen med ivakaftor.

- **Ta en gul Symkevi-tablett på morgonen.** Den är präglad med "V100".
- **Ta en ivakaftor 150 mg tablett på kvällen.**

Ta tablettarna med ungefär 12 timmars mellanrum.

Ta både Symkevi- och ivakaftor-tablettarna tillsammans med mat som innehåller fett.

Måltider eller mellanmål som innehåller fett omfattar de som är tillagade med smör eller oljor eller som innehåller ägg. Annan mat som innehåller fett är:

- ost, standardmjölk (3 %), helmjölksprodukter, yoghurt, choklad
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- nötter, näringsbarer eller näringsdrycker som innehåller fett

Tablettarna är avsedda för oral användning (genom munnen).

Svälj tablett hel. Tablettarna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs.

Du måste fortsätta med dina andra läkemedel såvida inte din läkare råder dig att sluta med dem.

Om du har problem med leverfunktionen, måttliga eller svåra, kan läkaren behöva minska dosen av dina tabletter, eftersom din lever inte bearbetar läkemedlet lika fort som vanligt.

Om du har tagit för stor mängd av Symkevi

Kontakta läkare eller apotekspersonal för råd. Ta gärna med läkemedlet och denna bipacksedel. Du kan få biverkningar, inklusive de som nämns i avsnitt 4 nedan.

Om du har glömt att ta Symkevi

- Om du har glömt att ta antingen din tablett Symkevi på morgonen eller tablett ivakaftor på kvällen, och du kommer ihåg det **inom 6 timmar** efter den planerade tidpunkt när du skulle tagit tablett, ta den glömda tablett genast.
- Om **mer än 6 timmar** har förflutit, ska du inte ta den glömda tablett. Vänta och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.
- Ta **inte** 2 tabletter för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Symkevi

Din läkare kommer att tala om för dig hur länge du behöver använda Symkevi. Det är viktigt att ta detta läkemedel regelbundet. Gör inga ändringar såvida inte din läkare har talat om för dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Möjliga tecken på leverbesvär

Förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet är mycket vanligt hos patienter med CF. Följande kan vara symtom på leverbesvär:

- smärta eller obehag till höger i övre delen av buken
- guldfärgad hud eller guldfärgade ögonvitor
- förlorad aptit
- illamående eller kräkningar
- mörk urin

Kontakta genast läkare om du får något av dessa symtom.

Biverkningar som ses med Symkevi i kombination med ivakaftor:

Mycket vanliga biverkningar

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- förkylning

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- illamående
- nästäppa (täppta bihålor)
- yrsel

Biverkningar som ses med ivakaftor:

Mycket vanliga biverkningar

- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel
- buksmärta
- diarré
- förhöjda nivåer av leverenzymerna i blodet
- hudutslag
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar

Vanliga biverkningar

- rinnande näsa
- ont i öronen, öronbesvär
- ringningar i öronen
- rodnad inne i örat
- åkomma i innerörat (känsla av yrsel eller att det snurrar)
- täppta bihålor
- rodnad i halsen
- knöl i bröstet

Mindre vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- täppta öron/lock för öronen
- bröstkörtelinflammation
- bröstkörtelförstoring hos män
- förändringar eller smärta i bröstvårtorna

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningar hos barn och ungdomar är desamma som de som observerats hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Symkevi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar krävs för detta läkemedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är tezakaftor och ivakaftor. Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg tezakaftor och 150 mg ivakaftor.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: Hypromellosacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460(i)), kroskarmellosnatrium (E468) och magnesiumstearat (E470b).
 - Filmdragering: Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), talk (E553b) och gul järnoxid (E172).

Se slutet av avsnitt 2 för viktig information om innehållet i Symkevi.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Symkevi 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor filmdragerade tabletter är gula, ovalt formade tabletter präglade med "V100" på ena sidan och omärkta på den andra.

Symkevi finns i följande förpackningsstorlek:

Förpackningsstorlek på 28 tabletter (4 blisterkartor, 7 tabletter per karta).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2, D02 EK84

Irland

Tel: 353 (0)1 761 7299

Tillverkare:
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
Storbritannien

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.