

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten
Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 50 mg Tezacaftor und 75 mg Ivacaftor.

Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten

Weißer kapselförmige Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „V50“ und auf der anderen Seite ohne Prägung (Größe 12,70 mm x 6,78 mm).

Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten

Gelbe kapselförmige Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „V100“ und auf der anderen Seite ohne Prägung (Größe 15,9 mm x 8,5 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine der folgenden Mutationen im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Symkevi darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen einer der oben aufgeführten Mutationen mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode bestätigt werden.

Dosierung

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren muss die Dosierung gemäß den Angaben in Tabelle 1 erfolgen.

Alter	Morgens (1 Tablette)	Abends (1 Tablette)
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht < 30 kg	Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg
≥ 12 Jahre	Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosen müssen im Abstand von etwa 12 Stunden zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

Versäumte Dosis

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.

Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis mehr als 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis nicht mehr einnehmen. Die nächste geplante Dosis kann zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Es darf nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig eingenommen werden; Morgen- und Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin), ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren		
	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: - eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag - eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi wurden bei einer begrenzten Zahl von älteren Patienten untersucht. Bei dieser Patientenpopulation ist keine spezielle Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Zu den Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 3. Zur Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor; daher wird die Anwendung des Arzneimittels bei diesen Patienten nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist Symkevi in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung für Symkevi notwendig.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion		
	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen oder weniger häufig. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, da derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die andere Arten der Anwendung unterstützen.

Sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen, wie z. B. zu einer Mahlzeit wie sie in Standardleitlinien zur Ernährung empfohlen wird (siehe Abschnitt 5.2).

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, ist während der Behandlung zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Symkevi darf CF-Patienten nicht verordnet werden, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, die nicht in Abschnitt 4.1 genannt ist.

Auswirkungen auf Leberfunktionstests

Erhöhte Transaminasenwerte sind bei CF-Patienten verbreitet und wurden auch bei manchen Patienten festgestellt, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, aber auch mit einer Ivacaftor-Monotherapie behandelt wurden. Daher werden bei allen Patienten Leberfunktionstests vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. Bei Patienten mit anamnestisch bekannten Transaminasenanstiegen sind häufigere Kontrollen der Leberfunktion in Erwägung zu ziehen. Bei einem erheblichen Anstieg der Transaminasenwerte (z. B. ALT oder AST >5 x Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST >3 x ULN und Bilirubin >2 x ULN) ist die Behandlung zu unterbrechen und die Laborwerte sind engmaschig zu kontrollieren, bis sich die auffälligen Werte wieder normalisiert haben. Nach der Normalisierung der Transaminasenanstiege sind Nutzen und Risiken der Wiederaufnahme der Behandlung gegeneinander abzuwägen (siehe Abschnitt 4.8).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann empfohlen, wenn zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten nach Organtransplantation

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei CF-Patienten nach Organtransplantation nicht untersucht. Die Anwendung bei Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, wird daher nicht empfohlen. Wechselwirkungen mit Ciclosporin oder Tacrolimus siehe Abschnitt 4.5.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Induktoren

Die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor wird durch die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren möglicherweise reduziert, was u. U. zu einem Wirksamkeitsverlust bei Symkevi und Ivacaftor führen kann. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A-Inhibitoren

Eine Anpassung der Symkevi- und Ivacaftor-Dosis ist erforderlich, wenn die Kombination gleichzeitig mit starken oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Abschnitt 4.5 und Tabelle 2 und 3 in Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Ivacaftor enthaltenden Behandlungsregimen über Fälle von nicht kongenitaler Linsentrübung ohne Auswirkungen auf das Sehvermögen berichtet. Obgleich in manchen Fällen andere Risikofaktoren (z. B. die Anwendung von Kortikosteroiden und eine Strahlenexposition) vorhanden waren, kann ein mögliches, auf die Behandlung zurückzuführendes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die eine Therapie mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beginnen, werden vor Therapiebeginn sowie zur Verlaufskontrolle Augenuntersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 5.3).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel mit Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tezacaftor und Ivacaftor

CYP3A-Induktoren

Tezacaftor und Ivacaftor sind Substrate von CYP3A (Ivacaftor ist ein sensitives Substrat von CYP3A). Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Induktoren kann unter Umständen zu einer reduzierten Bioverfügbarkeit und folglich zu einer verminderten Wirksamkeit von Symkevi und Ivacaftor führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ivacaftor und Rifampicin, einem starken CYP3A-Induktor, kam es zu einer deutlichen Abnahme der Bioverfügbarkeit von Ivacaftor [Fläche unter der Kurve (AUC)] um 89 %. Demnach ist auch zu erwarten, dass die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren deutlich herabgesetzt sein wird; die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren wird daher nicht empfohlen.

Beispiele für starke CYP3A-Induktoren sind Rifampicin, Rifabutin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol, einem starken CYP3A-Inhibitor, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (gemessen anhand der AUC) um das 4-Fache und erhöhte die AUC von Ivacaftor um das 15,6-Fache. Die Symkevi-Dosis sollte angepasst werden, wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2).

Beispiele für starke CYP3A-Inhibitoren sind Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin.

Physiologiebasierte pharmakokinetische Modelle deuteten darauf hin, dass die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol, einem mäßigen CYP3-Inhibitor, die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor (AUC) um das etwa 2-Fache erhöhen könnte. Die gleichzeitige Anwendung mit Fluconazol erhöhte die Ivacaftor-AUC um das 3-Fache. Die Dosis von Symkevi und Ivacaftor ist anzupassen, wenn die Kombination gleichzeitig mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren angewendet wird (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind Fluconazol, Erythromycin und Verapamil.

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltstoffe enthält, die mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind, kann die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und Tezacaftor erhöhen;

daher ist während der Behandlung auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit enthalten, zu verzichten (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungspotenzial von Tezacaftor/Ivacaftor mit Transportern

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tezacaftor ein Substrat für den Aufnahme-Transporter OATP1B1 (Organo-Anion-Transporter B1) und die Efflux-Transporter P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (*breast cancer resistance protein*, Brustkrebsresistenzprotein) ist. Tezacaftor ist kein Substrat von OATP1B3. Es ist aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Tezacaftor mit keiner erheblichen Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Tezacaftor durch gleichzeitig angewendete Inhibitoren von OATP1B1, P-gp oder BCRP zu rechnen. Die Bioverfügbarkeit von M2-TEZ (einem Tezacaftor-Metaboliten) kann jedoch durch P-gp-Inhibitoren erhöht werden. Bei der Anwendung von P-gp-Inhibitoren zusammen mit Symkevi ist daher Vorsicht geboten.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ivacaftor kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder P-gp ist. Ivacaftor und seine Metaboliten sind *in vitro*-Substrate von BCRP. Aufgrund der hohen intrinsischen Permeabilität und der geringen Wahrscheinlichkeit einer Ausscheidung von intaktem Ivacaftor ist nicht damit zu rechnen, dass die gleichzeitige Anwendung von BCRP-Inhibitoren die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor und M1-IVA verändert, während mögliche Veränderungen der Bioverfügbarkeit von M6-IVA voraussichtlich nicht klinisch relevant sind.

Ciprofloxacin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin hatte keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ivacaftor oder Tezacaftor. Eine Dosisanpassung von Symkevi bei gleichzeitiger Anwendung mit Ciprofloxacin ist daher nicht erforderlich.

Arzneimittel, die von Tezacaftor und Ivacaftor beeinflusst werden

CYP2C9-Substrate

Ivacaftor kann CYP2C9 hemmen; daher wird bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen. Andere Arzneimittel, bei denen es zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit kommen kann, sind Glimperid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

CYP3A, Digoxin und andere P-gp-Substrate

CYP3A-Substrate

Bei gleichzeitiger Anwendung von (oral angewendetem) Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Midazolam nicht. Eine Dosisanpassung von CYP3A-Substraten bei gleichzeitiger Anwendung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor ist nicht erforderlich.

Digoxin und andere P-gp-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung mit Digoxin, einem sensitiven P-gp-Substrat, erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um das 1,3-Fache, was mit einer schwachen Hemmung von P-gp durch Ivacaftor übereinstimmt. Die Anwendung von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor kann die systemische Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, die sensitive Substrate von P-gp sind, erhöhen, wodurch ihre therapeutische Wirkung sowie ihre Nebenwirkungen verstärkt oder länger anhaltend auftreten können. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Digoxin oder anderen Substraten von P-gp mit einer geringen therapeutischen Breite, wie z. B. Ciclosporin, Everolimus, Sirolimus und Tacrolimus, ist Vorsicht geboten und es muss eine angemessene Überwachung durchgeführt werden.

Hormonelle Kontrazeptiva

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde zusammen mit einem oralen Östrogen-Progesteron-Kontrazeptivum untersucht und hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit des oralen Kontrazeptivums. Es ist nicht zu erwarten, dass Symkevi und Ivacaftor die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva verändern.

OATP1B1-Substrate

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde zusammen mit Pitavastatin, einem OATP1B1-Substrat, untersucht und hatte keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Pitavastatin (1,24-fach erhöhte Bioverfügbarkeit, basierend auf der AUC). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Symkevi ist keine Dosisanpassung von OATP1B1-Substraten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine, oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Tezacaftor oder Ivacaftor bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen ist es vorzuziehen, eine Anwendung von Symkevi während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tezacaftor, Ivacaftor oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Tezacaftor und Ivacaftor in die Milch von laktierenden weiblichen Ratten ausgeschieden werden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Tezacaftor

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Tezacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. In Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag hatte Tezacaftor keinen Einfluss auf die Fertilität und Fortpflanzungsleistungsindizes von männlichen und weiblichen Ratten.

Ivacaftor

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Ivacaftor auf die Fertilität beim Menschen vor. Ivacaftor hatte eine Wirkung auf die Fertilität bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es liegen Berichte über Schwindelgefühl bei Patienten unter

der Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und unter Ivacaftor-Monotherapie vor (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Schwindelgefühl sind anzuweisen, so lange kein Fahrzeug zu führen bzw. keine Maschinen zu bedienen, bis die Symptome abklingen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Patienten ab 12 Jahren, die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor in den klinischen Phase-3-Studien erhielten, waren Kopfschmerz (14 % versus 11 % unter Placebo) und Nasopharyngitis (12 % versus 10 % unter Placebo).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und unter Ivacaftor-Monotherapie in klinischen Studien beobachtet wurden. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen		
Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis*	Sehr häufig
	Rhinitis	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen*, Schwindel*	Sehr häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenschmerzen, Beschwerden im Ohr, Tinnitus, Trommelfellhyperämie, Gleichgewichtsstörungen (vestibuläre Störungen)	Häufig
	Verstopfte Ohren	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen*, Rachenrötung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhoe	Sehr häufig
	Übelkeit*	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Transaminasenanstiege	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Sehr häufig
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Raumforderungen in der Brust	Häufig
	Entzündung der Brustdrüse, Gynäkomastie, Affektion der Brustwarzen, Brustwarzenschmerzen	Gelegentlich
Untersuchungen	Bakterien im Sputum	Sehr häufig

*Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit IVA/TEZ in Kombination mit Ivacaftor beobachtet wurden.

Die Sicherheitsdaten von 1042 Patienten ab 12 Jahren, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor im Rahmen einer Rollover-Studie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (Studie 3) für bis zu 96 Wochen zusätzlich behandelt wurden, stimmten mit den Sicherheitsdaten der placebokontrollierten Phase-3-Studien überein.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Transaminasenanstiege

Während der placebokontrollierten Phase-3-Studien (bis zu 24 Wochen) betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von > 8 , > 5 oder > 3 x ULN bei den mit Symkevi behandelten Patienten 0,2 %, 1,0 % bzw. 3,4 % und bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,4 %, 1,0 % bzw. 3,4 % und war damit zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Ein Patient (0,2 %) unter Therapie und zwei Patienten (0,4 %) unter Placebo brachen die Behandlung wegen erhöhter Transaminasenwerte dauerhaft ab. Bei keinem der mit Symkevi behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf > 3 x ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf > 2 x ULN.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurde bei 124 Patienten im Alter zwischen 6 bis unter 12 Jahren untersucht. Die Dosis von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg und die Dosis von Ivacaftor 150 mg wurden nicht in klinischen Prüfungen an Kindern im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg untersucht.

Das Sicherheitsprofil stimmt im Allgemeinen bei Kindern und Jugendlichen überein und deckt sich auch mit dem von erwachsenen Patienten..

Während der 24-wöchigen, offenen klinischen Studie der Phase 3 bei Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren (Studie 5, n=70) lag die Häufigkeit von maximalen Transaminasenwerten (ALT oder AST) > 8 , > 5 und > 3 x ULN bei 1,4 %, 4,3 % bzw. 10,0 %. Bei keinem der mit Symkevi behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg > 3 x ULN in Zusammenhang mit einer Erhöhung des Gesamtbilirubins > 2 x ULN oder zum Absetzen der Symkevi-Behandlung aufgrund von Transaminasenanstiegen. Ein Patient unterbrach die Behandlung aufgrund von Transaminasenanstiegen und nahm die Symkevi-Behandlung anschließend erfolgreich wieder auf (siehe Abschnitt 4.4 zur Behandlung erhöhter Transaminasen).

Andere besondere Patientengruppen

Das Sicherheitsprofil von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, einschließlich respiratorische Ereignisse (z. B. Brustbeschwerden, Dyspnoe und anormale Atmung) war im Allgemeinen in allen Subgruppen von Patienten ähnlich; dies gilt auch für die Auswertung nach Alter, Geschlecht und dem Baseline-FEV₁ in Prozent des Sollwerts (ppFEV₁).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz

EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel	Postfach 97 B-1000 Brussel Madou
--	--

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-Mail: crpv@chru-nancy.fr

oder

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tél.: (+352) 2478 5592
E-Mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link zum Formular: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es sind keine Risiken in Zusammenhang mit einer Überdosierung von Symkevi bekannt und bei einer Überdosierung steht kein spezifisches Antidot zur Verfügung. Die Behandlung einer Überdosierung besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich Überwachung der Vitalparameter und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für den Respirationstrakt, ATC-Code: R07AX31

Wirkmechanismus

Tezacaftor ist ein selektiver CFTR-Korrektor, der an die erste membrandurchspannende Domäne (MSD-1, *membrane spanning domain*) des CFTR-Proteins bindet. Tezacaftor verbessert die zelluläre Verarbeitung und den Transport von normalem CFTR-Protein sowie diversen mutierten *CFTR*-

Formen (einschließlich *F508del-CFTR*) und erhöht dadurch die Menge von CFTR-Protein an der Zelloberfläche, was zu einem verstärkten Chlorid-Transport *in vitro* führt.

Ivacaftor ist ein CFTR-Potentiator, der die CFTR-Kanal-Öffnungswahrscheinlichkeit (oder Gating-Aktivität) auf der Zelloberfläche erhöht und somit den Chloridionentransport verstärkt. Damit Ivacaftor seine Wirkung entfalten kann, muss auf der Zelloberfläche CFTR-Protein vorhanden sein. Ivacaftor kann die Funktion des von Tezacaftor an die Zelloberfläche beförderten CFTR-Proteins verbessern und somit zu einer weiteren Erhöhung des Chloridionentransports im Vergleich zu einem der beiden Wirkstoffe allein beitragen. Die Kombination wirkt gezielt auf das abnormale CFTR-Protein, indem sie die Menge von CFTR-Protein auf der Zelloberfläche erhöht, dessen Funktion verbessert und somit in humanen Bronchialepithelzellen (HBE) von CF-Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, die Höhe der Flüssigkeitsschicht auf der Oberfläche der Luftwege vergrößert und die Zilienschlagfrequenz *in vitro* erhöht. Die genauen Mechanismen, durch die Tezacaftor die zelluläre Verarbeitung und den Transport von *F508del*-CFTR verbessert und Ivacaftor die CFTR-Öffnungswahrscheinlichkeit erhöht, sind nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

In Studie 1 (Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind) betrug der Behandlungsunterschied zwischen Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und Placebo gegenüber Baseline bis Woche 24 in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration -10,1 mmol/l (95 % KI: -11,4; -8,8; nominal $p < 0,0001$ *).

In Studie 2 (Patienten, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind und eine zweite Mutation aufweisen, die mit einer CFTR-Restaktivität verbunden ist) betrug der Behandlungsunterschied zwischen Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und Placebo gegenüber Baseline bis Woche 8 in Bezug auf die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration -9,5 mmol/l (95 % KI: -11,7; -7,3; nominal $p < 0,0001$ *) und zwischen Ivacaftor und Placebo -4,5 mmol/l (95 % KI: -6,7; -2,3; nominal $p < 0,0001$ *).

In Studie 4 (Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die homozygot oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite Mutation mit CFTR-Restaktivität waren) betrug die mittlere absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration gegenüber dem Ausgangswert in Woche 8: -12,3 mmol/l (95 %-KI: -15,3, -9,3; nominal $p < 0,0001$). In -Subgruppenanalysen betrug die mittlere absolute Veränderung bei Patienten mit dem F/F-Genotyp -12,9 mmol/l (95 %-KI: -16,0, -9,9) und bei Patienten mit dem F/RF-Genotyp betrug die mittlere absolute Veränderung -10,9 mmol/l (95 %-KI: -20,8, -0,9).

*Nominaler p -Wert auf Basis des hierarchischen Testverfahrens.

EKG-Auswertung

Weder Tezacaftor noch Ivacaftor führen bei gesunden Probanden bei Anwendung von Dosen, die das 3-Fache der therapeutischen Dosis betragen, zu einer Verlängerung des QTcF-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor 150 mg Tabletten bei erwachsenen und jugendlichen CF-Patienten wurde in zwei doppelblinden, kontrollierten Phase-3-Studien (Studie 1 und Studie 2) und in einer offenen Verlängerungsstudie der Phase 3 (Studie 3) nachgewiesen.

Studie 1 war eine 24-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie. Insgesamt 504 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 26,3 Jahre), die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren, wurden auf die Behandlung randomisiert (im Verhältnis 1:1: 248 auf Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, 256 auf Placebo). Die Patienten hatten beim Screening ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts

(ppFEV₁) zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 60,0 % (Bereich: 27,8 % bis 96,2 %).

Studie 2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Crossover-Studie mit 2 Behandlungsperioden mit einer Dauer von je 8 Wochen und 3 Behandlungsregimen. Insgesamt 244 Patienten ab 12 Jahren (mittleres Alter 34,8 Jahre), die heterozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen waren und eine zweite Mutation aufwiesen, die mit einer CFTR-Restaktivität assoziiert war, wurden auf verschiedene Behandlungssequenzen randomisiert und erhielten die entsprechenden Behandlungen, die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, Ivacaftor-Monotherapie und Placebo einschlossen. Die Patienten hatten beim Screening ein ppFEV₁ zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV₁-Ausgangswert betrug 62,3 % (Bereich: 34,6 % bis 93,5 %).

Die Patienten in Studie 1 und 2 setzten ihre Standard-CF-Therapien (z. B. Bronchodilatoren, inhalierte Antibiotika, Dornase-alfa und hypertone Natriumchloridlösung) während der Studien fort und kamen für eine Verlängerung durch Teilnahme an einer 96-wöchigen offenen Verlängerungsstudie (Studie 3) in Frage. Die Patienten wiesen einen bestätigten Genotyp einer im Prüfplan festgelegten *CFTR*-Mutation auf und hatten eine bestätigte CF-Diagnose.

Patienten mit anamnestisch bekannter Kolonisation mit Mikroorganismen, die mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion assoziiert sind, wie z. B. *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia dolosa* oder *Mycobacterium abscessus*, oder die beim Screening zwei oder mehr abnormale Leberfunktionstests aufwiesen (ALT, AST, AP, GGT $\geq 3 \times$ ULN oder Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN oder AST oder ALT $\geq 5 \times$ ULN), waren von beiden Studien ausgeschlossen.

Studie 1

In Studie 1 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ (Tabelle 5). Der Behandlungsunterschied zwischen Symkevi (in Kombination mit Ivacaftor) und Placebo beim primären Endpunkt der mittleren absoluten Veränderung des ppFEV₁ von Baseline bis Woche 24 betrug 4,0 Prozentpunkte (95 % KI: 3,1; 4,8; $p < 0,0001$). Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Baseline-ppFEV₁, Kolonisation mit *Pseudomonas*, gleichzeitiger Anwendung von medikamentösen Standardbehandlungen bei CF und geographischer Region beobachtet. Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 1)			
Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi in Kombination mit Ivacaftor N=248
Primäre Wirksamkeitsanalyse			
ppFEV ₁ Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert (95 % KI)	256/256 -0,6 (-1,3; 0,0)	245/248 3,4 (2,7; 4,0)
	Durchschnittliche absolute Veränderung von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)**	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI) <i>p</i> -Wert	4,0 (3,1; 4,8) <i>p</i> < 0,0001*

Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 1)			
Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi in Kombination mit Ivacaftor N=248
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert (95 % KI)	256/256 -0,5 (-1,7; 0,6)	245/248 6,3 (5,1; 7,4)
	Relative Veränderung von Baseline bis einschließlich Woche 24 (%)**	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95% KI) <i>p</i> -Wert	6,8 (5,3; 8,3) <i>p</i> <0,0001*
Lungen- exazerbationen	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (n)/N Anzahl der Ereignisse (geschätzte Ereignisrate pro Jahr [†])	88/256 122 (0,99)	62/248 78 (0,64)
	Anzahl der Lungenexazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24	Rate Ratio (RR) (95% KI) <i>p</i> -Wert	0,65 (0,48; 0,88) <i>p</i> =0,0054*
BMI Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert (95 % KI)	245/256 0,12 (0,03; 0,22)	237/248 0,18 (0,08; 0,28)
	Absolute Veränderung von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)**	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95% KI) <i>p</i> -Wert	0,06 (-0,08; 0,19) <i>p</i> =0,4127 [#]
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 69,9 (16,6)	248/248 70,1 (16,8)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert (95 % KI)	256/256 -0,1 (-1,6; 1,4)	246/248 5,0 (3,5; 6,5)
	Absolute Veränderung von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Punkte)**	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI) <i>p</i> -Wert	5,1 (3,2; 7,0) Nominal <i>p</i> <0,0001 [±]

Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 1)			
Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi in Kombination mit Ivacaftor N=248
ppFEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts, SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; LS-Mittelwert: least squares mean; BMI: Körpermassenindex; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose. **“Mixed Model for Repeated Measures“ mit Behandlung, Besuch, Interaktion zwischen Behandlung und Besuch, Geschlecht, Altersgruppe (<18 Jahre, >= 18 Jahre) beim Screening, Wert bei Baseline und Interaktion zwischen Wert bei Baseline und Besuch als fixen Effekten. *Zeigt statistische Signifikanz an, die im hierarchischen Testverfahren bestätigt wurde. †Geschätzte Ereignisrate pro Jahr, berechnet anhand von 48 Wochen pro Jahr. #p-Wert nicht statistisch signifikant. ±Nominaler p-Wert auf Basis des hierarchischen Testverfahrens.			

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor war mit einer niedrigeren jährlichen Ereignisrate von schweren Lungenexazerbationen mit Bedarf für einen Krankenhausaufenthalt oder eine intravenöse Antibiotika-Therapie (0,29) assoziiert als Placebo (0,54). Das Rate Ratio gegenüber Placebo betrug 0,53 (95 % KI: 0,34; 0,82; nominal $p=0,0042$). Lungenexazerbationen, die eine intravenöse Antibiotikatherapie erforderten, traten in der Behandlungsgruppe seltener auf als in der Placebo-Gruppe (RR: 0,53 [95 % KI: 0,34; 0,82]; nominal $p=0,0042$). Lungenexazerbationen, die einen Krankenhausaufenthalt erforderten, waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR: 0,78 [95 % KI: 0,44; 1,36]; $p=0,3801$).

Der BMI nahm in beiden Behandlungsgruppen zu (Symkevi in Kombination mit Ivacaftor: 0,18 kg/m², Placebo: 0,12 kg/m²). Der Behandlungsunterschied von 0,06 kg/m² für die mittlere Veränderung des BMI von Baseline bis Woche 24 (95 % KI: -0,08; 0,19) war nicht statistisch signifikant ($p=0,4127$).

Beim Score der respiratorischen Domäne des Fragebogens CFQ-R (ein Maß für die respiratorischen Symptome, die für CF-Patienten relevant sind, wie z. B. Husten, Sputumbildung und Schwierigkeiten beim Atmen) betrug der prozentuale Anteil von Patienten mit einem Anstieg von mindestens 4 Punkten gegenüber Baseline (minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied) 51,1 % für Symkevi und 35,7 % für Placebo zu Woche 24.

Studie 2

Bei den 244 Patienten, die in Studie 2 aufgenommen wurden, waren die folgenden indizierten, mit einer CFTR-Restaktivität assoziierten Mutationen vertreten: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T*

In Studie 2 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ (Tabelle 6). Der Behandlungsunterschied zwischen den mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und den mit Placebo behandelten Patienten beim primären Endpunkt der mittleren absoluten Veränderung des ppFEV₁ von Baseline (Studienbeginn) bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 betrug 6,8 Prozentpunkte (95 % KI: 5,7; 7,8; $p<0,0001$). Der Behandlungsunterschied zwischen den mit Ivacaftor-Monotherapie und mit Placebo behandelten Patienten betrug 4,7 Prozentpunkte (95 % KI: 3,7; 5,8; $p<0,0001$) bzw. 2,1 Prozentpunkte (95 % KI: 1,2; 2,9) zwischen den mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und den mit Ivacaftor allein behandelten Patienten. Die mittlere Verbesserung des ppFEV₁ wurde bei der ersten Messung an Tag 15 beobachtet und hielt über den gesamten 8-wöchigen Behandlungszeitraum an. Die Verbesserungen des ppFEV₁ wurden unabhängig von Alter, Schweregrad der Erkrankung, Geschlecht, Mutationsklasse, Kolonisation mit *Pseudomonas*, gleichzeitiger Anwendung von medikamentösen CF-

Standardbehandlungen und geographischer Region beobachtet. Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 2)				
Analyse	Statistik	Placebo N=161	Ivacaftor N=156	Symkevi in Kombination mit Ivacaftor N=161
ppFEV ₁ Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	161/161 62,2 (14,3)	156/156 62,1 (14,6)	161/161 62,1 (14,7)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert (95 % KI)	160/161 -0,3 (-1,2; 0,6)	156/156 4,4 (3,5; 5,3)	159/161 6,5 (5,6; 7,3)
	Absolute Veränderung von Baseline bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 (Prozentpunkte)*	N. a.	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	<i>p</i> -Wert	N. a.	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	161/161 68,7 (18,3)	156/156 67,9 (16,9)	161/161 68,2 (17,5)
	n/N Veränderung innerhalb der Gruppe LS-Mittelwert 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)
	Absolute Veränderung von Baseline bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 (Prozentpunkte)*	N. a.	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	<i>p</i> -Wert	N. a.	<i>p</i> <0,0001*	<i>p</i> <0,0001*
	Behandlungsunterschied versus IVA LS-Mittelwert (95% KI)	N. a.	N. a.	2,1 (1,2; 2,9)
	Behandlungsunterschied versus IVA LS-Mittelwert (95 % KI)	N. a.	N. a.	1,4 (-1,0; 3,9)
<p>ppFEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde in Prozent des Sollwerts; SD: Standardabweichung; LS-Mittelwert: least squares mean; KI: Konfidenzintervall; N. a.: nicht anwendbar; IVA: Ivacaftor; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised, überarbeiteter Fragebogen zu zystischer Fibrose. ** Lineares Mixed Effects Model mit Behandlung, Zeitraum und Baseline-ppFEV₁ bei Studienbeginn als fixe Effekte und Studienteilnehmer als zufälliger Effekt. *Zeigt statistische Signifikanz an, die im hierarchischen Testverfahren bestätigt wurde.</p>				

Subgruppenanalyse von Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion (ppFEV₁ < 40)

Studie 1 und Studie 2 schlossen insgesamt 39 Patienten ein, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden und ein ppFEV₁ < 40 aufwiesen. In Studie 1 hatten 23 mit Symkevi behandelte Patienten und 24 mit Placebo behandelte Patienten ein ppFEV₁ < 40 bei Baseline. Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen den mit Symkevi und den mit Placebo behandelten

Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des ppFEV₁ bis einschließlich Woche 24 betrug in dieser Subgruppe 3,5 Prozentpunkte (95 % KI: 1,0; 6,1). In Studie 2 hatten 16 mit Symkevi behandelte Patienten bei Baseline ein ppFEV₁ < 40 sowie 13 mit Ivacaftor behandelte Patienten und 15 mit Placebo behandelte Patienten. Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen den mit Symkevi und den mit Placebo behandelten Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des ppFEV₁ bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 betrug 4,4 Prozentpunkte (95 % KI: 1,1; 7,8). Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen den mit Ivacaftor und den mit Placebo behandelten Patienten betrug 4,4 Prozentpunkte (95 % KI: 0,9; 7,9).

Studie 3

Studie 3 war eine unverblindete, multizentrische Rollover-Studie der Phase 3 von 96 Wochen Dauer zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor an Patienten von Studie 1 (n=462) und 2 (n=227). Die Wirksamkeit war eine sekundäre Zielsetzung der Studie 3 und bei den Wirksamkeitsendpunkten wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Patienten, die in Studie 1 und in Studie 2 Placebo erhalten hatten, zeigten Verbesserungen des ppFEV₁, wenn sie in Studie 3 mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden [Studie 1: Veränderung innerhalb der Gruppe = 2,1 (95 % KI: 0,8; 3,3) Prozentpunkte; Studie 2: Veränderung innerhalb der Gruppe = 4,1 (95 % KI: 2,2; 6,0) Prozentpunkte]. Patienten, die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor in den Hauptstudien erhielten und die Behandlung fortsetzten, zeigten eine leichte Abschwächung des ppFEV₁ in der Verlängerungsstudie. Allerdings blieb die Veränderung der Behandlungswirkung über insgesamt 120 Wochen (Studie 1) bzw. über 104 Wochen (Studie 2) weiterhin positiv.

Ähnliche Trends wurden für den Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R, die pulmonale Exazerbationsrate und den BMI beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab 12 Jahren

Jugendliche wurden zusammen mit Erwachsenen in die klinischen Prüfungen eingeschlossen.

Jugendliche CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren

In Studie 1 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des ppFEV₁ gegenüber Baseline 3,5 (0,6) Prozentpunkte in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und -0,4 (0,6) Prozentpunkte in der Placebo-Gruppe. Patienten, die in Studie 1 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten und diese Behandlung fortsetzten, zeigten über 96 Wochen in Studie 3 hinweg anhaltende Besserungen des ppFEV₁ [Veränderung innerhalb der Gruppe = 1,5 (1,6) Prozentpunkte]. Patienten, die zuvor das Placebo erhalten hatten und in Studie 3 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 0,9 (1,7) Prozentpunkten.

In Studie 1 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des z-Werts des BMI gegenüber Baseline -0,01 (0,05) kg/m² in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und 0,00 (0,05) kg/m² in der Placebo-Gruppe. In Studie 3 blieb die Veränderung des z-Werts des BMI in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhalten und die zuvor mit Placebo behandelten Patienten zeigten einen Anstieg von 0,12 (0,07) kg/m².

Jugendliche CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation und eine zweite Mutation waren, die mit einer CFTR-Restaktivität einhergeht

In Studie 2 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des ppFEV₁ gegenüber Baseline 11,7 (1,2) Prozentpunkte in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, 7,6 (1,2) Prozentpunkte in der Ivacaftor-Gruppe und -0,4 (1,2) Prozentpunkte in der Placebo-Gruppe. Patienten,

die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor in Studie 2 erhielten und diese Behandlung fortsetzten, zeigten über 96 Wochen hinweg in Studie 3 anhaltende Besserungen des ppFEV₁ [Veränderung innerhalb der Gruppe = 16,9 (4,0) Prozentpunkte]. Patienten, die zuvor mit Ivacaftor oder Placebo behandelt wurden und in Studie 3 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 4,1 (4,5) Prozentpunkten bzw. 6,0 (3,5) Prozentpunkten.

In Studie 2 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des z-Werts des BMI gegenüber Baseline 0,24 (0,07) kg/m² in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, 0,20 (0,07) kg/m² in der Behandlungsgruppe mit Ivacaftor und 0,04 (0,07) kg/m² in der Placebo-Gruppe. In Studie 3 blieb die Veränderung des z-Werts des BMI in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhalten (0,29 (0,22) kg/m², in der Ivacaftor-Gruppe 0,23 (0,27) kg/m² und in der Placebo-Gruppe 0,23 (0,19) kg/m²).

Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren

Study 4

Studie 4 war eine 8-wöchige, doppelblinde, klinische Prüfung der Phase 3 an 67 Patienten im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (mittleres Alter 8,6 Jahre), die im Verhältnis 4:1 entweder auf Symkevi oder eine Verblindungsgruppe randomisiert wurden. Die Symkevi-Gruppe umfasste Patienten, die homozygot für die *F508del*-Mutation (F/F) (n=42) waren oder heterozygot für die *F508del*-Mutation und eine zweite Mutation, die mit einer CFTR-Restaktivität verbunden war (F/RF) (n=12). Die Verblindungsgruppen waren Placebo beim homozygoten F/F-Genotyp (n=10) oder Ivacaftor beim heterozygoten F/RF-Genotyp (n=3). 54 Patienten erhielten entweder Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg und Ivacaftor 75 mg (Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg zu Studienbeginn) oder Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg und Ivacaftor 150 mg (Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg zu Studienbeginn), im Abstand von 12 Stunden. Die mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten hatten beim Screening ein ppFEV₁ ≥ 70 % [mittlerer ppFEV₁-Ausgangswert 86,5 % (Bereich: 57,9; 124,1 %)], einen LCI_{2.5}-Ausgangswert von 9,56 (Bereich: 6.95, 15.52) und ein Körpergewicht ≥ 15 kg. Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion waren von der Studie ausgeschlossen. Eine eingeschränkte Leberfunktion war definiert als das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Werte: AST, ALT, GGT, ALP ≥ 3 x ULN ; Gesamtbilirubin ≥ 2 x ULN oder ALT oder AST ≥ 5 x ULN. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war definiert als GFR ≤ 45 ml/min/1,73 m², berechnet anhand der Counahan-Barratt-Formel.

In Studie 4 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Abnahme des LCI_{2.5}-Ausgangswerts innerhalb der Gruppe bis einschließlich Woche 8. Die Abnahme des LCI_{2.5}-Werts wurde in Woche 2 beobachtet und hielt bis einschließlich Woche 8 an. Siehe Tabelle 7 für eine Zusammenfassung der primären und sekundären Endpunkte. Wachstumsparameter, die exploratorische Endpunkte waren, blieben über 8 Wochen Behandlung mit Symkevi stabil.

Tabelle 7: Wirkung von Symkevi auf Wirksamkeitsparameter (Studie 4)		
Parameter	Mittlerer (SD) Ausgangswert N=54	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 8* Mittelwert (95 %-KI) N=54
Primärer Endpunkt		
LCI _{2.5}	9,56 (2,06)	-0,51 (-0,74; -0,29) <i>p</i> < 0,0001

Tabelle 7: Wirkung von Symkevi auf Wirksamkeitsparameter (Studie 4)		
Parameter	Mittlerer (SD) Ausgangswert N=54	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 8* Mittelwert (95 %-KI) N=54
Sekundäre und andere wichtige Endpunkte		
CFQ-R-Scores der respiratorischen Domäne (Punkte)	84,6 (11,4)	2,3 (-0,1; 4,6)
ppFEV ₁	86,5 (12,9)	2,8 (1,0; 4,6)
SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde		
* Veränderung innerhalb der Gruppe		

In Subgruppenanalysen bei Patienten mit dem F/F- und F/RF-Genotyp betrug die mittlere absolute Veränderung des LCI_{2,5}-Werts innerhalb der Gruppe -0,39 (95 %-KI: -0,67; -0,10) bzw. -0,92 (95 %-KI: -1,65; -0,20). Die mittlere Veränderung der Scores für die respiratorische Domäne des Fragebogens CFQ-R innerhalb der Gruppe betrug bei den Patienten mit dem F/F-Genotyp 1,4 Punkte (95 %-KI: -1,9; 4,7) und bei den Patienten mit dem F/RF-Genotyp 5,6 Punkte (95 %-KI: -2,8; 13,9).

Die Dosis von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg und Ivacaftor 150 mg wurde in klinischen Prüfungen bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg nicht untersucht.

Kinder unter 6 Jahren

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei zystischer Fibrose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tezacaftor und Ivacaftor ist bei gesunden erwachsenen Probanden und CF-Patienten vergleichbar. Nach einmal täglicher Anwendung von Tezacaftor und zweimal täglicher Anwendung von Ivacaftor bei Patienten mit CF erreichen die Plasmakonzentrationen von Tezacaftor innerhalb von 8 Tagen und die von Ivacaftor innerhalb von 3 bis 5 Tagen nach Behandlungsbeginn einen Steady-State. Im Steady-State liegt der Kumulationsquotient von Tezacaftor bei etwa 2,3 und der von Ivacaftor bei 3,0. Die Tezacaftor-Exposition (nach Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Ivacaftor) steigt mit zunehmenden Dosen von 10 mg bis 300 mg einmal täglich in etwa dosisproportionaler Weise an. Die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter für Tezacaftor und Ivacaftor im Steady-State sind in Tabelle 8 gezeigt.

Tabelle 8: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von Tezacaftor und Ivacaftor im Steady-State bei Patienten mit CF				
	Arzneimittel	C_{max} (µg/ml)	t_½ (h)	AUC_{0-24h} oder AUC_{0-12h} (µg·h/ml)*
Tezacaftor 100 mg einmal täglich/Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden	Tezacaftor	6,52 (1,83)	156 (52,7)	82,7 (23,3)
	Ivacaftor	1,28 (0,440)	9,3 (1,7)	10,9 (3,89)
*AUC _{0-24h} für Tezacaftor und AUC _{0-12h} für Ivacaftor				

Resorption

Nach Gabe einer Einzeldosis an gesunde Probanden nach Nahrungsaufnahme erreichte die Resorption von Tezacaftor nach einem medianen Zeitraum von etwa 4 Stunden (Bereich 2 bis 6 Stunden) ihre Höchstkonzentration (t_{max}). Die mediane t_{max} von Ivacaftor nach Nahrungsaufnahme beträgt etwa 6 Stunden (Bereich 3 bis 10 Stunden). Die AUC von Tezacaftor veränderte sich nach dem Verzehr

einer fetthaltigen Mahlzeit im Vergleich zum Nüchternzustand nicht. Die AUC von Ivacaftor bei Anwendung in Kombination mit Tezacaftor erhöhte sich um ungefähr das 3-Fache, wenn Ivacaftor zu einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wurde. Deshalb hat die Einnahme von Symkevi und Ivacaftor zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit zu erfolgen.

Verteilung

Tezacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an Albumin. Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an alpha 1-saures Glycoprotein und Albumin. Nach oraler Gabe von 100 mg Tezacaftor einmal täglich in Kombination mit 150 mg Ivacaftor alle 12 Stunden an CF-Patienten nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) für das scheinbare Verteilungsvolumen von Tezacaftor 271 (157) l und von Ivacaftor 206 (82,9) l. Weder Tezacaftor noch Ivacaftor gehen bevorzugt in menschliche Erythrozyten über.

Biotransformation

Tezacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* erhobenen Daten zufolge wird Tezacaftor primär durch CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg 14 C-Tezacaftor an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von Tezacaftor auf und trugen zu 15 %, 31 % bzw. 33 % der Gesamtradioaktivität bei. Unter Steady-State-Bedingungen ist die Exposition gegenüber jedem dieser Metaboliten, M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ, um etwa das 1,5-Fache höher als gegenüber Tezacaftor. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie Tezacaftor und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als Tezacaftor oder M1-TEZ, und M5-TEZ gilt nicht als pharmakologisch aktiv. Ein weiterer im Blut auftretender Metabolit von untergeordneter Bedeutung, M3-TEZ, wird durch direkte Glucuronidation von Tezacaftor gebildet.

Ivacaftor wird beim Menschen ebenfalls umfangreich metabolisiert. *In vitro* und *in vivo* erhobenen Daten zufolge wird Ivacaftor primär durch CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. M1-IVA und M6-IVA sind beim Menschen die beiden Hauptmetaboliten von Ivacaftor. M1-IVA besitzt ungefähr ein Sechstel der Wirkstärke von Ivacaftor und gilt als pharmakologisch aktiv. M6-IVA gilt nicht als pharmakologisch aktiv.

Die Wirkung des heterozygoten CYP3A4*22-Genotyps auf die Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Tezacaftor und Ivacaftor wird nicht für erforderlich gehalten. Für Patienten mit dem homozygoten CYP3A4*22-Genotyp liegen keine Daten vor.

Elimination

Nach oraler Gabe von 100 mg Tezacaftor einmal täglich in Kombination mit Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden an CF-Patienten nach Nahrungsaufnahme betrug der Mittelwert (\pm SD) der scheinbaren Clearance-Werte von Tezacaftor 1,31 (0,41) l/h und der von Ivacaftor 15,7 (6,38) l/h. Nach Gabe von Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Steady-State an CF-Patienten betrug die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von Tezacaftor ungefähr 156 (52,7) Stunden und die von Ivacaftor ungefähr 9,3 (1,7) Stunden. Die Mittelwerte (SD) der Eliminationshalbwertszeiten von M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ waren ähnlich wie die der Muttersubstanz. Die Mittelwerte (SD) der Eliminationshalbwertszeiten von M1-IVA und M6-IVA betrugen 11,3 (2,12) h bzw. 14,4 (6,14) h.

Nach oraler Gabe von 14 C-Tezacaftor wurde der größte Teil der Dosis (72 %) in den Fäzes (unverändert oder als M2-TEZ-Metabolit) ausgeschieden und ca. 14 % wurden im Urin wiedergefunden (überwiegend als M2-TEZ-Metabolit); daraus ergab sich eine mittlere Gesamtwiederfindung von 86 % bis zu 21 Tage nach Gabe der Dosis. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wurde als unverändertes Tezacaftor im Urin ausgeschieden; dies zeigt, dass die renale Ausscheidung nicht der Haupteliminationsweg von Tezacaftor beim Menschen ist.

Nach oraler Gabe von Ivacaftor allein wurde der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes eliminiert. Ivacaftor wurde in vernachlässigbarem Umfang als unveränderte Muttersubstanz mit dem Urin ausgeschieden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach wiederholter Gabe von Tezacaftor und Ivacaftor über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) eine Zunahme der AUC von Tezacaftor um ca. 36 % und eine Zunahme der C_{max} um 10 % sowie eine Zunahme der AUC von Ivacaftor um 50 % im Vergleich zu gesunden Probanden mit merkmalsgleichen demographischen Daten. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wird für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion ein modifiziertes Symkevi-Behandlungsschema empfohlen (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Die Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik von Tezacaftor und Ivacaftor wurden nicht untersucht. Die Höhe der Expositionszunahme bei diesen Patienten ist nicht bekannt, aber es wird mit einer höheren Zunahme gerechnet als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Die Anwendung von Symkevi bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird deshalb nur dann empfohlen, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung für notwendig erachtet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tezacaftor allein oder in Kombination mit Ivacaftor wurde bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Tezacaftor allein wurde eine minimale Elimination von Tezacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin festgestellt (lediglich 13,7 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden, davon 0,79 % als unveränderte Muttersubstanz).

In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Ivacaftor allein wurde eine minimale Elimination von Ivacaftor und seinen Metaboliten mit dem Urin festgestellt (lediglich 6,6 % der Gesamtradioaktivität wurden im Urin wiedergefunden).

In einer populationspharmakokinetischen Analyse zeigten Daten von 147 Patienten, die in klinischen Studien der Phase 2/3 mit Tezacaftor oder Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate 60 bis ≤ 89 ml/min/1,73 m², geschätzt anhand MDRD-Methode (Modification of Diet in Renal Disease Study)) keinen bedeutsamen Einfluss auf die Clearance von Tezacaftor hatte. Daher werden für Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassungen empfohlen. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Symkevi in Kombination mit Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden.

Geschlecht

Die pharmakokinetischen Parameter von Tezacaftor und Ivacaftor sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten lassen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von Tezacaftor bei weißhäutigen (n=652) und nicht weißhäutigen (n=8) Patienten schließen. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten

Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor bei weißhäutigen (n=379) und nicht weißhäutigen (n=29) Patienten.

Ältere Patienten

In die klinischen Studien mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wurden keine Patienten über 75 Jahre eingeschlossen. Die pharmakokinetischen Parameter von Tezacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei älteren Patienten (65 bis 72 Jahre) sind mit denen jüngerer Erwachsener vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von Tezacaftor und Ivacaftor sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Pharmakokinetik von Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren wurde bisher noch nicht untersucht.

Altersgruppe	Dosis	Tezacaftor Mittelwert (SD) AUC_{0-24h} (µg·h/ml)	Ivacaftor Mittelwert (SD) AUC_{0-12h} (µg·h/ml)	M1-TEZ Mittelwert (SD) AUC_{0-24h} (µg·h/ml)
6 bis < 12 < 30 kg	TEZ 50 mg täglich/ IVA 75 mg alle 12 Std.	58,9 (17,5)	7,1 (1,95)	126 (30,0)
6 bis < 12 ≥ 30 kg*	TEZ 100 mg täglich/ IVA 150 mg alle 12 Std.	107 (30,1)	11,8 (3,89)	193 (45,8)
Jugendliche	TEZ 100 mg täglich/ IVA 150 mg alle 12 Std.	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)	146 (35,7)
Erwachsene	TEZ 100 mg täglich/ IVA 150 mg alle 12 Std.	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)	126 (34,9)

* Die Expositionen im Gewichtsbereich ≥ 30 kg bis < 40 kg sind Vorhersagen, die aus dem populationspharmakokinetischen Modell abgeleitet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tezacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei trächtigen Ratten wurde eine Plazentagängigkeit von Tezacaftor beobachtet.

Ivacaftor

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ivacaftor war mit leichten Abnahmen der Samenblasengewichte, einer Abnahme des Gesamtfertilitätsindex und der Anzahl der Trächtigkeiten bei weiblichen Tieren, die mit behandelten Männchen gepaart wurden, sowie mit deutlichen Abnahmen der Anzahl der Corpora lutea und der Implantationsstellen mit anschließendem Rückgang der durchschnittlichen Wurfgröße und der durchschnittlichen Zahl der lebensfähigen Embryonen pro Wurf bei behandelten Weibchen verbunden. Der NOAEL (*no observed adverse effect level*) für die Fertilitätsergebnisse liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 5-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Erwachsenen nach Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor in der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD, *maximum recommended human dose*).

In der prä- und postnatalen Studie reduzierte Ivacaftor die Überlebens- und Laktationsindizes und führte zu einer Abnahme der Körpergewichte der Nachkommen. Der NOAEL für Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungtiere liegt bei einer Expositionshöhe von etwa dem 4-Fachen der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten nach Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor bei Erwachsenen in der MRHD. Bei trächtigen Ratten und Kaninchen wurde eine Plazentagängigkeit von Ivacaftor beobachtet.

Bei juvenilen Ratten, die vom 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt Expositionen von Ivacaftor ausgesetzt waren, die dem 0,25-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor entsprachen, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit Ivacaftor behandelt wurden, bei Jungtieren von Ratten, die durch Milchaufnahme bis zum 20. Tag nach der Geburt einer Ivacaftor Exposition unterlagen, bei 7 Wochen alten Ratten und auch bei 3,5 bis 5 Monate alten Hundewelpen, die mit Ivacaftor behandelt wurden, nicht beobachtet. Die mögliche Bedeutung dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt.

Tezacaftor/Ivacaftor

Kombinationsstudien zur Toxizität nach wiederholter Gabe an Ratten und Hunden, die eine gleichzeitige Anwendung von Tezacaftor und Ivacaftor beinhalteten, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine unerwarteten Toxizitäten oder Interaktionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat
Natriumdodecylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (E464)
Mikrokristalline Cellulose (E460(i))
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (Ph.Eur) [pflanzlich] (E470b)

Filmüberzug (Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur) (E463)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)

Filmüberzug (Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten)

Hypromellose 2910 (E464)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur) (E463)
Titandioxid (E171)
Talkum (E553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten

4 Jahre

Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung, bestehend aus PCTFE (Poly(chlortrifluorethylen)/PVC (Polyvinylchlorid) mit papierbeschichteter Aluminiumfolienabdeckung.

Packungsgröße: 28 Tabletten (4 Blisterkarten zu jeweils 7 Tabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

11.2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.