

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 50 mg tezakaftor och 75 mg ivakaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter

Varje tablett innehåller 100 mg tezakaftor och 150 mg ivakaftor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter

Vit, kapselformad tablett, präglad med "V50" på ena sidan och omärkt på den andra (mått 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter

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 tabletter för behandling av patienter med cystisk fibros (CF) 6 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 ska 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 given mutation med användning av en genotypningsanalys.

Dosering

Vuxna, ungdomar och barn från 6 år ska doseras enligt tabell 1.

Ålder	Morgon (1 tablett)	Kväll (1 tablett)
6 till < 12 år som väger < 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 till < 12 år som väger ≥ 30 kg	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
≥ 12 år	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Morgon- och kvällsdosen ska tas med ungefär 12 timmars mellanrum tillsammans med mat som innehåller fett (se Administrerings sätt).

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 tablettorna 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, erytromycin, verapamil) eller starka CYP3A-hämmare (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol, telitromycin och klaritromycin) ska dosen reduceras enligt tabell 2 (se avsnitt 4.4 och 4.5).

	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
6 år till < 12 år, < 30 kg	Alternera varje morgon: - en tablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg en gång dagligen den första dagen - en tablett ivakaftor 75 mg nästa dag. Fortsätt alternera tablett varje dag. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg två gånger per vecka, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	Alternera varje morgon: - en tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen den första dagen - en tablett ivakaftor 150 mg nästa dag. Fortsätt alternera tablett varje dag. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos.

Tabell 2: Doseringsrekommendationer vid samtidig användning med måttliga eller starka CYP3A-hämmare		
	Måttliga CYP3A-hämmare	Starka CYP3A-hämmare
12 år och äldre	Alternera varje morgon: - en tablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen den första dagen - en tablett ivakaftor 150 mg nästa dag. Fortsätt alternera tabletter varje dag. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg två gånger per vecka, med cirka 3 till 4 dagars mellanrum. Ingen kvällsdos.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Säkerhet, effekt och farmakokinetik för Symkevi 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 3. 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 ska i sådana fall användas vid reducerad dos (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering krävs för Symkevi hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Tabell 3: Doseringsrekommendationer vid användning till patienter med nedsatt leverfunktion		
	Måttlig (Child-Pugh Class B)	Svår (Child-Pugh Class C)
6 år till < 12 år, < 30 kg	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg en gång dagligen eller mer sällan. Doseringsintervallen ska modifieras enligt kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos.
6 år till < 12 år, ≥ 30 kg	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen eller mer sällan. Doseringsintervallen ska modifieras enligt kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos.

Tabell 3: Doseringsrekommendationer vid användning till patienter med nedsatt leverfunktion		
	Måttlig (Child-Pugh Class B)	Svår (Child-Pugh Class C)
12 år och äldre	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen. Ingen kvällsdos.	En morgontablett tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg en gång dagligen eller mer sällan. Doseringsintervallen ska modifieras enligt kliniskt svar och tolerabilitet. Ingen kvällsdos.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Symkevi för barn yngre än 6 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Administreringsätt

För oral användning. Patienter ska instrueras att svälja tablettorna hela. Tablettorna får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs eftersom det inte finns några aktuella kliniska data tillgängliga som stöder andra administreringsätt.

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 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 ska 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.

Förhöjda transaminaser och leverskada

Dekompenserad leverfunktion, inklusive leversvikt som ledde till transplantation och död har rapporterats hos CF-patienter med preexisterande levercirros och portahypertension vid behandling med andra *CFTR*-modulatorer. TEZ/IVA i kombination med IVA ska användas med försiktighet hos patienter med framskriden leversjukdom och endast om fördelarna förväntas överväga riskerna. Om TEZ/IVA används hos dessa patienter ska de övervakas noggrant efter insättning av behandlingen (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

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. Leverfunktionsprover rekommenderas därför 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 ska mer frekventa leverfunktionstester 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 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 ska justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5 och tabell 2 och 3 i avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Katarakter

Fall av icke medfödda linsgrumlingar utan påverkan på synen har rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med regimer som innehåller ivakaftor. 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).

Natriuminnehåll

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 itrakonazol, en stark CYP3A-hämmare, ökade tezakaftor-exponeringen (uppmätt som AUC) 4-faldigt och ökade AUC för ivakaftor 15,6-faldigt. Dosen av Symkevi ska justeras vid samtidig användning av starka CYP3A-hämmare (se tabell 3 i avsnitt 4.2).

Exempel på starka CYP3A-hämmare är ketokonazol, itrakonazol, 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 ska justeras vid samtidig användning av måttliga CYP3A-hämmare (se tabell 3 i avsnitt 4.2).

Exempel på måttliga CYP3A-hämmare är flukonazol, erytromycin och verapamil.

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 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.

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.

OATP1B1-substrat

Symkevi i kombination med ivakaftor har studerats tillsammans med pitavastatin, ett OATP1B1-substrat, och ingen kliniskt relevant effekt på exponeringen för pitavastatin noterades (ökning med 1,24 gånger baserat på AUC). Ingen dosjustering av OATP1B1-substrat krävs vid samtidig administrering av Symkevi.

Pediatrik 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 användningen av tezakaftor eller ivakaftor hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd ska 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 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 12 år och äldre som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i de kliniska fas 3-studierna var huvudvärk (14 % kontra 11 % med placebo) och nasofaryngit (12 % kontra 10 % med placebo).

Lista över biverkningar i tabellform

Tabell 4 visar biverkningar som observerats med Symkevi i kombination med ivakaftor och med ivakaftor som monoterapi i kliniska studier. 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 4: Biverkningar		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit*	mycket vanliga
	Rinit	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk*, yrsel*	mycket vanliga
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
	Illamående*	vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasförhöjningar	mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag	mycket vanliga

Tabell 4: Biverkningar		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Knöl i bröstet	vanliga
	Bröstkörtelinflammation, gynekomasti, bröstvårtsbesvär, smärta i bröstvårtorna	mindre vanliga
Undersökningar	Bakterier i sputum	mycket vanliga

*Biverkningar som observerats under kliniska studier med IVA/TEZ i kombination med ivakaftor.

Säkerhetsdata från 1 042 vuxna och 130 barn i åldrarna 6 år och upp till 12 år som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor i upp till ytterligare 96 veckor i två rollover-studier på långtidssäkerhet och effekt (661-110 respektive 661-116, del A) stämde överens med säkerhetsdata från de placebokontrollerade fas 3-studierna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Transaminasförhöjningar

Under de placebokontrollerade fas 3-studierna (upp till 24 veckor) på vuxna var incidensen för maximalt transaminas (ALAT eller ASAT) >8, >5 eller >3 x ULN liknande för patienter som behandlades med Symkevi jämfört med placebobehandlade patienter: 0,2 %, 1,0 % och 3,4 % hos patienter som behandlades med Symkevi 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 fick en transaminasförhöjning på >3 x ULN i samband med förhöjt totalt bilirubin >2 x ULN.

Pediatrik population

Säkerheten för Symkevi i kombination med ivakaftor utvärderades hos 124 patienter i åldrarna 6 år och upp till 12 år. Dosen tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg har inte analyserats i kliniska studier hos barn från 6 år och upp till 12 år som väger 30 till < 40 kg.

Säkerhetsprofilen är i allmänhet överensstämmande hos barn och ungdomar och är även överensstämmande med den hos vuxna.

I en öppen fas 3-studie studerades patienter från 6 år och upp till 12 år (studie 661-113, del B, n=70) under 24 veckor, och där var förekomsten av ett maximalt transaminasvärde (ALAT eller ASAT) på > 8, > 5 och > 3 x ULN, 1,4 %, 4,3 % respektive 10,0 %. Ingen patient som behandlades med Symkevi fick en transaminasförhöjning >3 x ULN förknippad med förhöjt totalt bilirubin > 2 x ULN, eller avbröt behandlingen med Symkevi på grund av transaminasförhöjningar. En patient avbröt behandlingen på grund av förhöjda transaminaser och kunde senare återuppta Symkevi-behandlingen (se avsnitt 4.4 för hantering av förhöjda transaminaser).

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 luftvägssytan 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 661-106 (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 661-108 (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.

I studie 661-115 (patienter från 6 år och upp till 12 år som var homozygota eller heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet) var genomsnittlig absolut förändring i svettklorid under behandlingen från baslinjen till vecka 8 $-12,3$ mmol/l (95 % KI: $-15,3$; $-9,3$; nominellt $P < 0,0001$). I subgruppsanalyser var genomsnittlig absolut förändring $-12,9$ mmol/l (95 % KI: $-16,0$; $-9,9$) för patienter med F/F och för patienter med F/RF var genomsnittlig absolut förändring $-10,9$ mmol/l (95 % KI: $-20,8$; $-0,9$).

*Nominellt p-värde baserat på hierarkisk testprocedur.

I studie 661-116, del A, deltog patienter (från 6 års ålder) som överfördes från studie 661-113 del B och 660-115. Förändringarna i svettklorid som observerades i studie 661-113, del B och 661-115 kvarstod under 96 veckors behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor. Vecka 96 var den genomsnittliga absoluta förändringen (LS) i svettklorid från baslinjen i grundstudien för patienter från

studie 661-113, del B –16,2 mmol/l (95 % KI: –21,9; –10,5) och för patienter från studie 661-115 –13,8 mmol/l (95 % KI: –17,7; –9,9).

EKG-bedömning

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten för Symkevi i kombination med ivakaftor 150 mg tablett hos vuxna och ungdomar med CF påvisades i två dubbelblinda, kontrollerade studier i fas 3 (studie 661-106 och studie 661-108) och en öppen förlängningsstudie i fas 3 (studie 661-110).

Studie 661-106 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 661-108 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 661-106 och 661-108 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 661-110). Patienterna hade en bekräftad genotyp av en protokollspecifiserad *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 661-106

I studie 661-106 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 661-106)			
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 pulmonella exacerbationer från baslinjen t.o.m. vecka 24	Antal deltagare med händelser (n)/N Antal händelser (uppskattad frekvens per år [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	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)
	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
Absolut förändring från baslinjen vecka 24 (kg/m ²)**	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	0,06 (-0,08; 0,19) <i>P</i> =0,4127 [#]	
Poäng på CFQ-R för andningsfunktion Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
Absolut förändring från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)**	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) <i>P</i> -värde	5,1 (3,2; 7,0) nominellt <i>P</i> <0,0001 [±]	

Tabell 5: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 661-106)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
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 661-108

Av de 244 patienterna som var registrerade i studie 661-108 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 661-108 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.

Tabell 6: Primära och huvudsakliga sekundära effekttanalyser, fullständigt analys-set (studie 661-108)					
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 behandlingsskillnad mot placebo (95 % KI) <i>P</i> -värde	NA NA	4,7 (3,7; 5,8) <i>P</i> <0,0001*	6,8 (5,7; 7,8) <i>P</i> <0,0001*
	LS-medelvärde för behandlingsskillnad mot IVA (95 % KI)	NA	NA	2,1 (1,2; 2,9)	
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)	
	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)	
	Absolut förändring från baslinjen till medelvärdet för vecka 4 och vecka 8 (poäng)**	LS-medelvärde för behandlingsskillnad mot placebo (95 % KI) <i>P</i> -värde	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) <i>P</i> <0,0001*	11,1 (8,7; 13,6) <i>P</i> <0,0001*
	LS-medelvärde för behandlingsskillnad mot IVA (95 % KI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)	
<p>ppFEV₁: 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.</p> <p>**Linjär blandad effekt-modell med behandling, period och baslinje-ppFEV₁ som fasta effekter och studiedeltagare som slumpmässig effekt.</p> <p>*Visar att statistisk signifikans bekräftats i den hierarkiska testproceduren.</p>					

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

I studie 661-106 och studie 661-108 ingick totalt 39 patienter som behandlades med Symkevi i kombination med ivakaftor med ppFEV₁ <40. I studie 661-106 deltog 23 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen som fick Symkevi och 24 patienter som fick placebo. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden 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 661-108 deltog 16 patienter med ppFEV₁ <40 vid baslinjen som fick Symkevi, 13 som fick ivakaftor och 15 patienter som fick placebo. Den genomsnittliga behandlingsskillnaden 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 behandlingsskillnaden mellan patienter som behandlades med ivakaftor jämfört med placebo var 4,4 procentenheter (95 % KI: 0,9; 7,9).

Studie 661-110

Studie 661-110 var en 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 på patienter från studie 661-106 (n=462) och 661-108 (n=227). Effekt var ett sekundärt mål för studie 661-110 och effektmåten justerades inte för multiplicitet.

Patienter som fick placebo både i studie 661-106 och studie 661-108 uppvisade förbättringar av ppFEV₁ vid behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 661-110 (studie 661-106: förändring inom gruppen = 2,1 [95 % KI: 0,8; 3,3] procentenheter, studie 661-108: förändring inom gruppen = 4,1 [95 % KI: 2,2; 6,0] procentenheter). Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i grundstudierna och fortsatte med behandlingen uppvisade en liten försämring av ppFEV₁ i förlängningsstudien, även om den totala behandlingseffekten fortfarande var positiv fram till och med 120 veckor i studie 661-106 respektive fram till och med 104 veckor i studie 661-108.

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 (studie 661-106)

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 661-106. Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 661-106 och fortsatte med behandlingen uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV₁ t.o.m. vecka 96 i studie 661-110 (förändring inom gruppen = 1,5 [1,6] procentenheter). Patienter som tidigare fått placebo och fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 661-110 uppvisade en ökning med 0,9 (1,7) 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 661-106. I studie 661-110 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 0,12 (0,07) kg/m².

Ungdomar med CF som var heterozygota för F508del-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet (studie 661-108)

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 661-108. Patienter som fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 661-108 och fortsatte med behandlingen uppvisade kvarstående förbättringar av ppFEV₁ t.o.m. vecka 96 i studie 661-110 (förändring inom gruppen = 16,9 [4,0] procentenheter). Patienter som tidigare fått ivakaftor eller placebo och fick Symkevi i kombination med ivakaftor i studie 661-110 uppvisade en ökning med 4,1 (4,5) procentenheter respektive 6,0 (3,5) 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 661-108. I studie 661-110 kvarstod förändringen av BMI z-värdet i gruppen som fick Symkevi i kombination med ivakaftor: 0,29 (0,22) kg/m², i ivakaftorgruppen: 0,23 (0,27) kg/m² och i placebogruppen: 0,23 (0,19) kg/m².

Pediatriiska patienter i åldrarna 6 år till < 12 år

Studie 661-115

Studie 661-115 var en dubbelblind prövning i fas 3 under 8 veckor på 67 patienter från 6 år upp till 12 år (genomsnittsalder 8,6 år) som randomiserades 4:1 till antingen Symkevi eller en blindad grupp. Symkevi-gruppen omfattade patienter som var homozygota för *F508del*-mutationen (F/F) (n=42) eller heterozygota för *F508del*-mutationen och en andra mutation förknippad med kvarstående CFTR-aktivitet (F/RF) (n=12). Blindade grupper var placebo om homozygot F/F (n=10), eller ivakaftor om heterozygot F/RF (n=3). Femtiofyra patienter fick antingen tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg och ivakaftor 75 mg (patienter som vägde <40 kg vid baslinjen), eller tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg (patienter som vägde \geq 40 kg vid baslinjen) med 12 timmars mellanrum. Patienter som fick tezakaftor/ivakaftor hade ett screening-ppFEV₁ på \geq 70 % (genomsnittligt ppFEV₁ vid baslinjen på 86,5 % [intervall: 57,9; 124,1 %]), LCI_{2.5} på 9,56 vid baslinjen (intervall: 6,95; 15,52) och vägde \geq 15 kg. Patienter med onormal lever- eller njurfunktion uteslöts från studien. Onormal leverfunktionsnedsättning definierades som två eller flera värden för ASAT, ALAT, GT, ALP på \geq 3 x ULN; totalt bilirubin på \geq 2 x ULN; eller ALAT eller ASAT på \geq 5 x ULN. Onormal njurfunktion definierades som GFR \leq 45 ml/min./1,73 m² beräknat med Counahan-Barratt-ekvationen.

I studie 661-115 resulterade behandlingen med Symkevi i kombination med ivakaftor i en statistiskt signifikant reduktion inom gruppen av LCI_{2.5} från baslinjen till och med vecka 8. Reduktionen i LCI_{2.5} observerades vid vecka 2 och kvarstod till och med vecka 8. Se tabell 7 för sammanfattning av primära effektmått och sekundära huvudeffektmått. Tillväxtparametrarna, som var explorativa effektmått, var fortsatt stabila under 8 veckors Symkevi-behandling.

Tabell 7: Effekt av Symkevi på effektparametrar (studie 661-115)		
Parameter	Vid baslinjen Medel (SD) N=54	Absolut förändring t.o.m. vecka 8* Medel (95 % KI) N=54
Primärt effektmått		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) <i>P</i> < 0,0001
Sekundära och andra huvudeffektmått		
Poäng på CFQ-R för respiratorisk funktion	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: standardavvikelse; KI: konfidensintervall; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (reviderat frågeformulär om cystisk fibros); FEV ₁ : forcerad expiratorisk volym under 1 sekund * förändring inom gruppen		

I subgruppsanalyser på F/F- och F/RF-patienter var den genomsnittliga absoluta förändringen inom gruppen av LCI_{2.5} -0,39 (95 % KI: -0,67; -0,10) respektive -0,92 (95 % KI: -1,65; -0,20). Genomsnittlig förändring inom gruppen för poäng på CFQ-R för respiratorisk funktion hos F/F- och F/RF-patienter var 1,4 poäng (95 % KI: -1,9; 4,7) respektive 5,6 (95 % KI: -2,8; 13,9).

Dosen med tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg och ivakaftor 150 mg har inte analyserats i kliniska studier på barn från 6 år och upp till 12 år som väger 30 till < 40 kg.

Studie 661-116, del A

Studie 661-116, del A var en öppen, fas 3-, multicenter-, rolloverstudie under 96 veckor för att utvärdera säkerhet och effekt av långtidsbehandling med Symkevi i kombination med ivakaftor hos patienter 6 år och äldre. Patienterna i studie 661-116, del A, överfördes från studie 661-113, del B (n=64) och 661-115 (n=66). Studie 661-113 var en öppen fas 3-studie för att utvärdera säkerhet och effekt för Symkevi i kombination med ivakaftor hos patienter från 6 år upp till 12 år. Uppskattad LS-medelförändring för patienter som överfördes från studie 661-115 beräknades för patienter som randomiserades till tezakaftor/ivakaftorgruppen i grundstudien (n=53). Effekt var ett sekundärt mål i

studiens del A.

Förändringarna som sågs i grundstudierna kvarstod under 96 veckors behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor:

Vecka 96 var den genomsnittliga absoluta förändringen (LS) av LCI_{2,5} från baslinjen i grundstudien för patienter från studie 661-115 -0,95 (95 % KI: -1,38; -0,52).

Den genomsnittliga absoluta förändringen (LS) av CFQ-R RD från baslinjen i grundstudien för patienter från studie 661-113, del B, var 6,0 poäng (95 % KI: 1,1; 10,8) och för patienter från studie 661-115 6,4 poäng (95 % KI: 3,5; 9,3).

Genomsnittlig absolut förändring (LS) av BMI z-värdet från baslinjen i grundstudien för patienter från studie 661-113, del B var -0,07 (SD: 0,61) och för patienter från studie 661-115 0,05 (SD: 0,52).

Barn under 6 år

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Symkevi i kombination med ivakaftor för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för cystisk fibros (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 8.

Tabell 8: Genomsnittliga (SD) farmakokinetiska parametrar för tezakaftor och ivakaftor vid steady state hos patienter med CF				
	Läkemedel	C_{max} (mcg/ml)	t_½ (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 indikerar 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 heterozygota genotypen CYP3A4*22 på tezakaftor- och ivakaftor-exponeringen stämmer överens med effekten av en samtidigt administrerad svag CYP3A4-hämmare och är inte kliniskt relevant. Inga dosjusteringar av tezakaftor och ivakaftor anses nödvändiga. Inga data finns tillgängliga för patienter homozygota för CYP3A4*22.

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 (\pm 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

Tezakaftor enbart eller 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 665 patienter som behandlades med tezakaftor eller tezakaftor i kombination med ivakaftor i kliniska studier i fas 2/3 att lindrigt nedsatt njurfunktion (N=147; beräknad glomerulär filtrationshastighet [eGFR], beräknad genom metod för modifiering av kost vid njursjukdom, 60 till ≤ 89 ml/min/1,73 m²) och måttligt nedsatt njurfunktion (N=7; eGFR 30 till < 60 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

De farmakokinetiska parametrarna för tezakaftor och ivakaftor presenteras i tabell 9. Farmakokinetiken för tezakaftor/ivakaftor hos barn under 6 års ålder har inte undersökts.

Tabell 9. Genomsnittlig (SD) exponering för tezakaftor och ivakaftor efter åldersgrupp				
Ålders-grupp	Dos	Tezakaftor Medel (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)	Ivakaftor Medel (SD) AUC_{0-12h} (mcg·h/ml)	M1-TEZ Medel (SD) AUC_{0-24h} (mcg·h/ml)
6 till < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg dagligen/ IVA 75 mg var 12:e timme	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 till < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg dagligen/ IVA 150 mg var 12:e timme	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Ungdomar	TEZ 100 mg dagligen/ IVA 150 mg var 12:e timme	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Vuxna	TEZ 100 mg dagligen/ IVA 150 mg var 12:e timme	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

*Exponeringar i viktintervallet ≥ 30 kg till < 40 kg är beräkningar härledda från den populationsfarmakokinetiska modellen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Tezakaftor

Gängse 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

Gängse 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 2910 (E464)
Mikrokristallin cellulosa (E460(i))
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering (Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter)

Hypromellos 2910 (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)

Filmdragering (Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter)

Hypromellos 2910 (E464)
Hydroxipropylcellulosa (E463)
Titandioxid (E171)
Talk (E553b)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter

4 år

Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665,
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Northern Ireland
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 som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

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 LÄKEMEDEL

• 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 riskhanteringsystemet 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. LÄKEMEDLETS NAMN

Symkevi 100 mg/150 mg filmdragerade tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM 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 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665,
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 100/150

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 AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 100 mg tezacaftor, 150 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09, T665,
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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM 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 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry
Dublin 9, D09 T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1306/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Symkevi 50/75

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 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter
tezacaftor/ivacaftor

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 tabl.: 50 mg tezacaftor, 75 mg ivacaftor

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM 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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09, T665,
Irland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1306/002

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 50 mg/75 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 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter
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 6 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.
- Leverskada och försämrad leverfunktion har setts hos patienter med svår leversjukdom som får behandling med andra *CFTR*-modulater. Försämringen av leverfunktionen kan vara allvarlig och transplantation kan behövas.

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 6 år

Symkevi får inte användas till barn under 6 års ålder. Det är inte känt om Symkevi är säkert och effektivt hos barn under 6 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 under behandlingen eftersom denna frukt 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 tezakaftor eller ivakaftor utsöndras i bröstmjolk. 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 kan göra dig yr. Om du känner dig yr så kör inte bil, cykla eller använd maskiner såvida du inte är påverkad.

Symkevi innehåller natrium

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 enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Det finns olika styrkor av Symkevi för olika åldersgrupper. Kontrollera att du har fått rätt dos (se nedan).

Symkevi tas vanligen med ivakaftor.

Ålder	Morgon (1 tablett)	Kväll (1 tablett)
6 till mindre än 12 år som väger under 30 kg	tezakaftor 50 mg/ivakaftor 75 mg	ivakaftor 75 mg
6 till mindre än 12 år som väger 30 kg eller mer	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg
12 år och äldre	tezakaftor 100 mg/ivakaftor 150 mg	ivakaftor 150 mg

Ta tablettorna med ungefär 12 timmars mellanrum.

Ta både Symkevi- och ivakaftor-tablettorna 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 %), helmjölkprodukter, yoghurt, choklad
- kött, fet fisk
- avokado, hummus, sojabaserade produkter (tofu)
- nötter, näringsbarer eller näringsdrycker som innehåller fett

Tabletterna är avsedda för att sväljas.

Svälj tablettens hel. Tabletterna 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 tabletten, ta den glömda tabletten genast.
- Om **mer än 6 timmar** har förflutit, ska du inte ta den glömda tabletten. Vänta och ta nästa tablett vid den vanliga tidpunkten.
- Ta **inte** 2 tabletter för att kompensera för en 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 leverenzymmer 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:

Mycket vanliga

(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk
- förkylning

Vanliga

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- illamående
- nästäppa (täppta bihålor)
- yrsel

Biverkningar som ses med ivakaftor:

Mycket vanliga

- övre luftvägsinfektion (förkylning), inklusive halsont och nästäppa
- huvudvärk
- yrsel

- buksmärta
- diarré
- förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslag
- förändringar av typen av bakterier i upphostningar

Vanliga

- 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

(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.

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.

Symkevi 50 mg tezakaftor/75 mg ivakaftor filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg tezakaftor och 75 mg ivakaftor.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna: hypromellosacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellos 2910 (E464), mikrokristallin cellulosa (E460(i)), kroskarmellosnatrium (E468) och magnesiumstearat (E470b).
- Filmdragering: hypromellos 2910 (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171) och talk (E553b).

Symkevi 100 mg tezakaftor/150 mg ivakaftor filmdragerade tabletter

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 2910 (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), talk (E553b) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Symkevi 50 mg/75 mg filmdragerade tabletter är vita, ovalt formade tabletter präglade med ”V50” på ena sidan och omärkta på den andra.

Symkevi 100 mg/150 mg 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

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

Bilaga IV

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet
(godkännandena) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för tezakaftor/ivakaftor är CHMP:s slutsatser följande:

Det har förekommit mycket allvarliga rapporter om leversvikt, transplantation och dödsfall hos patienter med CF och framskriden leversjukdom under behandling med CFTR-modulatorerna ELX/TEZ/IVA (i kombination med IVA) och LUM/IVA. Med tanke på hur allvarliga händelser i fråga är anser man, trots att det saknas specifika data för TEZ/IVA, att denna information ska återspeglas i produktinformationen för Symkevi. Detta för att öka medvetenheten om risken för försämring av leverfunktionen, så att patienterna kan monitoreras och åtgärder vidtas i rätt tid för att minimera risken för allvarliga utfall.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till ändring av villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tezakaftor/ivakaftor anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tezakaftor/ivakaftor är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.