

Symkevi



Vertex Pharmaceuticals Ireland

Filmdragerad tablett 100 mg/150 mg

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

Medel mot cystisk fibros

Aktiva substanser:

Ivakaftor

Tezakaftor

ATC-kod:

R07AX31

Läkemedel från Vertex Pharmaceuticals Ireland omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 02/2019.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

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.*

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne.

Dosering

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 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 och erytromycin) ska dosen justeras enligt tabell 1.

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	X	-	X	-
Ivakaftor 150 mg tablett	-	X	-	X
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, itraconazol, 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.

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.

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.

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.

	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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Symkevi för barn yngre än 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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.

Mat eller dryck som innehåller grapefrukt eller pomeranser ska undvikas under behandlingen.

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 indikationsavsnittet.

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.

Nedsatt leverfunktion

Användning av Symkevi rekommenderas inte till patienter med svårt nedsatt leverfunktion såvida inte fördelarna väntas överväga riskerna.

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet rekommenderas under behandling med Symkevi i kombination med ivakaftor till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet.

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.

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.

CYP3A-hämmare

Dosen av Symkevi och ivakaftor bör justeras vid samtidig användning av starka eller måttliga hämmare av CYP3A-hämmare.

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.

Natrium

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

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 tezaftor-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.

Exempel på starka 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 tezaftor (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.

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 tezaftor. Mat eller dryck som innehåller grapefrukt eller pomeranser ska därför undvikas under behandling.

Risken för att tezaftor/ivakaftor interagerar med transportörer

In vitro-studier visade att tezaftor är ett substrat för upptagstransportören OATP1B1 och effluxtransportörerna P-gp och BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Tezaftor är inte ett substrat för OATP1B3. Exponeringen för tezaftor förväntas inte påverkas markant av samtidiga 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 tezaftormetabolit) 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 iaktas vid samtidig användning av OATP1B1-substrat.

Ciprofloxacin

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

Läkemedel som påverkas av tezaftor 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.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Kategori B:1.

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. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av behandling under graviditet.

Amning

Grupp IVa.

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. 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.

Trafik

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. Patienter som får yrsel ska därför informeras om att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symtomen avklingat.

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 bihålor	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
Öron och balansorgan		vanliga

Tabell 4: Biverkningar hos patienter som behandlats med ivakaftor som monoterapi		
MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
	Öronvärk, öronbesvär, tinnitus, hyperemi i trumhinnan, vestibulära besvär	
	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:

Läkemedelsverket

Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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 till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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 protokollspecifierad *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 effekttanalyser, fullständigt analys-set (studie 1)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
Primära			
ppFEV ₁	n/N	256/256	247/248
Baslinjevärde	Medelvärde (SD)	60,4 (15,7)	59,6 (14,7)

Tabell 5: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 1)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
Genomsnittlig absolut förändring från baslinjen t.o.m. vecka 24 (procentenheter)**	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)
	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) P-värde	4,0 (3,1; 4,8) P<0,0001*	
Huvudsakliga sekundära			
ppFEV ₁ Baslinjevärde	n/N Medelvärde (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	Relativ förändring från baslinje t.o.m. vecka 24 (%)**	n/N Förändring inom gruppen, LS-medelvärde (95 % KI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)
Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) P-värde		6,8 (5,3; 8,3) P<0,0001*	
Pulmonella exacerbationer Antal pulmonella exacerbationer från baslinjen t.o.m. vecka 24	Antal deltagare med händelser (n)/N	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Antal händelser (uppskattad frekvens per år [^]) Frekvenskvot (RR) (95 % KI) P-värde	0,65 (0,48; 0,88) P=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)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)
Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) P-värde		0,06 (-0,08; 0,19) P=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,	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)

Tabell 5: Primära och huvudsakliga sekundära effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 1)			
Analys	Statistik	Placebo N=256	Symkevi i kombination med ivakaftor N=248
Absolut förändring från baslinjen t.o.m. vecka 24 (poäng)**	LS-medelvärde (95 % KI)		
	Behandlingsskillnad, LS-medelvärde (95 % KI) P-värde	5,1 (3,2; 7,0) nominellt $P < 0,0001^{\pm}$	
<p>ppFEV₁: 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.</p> <p>**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.</p> <p>*Visar att statistisk signifikans bekräftats i den hierarkiska testproceduren.</p> <p>^Uppskattad händelsefrekvens per år beräknat på 48 veckor per år.</p> <p>#P-värdet är inte statistiskt signifikant.</p> <p>±Nominellt p-värde, baserat på hierarkisk testprocedur.</p>			

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, $P < 0,0001$). Behandlingskillnad 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 effektanalyser, fullständigt analys-set (studie 2)				
Analys	Statistik	Placebo N=161	Ivakaftor N=156	Symkevi i kombination med ivakaftor N=161
ppFEV ₁ Baslinjevärde Absolut förändring från baslinjen till medelvärdet för vecka 4 och vecka 8 (procentenheter)**	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)
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot placebo (95 % KI) P-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)
Poäng enl. CFQ-R Baslinjevärde Absolut förändring från baslinjen till medelvärdet för vecka 4 och vecka 8 (poäng)**	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)
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot placebo (95 % KI) P-värde	NA NA	9,7 (7,2; 12,2) $P < 0,0001^*$	11,1 (8,7; 13,6) $P < 0,0001^*$
	LS-medelvärde för behandlingskillnad mot IVA (95 % KI)	NA	NA	1,4 (-1,0; 3,9)
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.				

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
<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 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 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 2 fanns 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).

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.

Farmakokinetik

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 _½ (h)	AUC _{0-24h} eller AUC _{0-12h} (mcg x h/ml)*
Tezakaftor 100 mg en gång dagligen/ivakaftor	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)

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 x h/ml)*	
150 mg var 12 timme				

* AUC_{0-24h} för tezakaftor och AUC_{0-12h} för ivakaftor

Absorption

Efter en dos till friska försökspersoner efter födo-intag 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 födo-intag. 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 födo-intag var genomsnittet (\pm 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 ^{14}C -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 födo-intag 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 eliminerades 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.

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.

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.

Pediatrisk 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.

Åldersgrupp	Dos	Tezakaftor medel (SD) AUC _{t,ss} (mcg x h/ml)	Ivakaftor medel (SD) AUC _{t,ss} (mcg x 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)

Prekliniska uppgifter

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 råttthonor som behandlades med ivakaftor på gestationsdag 7 till 17, hos råttungar 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Hypromellosacetatsuccinat, natriumlaurilsulfat (E487), hypromellos (E464), mikrokristallin cellulosa (E460(ii)), kroskarmellosnatrium (E468), magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos (E464), hydroxipropylcellulosa (E463), titandioxid (E171), talk (E553b), gul järnoxid (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 100 mg/150 mg Gul, kapselformad tablett, präglad med "V100" på ena sidan och omärkt på den andra (mått 15,9 mm x 8,5 mm).

4 x 7 tablett(er) blister (fri prissättning), EF