



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/522792/2018
EMA/H/C/004682

Symkevi (*Tezacaftor/Ivacaftor*)

Übersicht über Symkevi und Begründung für die Zulassung in der EU

Was ist Symkevi und wofür wird es angewendet?

Symkevi ist ein Arzneimittel zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren. Zystische Fibrose ist eine Erbkrankheit, die schwerwiegende Auswirkungen auf die Lunge, den Verdauungsapparat und andere Organe hat. Die zystische Fibrose beeinträchtigt die Zellen, die Schleim und Verdauungssäfte produzieren. Infolgedessen werden diese Sekrete dickflüssig und führen zu Verstopfungen. Die Anreicherung dickflüssiger und klebriger Sekrete in der Lunge führt zu Entzündungen und langfristigen Infektionen. Im Darm verlangsamt die Verstopfung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse die Verdauung von Nahrung und führt dadurch zu einem verminderten Wachstum.

Symkevi wird bei Patienten mit einer sogenannten *F508del*-Mutation (eine Mutation ist eine Veränderung) in dem Gen für ein Protein, das als „Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator“ (CFTR) bezeichnet wird, angewendet.

Symkevi wird bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben und daher die Mutation in beiden Kopien des *CFTR*-Gens aufweisen. Es wird auch bei Patienten angewendet, welche die *F508del*-Mutation nur von einem Elternteil geerbt haben und zudem eine der folgenden Mutationen im CFTR aufweisen: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* oder *3849+10kbC→T*.

Symkevi enthält die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor.

Zystische Fibrose ist 'selten', und Symkevi wurde am 27. Februar 2017 als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) ausgewiesen. Weitere Informationen zur Ausweisung als Arzneimittel für seltene Leiden finden sich hier: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).

Wie wird Symkevi angewendet?

Symkevi sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose und nur Patienten verschrieben werden, bei denen das Vorliegen der oben genannten Mutationen bestätigt wurde.

Symkevi ist als Tabletten erhältlich. Jede Tablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor. Symkevi sollte zusammen mit einem anderen Arzneimittel eingenommen werden, das ausschließlich



150 mg Ivacaftor enthält. Die empfohlene tägliche Dosis beträgt eine Tablette Symkevi am Morgen und eine Ivacaftor-Tablette (150 mg) am Abend, etwa 12 Stunden später.

Die Dosen von Symkevi und Ivacaftor müssen eventuell angepasst werden, wenn der Patient zusätzlich eine Art von Arzneimitteln einnimmt, die als mäßige oder starke CYP3A-Inhibitoren bezeichnet werden, wie etwa bestimmte Antibiotika oder Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion muss die Dosis unter Umständen auch angepasst werden.

Weitere Informationen zur Anwendung von Symkevi entnehmen Sie der Packungsbeilage, oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wie wirkt Symkevi?

Zystische Fibrose wird durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht. Dieses Gen bildet das CFTR-Protein, das auf der Oberfläche von Zellen wirkt, um die Bildung von Schleim und der Verdauungssäfte zu regulieren. Die Mutationen senken die Zahl der CFTR-Proteine auf den Zelloberflächen oder beeinträchtigen die Funktionsweise des Proteins.

Einer der Wirkstoffe von Symkevi, Tezacaftor, erhöht die Zahl der CFTR-Proteine auf den Zelloberflächen und der andere, Ivacaftor, erhöht die Aktivität des defekten CFTR-Proteins. Dies bewirkt, dass Schleim und Verdauungssäfte weniger dickflüssig sind, und hilft dadurch, die Symptome der Erkrankung zu lindern.

Welchen Nutzen hat Symkevi in den Studien gezeigt?

Symkevi zusammen mit Ivacaftor erwies sich in zwei Hauptstudien bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose bei der Verbesserung der Lungenfunktion als wirksam. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Verbesserung des FEV₁ der Patienten. FEV₁ stellt das maximale Luftvolumen dar, das eine Person innerhalb einer Sekunde ausatmen kann, und gibt an, wie gut die Lunge funktioniert.

Die erste Studie schloss 510 Patienten mit zystischer Fibrose ein, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt hatten. Symkevi wurde zusammen mit Ivacaftor eingenommen und mit einem Placebo (einer Scheinbehandlung) verglichen. Nach 24 Behandlungswochen hatten die Patienten, die das Arzneimittel eingenommen hatten, einen durchschnittlichen Anstieg des FEV₁ um 3,4 Prozentpunkte, verglichen mit einer Senkung um 0,6 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo erhalten hatten.

Die zweite Studie schloss 248 Patienten mit zystischer Fibrose ein, welche die *F508del*-Mutation von einem Elternteil geerbt hatten und zudem eine andere CFTR-Mutation aufwiesen. Symkevi, zusammen eingenommen mit Ivacaftor, wurde mit Ivacaftor alleine sowie mit Placebo verglichen. Die Lungenfunktion wurde nach 4 und nach 8 Behandlungswochen gemessen. Patienten, die Symkevi und Ivacaftor eingenommen hatten, wiesen einen durchschnittlichen Anstieg des FEV₁ um 6,5 Prozentpunkte auf, verglichen mit einem Anstieg um 4,4 Prozentpunkte bei den Patienten, die Ivacaftor alleine eingenommen hatten, und einer Senkung um 0,3 Prozentpunkte bei den Patienten, die Placebo eingenommen hatten.

Welche Risiken sind mit Symkevi verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Symkevi (die mehr als 1 von 10 Personen betreffen können) sind Kopfschmerzen und Nasopharyngitis (Entzündung der Nase und des Rachens).

Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Symkevi berichteten Nebenwirkungen und Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Symkevi in der EU zugelassen?

Symkevi ist eine wirksame Behandlung für Patienten mit zystischer Fibrose, welche die *F508del*-Mutation von beiden Elternteilen geerbt haben, oder Patienten, welche die *F508del*-Mutation von einem Elternteil geerbt haben und zudem bestimmte andere Mutationen aufweisen. In der ersten Gruppe könnte Symkevi insbesondere eine Behandlungsoption für jene sein, die eine Kombination aus Ivacaftor und Lumacaftor (ein anderes Arzneimittel zur Behandlung von zystischer Fibrose) aufgrund von Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen, von ihnen einzunehmenden Arzneimitteln nicht anwenden können. In der zweiten Gruppe besteht ein Mangel an zugelassenen Therapien. Die Europäische Arzneimittel-Agentur gelangte daher zu dem Schluss, dass der Nutzen von Symkevi gegenüber den Risiken überwiegt und dass es in der EU zugelassen werden kann.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Symkevi ergriffen?

Empfehlungen und Vorsichtsmaßnahmen zur sicheren und wirksamen Anwendung von Symkevi, die von Angehörigen der Heilberufe und Patienten befolgt werden müssen, wurden in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage aufgenommen.

Wie bei allen Arzneimitteln werden Daten zur Anwendung von Symkevi kontinuierlich überwacht. Gemeldete Nebenwirkungen von Symkevi werden sorgfältig ausgewertet und alle notwendigen Maßnahmen zum Schutz der Patienten ergriffen.

Weitere Informationen über Symkevi

Weitere Informationen zu Symkevi finden Sie auf den Internetseiten der Agentur: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.