

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
Weiße kapselförmige Tablette, auf der einen Seite mit der Prägung „V50“ und auf der anderen Seite ohne Prägung (Größe 12,70 mm × 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 × 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.

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 ver-

gangen 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).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi wurden bei einer be-

grenzten 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** auf S. 2). 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 1: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 6 Jahren

Alter/Körpergewicht	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

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

Alter/Körpergewicht	Mäßige CYP3A-Inhibitoren	Starke CYP3A-Inhibitoren
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: – eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg einmal täglich am ersten Tag – eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletten-einnahme 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.
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 Tabletten-einnahme 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 Tabletten-einnahme 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.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für die Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Alter/Körpergewicht	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 die Wirkstoffe 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.

Transaminasenanstiege und Leberschädigung

Bei CF-Patienten mit Leberzirrhose und portaler Hypertonie wurde über eine Dekompensation der Leberfunktion einschließlich

Leberversagen mit daraus resultierender Lebertransplantation und Tod während der Behandlung mit anderen *CFTR*-Modulatoren berichtet. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor muss bei Patienten mit bereits vorliegenden Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium mit Vorsicht erfolgen und nur, wenn erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken überwiegt. Diese Patienten müssen nach Beginn der Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

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 drei 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 × Obergrenze des Normalbereichs (ULN, *upper limit of normal*) oder ALT oder AST > 3 × ULN und Bilirubin > 2 × 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).

Depressionen

Bei Patienten, die mit IVA/TEZ behandelt wurden, liegen Berichte über Depressionen (einschließlich Suizidgedanken und Suizidversuch) vor, die in der Regel innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn und bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen in der Vorgeschichte auftraten. In einigen Fällen wurde über eine Verbesserung der Symptome nach Dosisreduktion oder nach dem Absetzen der Behandlung berichtet. Patienten (und Betreuer) sind darauf hinzuweisen, dass sie auf depressive Verstimmungen, Suizidgedanken oder ungewöhnliche Verhaltensänderungen achten und bei Auftreten solcher Symptome sofort einen Arzt aufsuchen müssen.

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** 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 Linsenetrübung 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 2** (siehe S. 2) 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 2** (siehe S. 2) in Abschnitt 4.2).

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

Der gleichzeitige Verzehr von Grapefruitsaft, der einen oder mehrere Inhaltsstoffe 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-Glykoprotein (P-gp) und *Breast Cancer Resistance*

Protein (BCRP) 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 werdenCYP2C9-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 Glimepirid und Glipizid; bei der Anwendung dieser Arzneimittel ist daher Vorsicht geboten.

CYP3A, Digoxin und andere P-gp-SubstrateCYP3A-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 StillzeitSchwangerschaft

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

Einige Daten zeigen, dass Tezacaftor und Ivacaftor in die Muttermilch übergehen. 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.

FertilitätTezacaftor

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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10000, < 1/1000), sehr selten (< 1/10000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Sicherheitsdaten von 1042 Erwachsenen und 130 Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor im Rahmen von zwei Rollover-Studien zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (Studie 661-110 bzw. Studie 661-116 Teil A) 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 an Erwachsenen (bis zu 24 Wochen) betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenergebnisse (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 Transaminasenergebnisse 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 Studien 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 661-113 Teil B, n = 70) lag die Häufigkeit von maximalen Transaminasenergebnissen (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:

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

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 do-*

Tabelle 4: Nebenwirkungen		
Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis*	Sehr häufig
	Rhinitis	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Depressionen	Nicht bekannt
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 Unterhautgewebes	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.

main) 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 *F508del*-CFTR erhöht, sind nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Wirkungen auf die Schweißchloridkonzentration

In Studie 661-106 (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 661-108 (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 661-115 (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.

In Studie 661-116 Teil A wurden Patienten (ab 6 Jahren) von Studie 661-113 Teil B und von Studie 661-115 übernommen. Die in Studie 661-113 Teil B und in Studie 661-115 beobachteten Veränderungen der Schweißchloridkonzentration über die 96-wöchige Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor blieben erhalten. In Woche 96 betrug der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Vorgängerstudie für die Schweißchloridkonzentration bei den Patienten in Studie 661-113 Teil B $-16,2$ mmol/l (95 %-KI: $-21,9$; $-10,5$) und für die Patienten in Studie 661-115 $-13,8$ mmol/l (95 %-KI: $-17,7$; $-9,9$).

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 QTc-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 661-106 und Studie 661-108) und in einer offenen Verlängerungsstudie der Phase 3 (Studie 661-110) nachgewiesen.

Studie 661-106 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 661-108 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 661-106 und 661-108 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 661-110) 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 Leberfunktions-tests 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 661-106

In Studie 661-106 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ (siehe **Tabelle 5** auf S. 6). 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 CF-Standardbehandlungen und geographischer Region beobachtet. Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist **Tabelle 5** (siehe S. 6) zu entnehmen.

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.

Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 661-106)

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)
Durchschnittliche absolute Veränderung von Baseline bis ein- schließlich Woche 24 (Prozentpunkte)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI)	4,0 (3,1; 4,8)	
	p-Wert	p < 0,0001*	
Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen			
ppFEV ₁ Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 60,4 (15,7)	247/248 59,6 (14,7)
Relative Veränderung von Baseline bis ein- schließlich Woche 24 (%)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI)	6,8 (5,3; 8,3)	
	p-Wert	p < 0,0001*	
Lungenexazerbationen	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 Lungen- exazerbationen von Baseline bis ein- schließlich Woche 24	Rate Ratio (RR) (95 % KI) p-Wert	0,65 (0,48; 0,88) p = 0,0054*	
BMI Wert bei Baseline	n/N Mittelwert (SD)	256/256 21,12 (2,88)	248/248 20,96 (2,95)
Absolute Veränderung von Baseline bis Woche 24 (kg/m ²)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI)	0,06 (-0,08; 0,19)	
	p-Wert	p = 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)
Absolute Veränderung von Baseline bis ein- schließlich Woche 24 (Punkte)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI)	5,1 (3,2; 7,0)	
	p-Wert	Nominal p < 0,0001±	

Studie 661-108

Bei den 244 Patienten, die in Studie 661-108 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 661-108 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV₁ (siehe **Tabelle 6** auf S. 7). 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 CF-Standardbehandlungen und geographischer Region beobachtet. Eine Zusammenfassung der primären und wichtigsten sekundären Endpunkte ist **Tabelle 6** (siehe S. 7) zu entnehmen.

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

Studie 661-106 und Studie 661-108 schlossen insgesamt 39 Patienten ein, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden und ein ppFEV₁ < 40 aufwiesen. In Studie 661-106 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 661-108 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).

Tabelle 6: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 661-108)

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)**	Behandlungsunter- schied versus Placebo LS-Mittelwert (95 % KI)	N. a.	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	p-Wert	N. a.	p < 0,0001*	p < 0,0001*
Score der respira- torischen 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)**	Behandlungsunter- schied versus Placebo LS-Mittelwert (95 % KI)	N. a.	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	p-Wert	N. a.	p < 0,0001*	p < 0,0001*
	Behandlungsunter- schied versus IVA LS-Mittelwert (95 % KI)	N. a.	N. a.	1,4 (-1,0; 3,9)
	p-Wert	N. a.	N. a.	

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.

Studie 661-110

Studie 661-110 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 661-106 (n = 462) und 661-108 (n = 227). Die Wirksamkeit war eine sekundäre Zielsetzung der Studie 661-110 und bei den Wirksamkeitsendpunkten wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Patienten, die in Studie 661-106 und in Studie 661-108 Placebo erhalten hatten, zeigten Verbesserungen des ppFEV₁, wenn sie in Studie 661-110 mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden [Studie 661-106: Veränderung innerhalb der Gruppe = 2,1 (95 % KI: 0,8; 3,3) Prozentpunkte; Studie 661-108: 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 Behand-

lungswirkung über insgesamt 120 Wochen (Studie 661-106) bzw. über 104 Wochen (Studie 661-108) 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 Studien eingeschlossen.

Jugendliche CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren (Studie 661-106)

In Studie 661-106 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 661-106 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten und diese Behandlung fortsetzten, zeigten über 96 Wochen in Studie 661-110 hinweg anhaltende Besserungen des ppFEV₁ [Veränderung innerhalb

der Gruppe = 1,5 (1,6) Prozentpunkte]. Patienten, die zuvor das Placebo erhalten hatten und in Studie 661-110 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 0,9 (1,7) Prozentpunkten.

In Studie 661-106 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 661-110 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 (Studie 661-108)

In Studie 661-108 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 661-108 erhielten und diese Behandlung fortsetzten, zeigten über 96 Wochen hinweg in Studie 661-110 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 661-110 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 4,1 (4,5) Prozentpunkten bzw. 6,0 (3,5) Prozentpunkten.

In Studie 661-108 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 661-110 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

Studie 661-115

Studie 661-115 war eine 8-wöchige, doppelblinde, Phase-3-Studie 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 $ppFEV_1 \geq 70\%$ [mittlerer $ppFEV_1$ -Ausgangswert 86,5 % (Bereich: 57,9; 124,1 %)], einen $LCl_{2,5}$ -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 $\geq 3 \times$ ULN; Gesamtbilirubin $\geq 2 \times$ ULN oder ALT oder AST $\geq 5 \times$ ULN. Eine eingeschränkte Nierenfunktion war definiert als $GFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², berechnet anhand der Counahan-Barratt-Formel.

In Studie 661-115 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Abnahme des $LCl_{2,5}$ -Ausgangswerts innerhalb der Gruppe bis einschließlich Woche 8. Die Abnahme des $LCl_{2,5}$ -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.

In Subgruppenanalysen bei Patienten mit dem F/F- und F/RF-Genotyp betrug die mittlere absolute Veränderung des $LCl_{2,5}$ -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 Studien bei Kindern im Alter von 6 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg nicht untersucht.

Studie 661-116 Teil A

Studie 661-116 Teil A war eine 96-wöchige offene, multizentrische Rollover-Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit einer Langzeitbehandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren. Die Patienten in Studie 661-116 Teil A wurden von den Studien 661-113 Teil B (n = 64) und 661-115 (n = 66) übernommen. Studie 661-113 war eine offene Studie der Phase 3 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 Jahren bis unter 12 Jahren. Die geschätzten LS-Mittelwerte der von Studie 661-115 übernommenen Patienten basierten auf den Werten von Patienten, die in der Vorgängerstudie in den Behandlungsarm mit Tezacaftor/Ivacaftor randomisiert wurden (n = 53). Die Wirksamkeit war eine sekundäre Zielsetzung für Teil A der Studie.

Die in den Vorgängerstudien beobachteten Veränderungen blieben über den 96-wöchigen Behandlungszeitraum mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhalten:

In Woche 96 betrug der LS-Mittelwert für die absolute Veränderung des Hauptstudien-Ausgangswerts für $LCl_{2,5}$ bei den Patienten in Studie 661-115 $-0,95$ (95 %-KI: $-1,38$; $-0,52$).

Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der Vorgängerstudie für CFQ-R respiratorische Domäne betrug bei den Patienten aus Studie 661-113 Teil B 6,0 Punkte (95 %-KI: 1,1; 10,8) und bei den Patienten aus Studie 661-115 6,4 Punkte (95 %-KI: 3,5; 9,3). Der LS-Mittelwert der absoluten Veränderung des BMI z-Scores gegenüber dem Ausgangswert der Vorgängerstudie bei den Patienten aus Studie 661-113 Teil B betrug $-0,07$ (SD: 0,61) und bei den Patienten aus Studie 661-115 0,05 (SD: 0,52).

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.

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.

Tabelle 7: Wirkung von Symkevi auf Wirksamkeitsparameter (Studie 661-115)

Parameter	Mittlerer (SD) Ausgangswert N = 54	Absolute Veränderung bis einschließlich Woche 8* Mittelwert (95 %-KI) N = 54
Primärer Endpunkt		
$LCl_{2,5}$	9,56 (2,06)	$-0,51$ ($-0,74$; $-0,29$) $p < 0,0001$
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

Tabelle 8: Mittlere (SD) pharmakokinetische Parameter von Tezacaftor und Ivacaftor im Steady-State bei Patienten mit CF

	Wirkstoff	C_{max} (μ g/ml)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} oder AUC_{0-12h} (μ g·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

Biotransformation

Tezacafator wird beim Menschen umfangreich metabolisiert. *In vitro* erhobenen Daten zufolge wird Tezacafator primär durch CYP3A4 und CYP3A5 metabolisiert. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 100 mg ¹⁴C-Tezacafator an gesunde männliche Probanden traten M1-TEZ, M2-TEZ und M5-TEZ als die drei im menschlichen Blut vorkommenden Hauptmetaboliten von Tezacafator 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 Tezacafator. M1-TEZ hat eine ähnliche Wirkstärke wie Tezacafator und gilt als pharmakologisch aktiv. M2-TEZ ist wesentlich weniger pharmakologisch aktiv als Tezacafator 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 Tezacafator 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 Tezacafator und Ivacaftor entspricht der Wirkung der gleichzeitigen Anwendung eines schwachen CYP3A4-Inhibitors, welche klinisch nicht relevant ist. Eine Dosisanpassung von Tezacafator 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 Tezacafator 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 Tezacafator 1,31 (0,41) l/h und der von Ivacaftor 15,7 (6,38) l/h. Nach Gabe von Tezacafator in Kombination mit Ivacaftor im Steady-State an CF-Patienten betrug die mittlere (SD) terminale Halbwertszeit von Tezacafator 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 betragen 11,3 (2,12) h bzw. 14,4 (6,14) h.

Nach oraler Gabe von ¹⁴C-Tezacafator 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 Gesamtwiederverfindung von 86 % bis zu 21 Tage nach Gabe der Dosis. Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wurde als unverändertes Tezacafator im Urin ausgeschieden; dies zeigt, dass die renale Ausscheidung

nicht der Haupteliminationsweg von Tezacafator 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 Tezacafator und Ivacaftor über 10 Tage zeigten Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B, Score 7 bis 9) eine Zunahme der AUC von Tezacafator 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 3** auf S. 2 in Abschnitt 4.2).

Die Auswirkungen einer stark eingeschränkten Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C, Score 10 bis 15) auf die Pharmakokinetik von Tezacafator 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 3** auf S. 2 in Abschnitt 4.2).

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Tezacafator allein oder in Kombination mit Ivacaftor wurde bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance \leq 30 ml/min) oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. In einer humanpharmakokinetischen Studie mit Tezacafator allein wurde eine minimale Elimination von Tezacafator 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 665 Patienten, die in klinischen Studien der Phase 2/3 mit Tezacafator oder Tezacafator in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden, dass eine leicht eingeschränkte Nierenfunktion [N = 147; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 60 bis \leq 89 ml/min/1,73 m², geschätzt anhand MDRD-Methode (Modification of Diet in Renal Disease Study)] und eine mittelstark eingeschränkte Nierenfunktion (N = 7; eGFR 30 bis $<$ 60 ml/min/1,73 m²) keinen bedeutsamen Einfluss auf die Clea-

rance von Tezacafator hatten. 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 Tezacafator und Ivacaftor sind bei männlichen und weiblichen Patienten vergleichbar.

Ethnie

Die sehr begrenzten pharmakokinetischen Daten lassen auf eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von Tezacafator 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 Tezacafator in Kombination mit Ivacaftor bei älteren Patienten (im Alter von 65 bis 72 Jahren) sind mit denen jüngerer Erwachsener vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter von Tezacafator und Ivacaftor sind in **Tabelle 9** auf S. 10 dargestellt. Die Pharmakokinetik von Tezacafator/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren wurde bisher noch nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tezacafator

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 Tezacafator beobachtet.

Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten, die zwischen dem 7. und 35. postnatalen Tag (PND 7–35) exponiert wurden, zeigten selbst bei niedrigen Dosen eine Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse waren dosisabhängig und im Allgemeinen schwerwiegender, wenn die Anwendung von Tezacafator zu einem frühen Zeitpunkt in der postnatalen Phase begonnen wurde. Bei der höchsten Dosis, die etwa dem Zweifachen der vorgesehenen Exposition beim Menschen entspricht, wurde bei Ratten von PND 21 bis 49 keine Toxizität festgestellt. Tezacafator und sein Metabolit, M1-TEZ, sind Substrate für P-gp. Geringere P-gp-Aktivitäten im Gehirn von jüngeren Ratten führten zu höheren Konzentrationen von Tezacafator und M1-TEZ im Gehirn. Diese Ergebnisse sind für die indizierte pädiatrische Population im Alter von 6 bis 11 Jahren, bei der die P-gp-Aktivität der bei Erwachsenen beobachteten entspricht, nicht relevant.

Tabelle 9: Mittlere (SD) Exposition gegenüber Tezacaftor und Ivacaftor nach Altersgruppe

Altersgruppe	Dosis	Tezacaftor Mittelwert (SD) AUC _{0-24 h} (µg·h/ml)	Ivacaftor Mittelwert (SD) AUC _{0-12 h} (µg·h/ml)	M1-TEZ Mittelwert (SD) AUC _{0-24 h} (µg·h/ml)
6 bis < 12 Jahre < 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 Jahre ≥ 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.

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 (E 487)
Hypromellose 2910 (E 464)
Mikrokristalline Cellulose (E 460(ii))
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Magnesiumstearat (Ph. Eur) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug (Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten)

Hypromellose 2910 (E 464)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur) (E 463)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)

Filmüberzug (Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten)

Hypromellose 2910 (E 464)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur) (E 463)
Titandioxid (E 171)
Talkum (E 553b)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

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(chlorotrifluorethylen)/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
Unit 49, Block F2, Northwood Court, Santry,
Dublin 9, D09 T665
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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Sonnenstr. 19
80331 München
Tel.: +49 89 20 602 9900

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt