

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 100 mg/150 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

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 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 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

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

*In einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten*

Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Symkevi (Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die 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) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1 anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

<b>Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren</b>				
	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 4*</b>
<b>Morgendosis</b>				
Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tablette	✓	-	✓	-
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	✓	-	✓
<b>Abenddosis</b>				
Ivacaftor 150 mg Tablette	-	-	-	-
*Fortsetzung der Einnahme von Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg Tabletten oder Ivacaftor 150 mg Tabletten an alternierenden Tagen.				

Bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis auf eine Symkevi-Tablette zweimal wöchentlich, eingenommen im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen, anzupassen. Die Abenddosis Ivacaftor ist nicht einzunehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor 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 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).

<b>Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</b>			
	<b>Leicht (Child-Pugh-Klasse A)</b>	<b>Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Morgens</b>	Keine Dosisanpassung	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich.	Anfangsdosis: Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich. Die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.
<b>Abends</b>	Keine Dosisanpassung	Keine Ivacaftor 150 mg Tablette	Keine Ivacaftor 150 mg-Tablette

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Symkevi bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 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.

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 oder Pomeranzen (Bitterorangen) 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 in Kombination mit Ivacaftor 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 Kontrollen der Transaminasenwerte (ALT oder AST) vor Beginn der Behandlung, alle 3 Monate im ersten Behandlungsjahr und danach jährlich empfohlen. 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 sollte Symkevi in Kombination mit Ivacaftor mit Vorsicht angewendet werden (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 1 in Abschnitt 4.2).

### Katarakte

Bei Kindern und Jugendlichen wurde unter der Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor wie auch unter einer Ivacaftor-Monotherapie 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).

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 1 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 1 in Abschnitt 4.2).

Beispiele für mäßig starke CYP3A-Inhibitoren sind:

- Fluconazol
- Erythromycin

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 oder Pomeranzen (Bitterorangen) 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.

Symkevi kann OATP1B1 hemmen und die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die OATP1B1-Substrate sind, erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit OATP1B1-Substraten ist Vorsicht angezeigt.

#### *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 Glimepirid 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.

### 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 sollte eine Anwendung von Symkevi während der Schwangerschaft vermieden werden.

### 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 gepoolten, placebokontrollierten Phase-3-Studien erhielten, waren Kopfschmerz (14 % versus 11 % unter Placebo) und Nasopharyngitis (12 % versus 10 % unter Placebo).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Nebenwirkungen, die unter Symkevi in Kombination mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren beobachtet wurden, basierend auf den gepoolten Daten von drei doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase 3. Tabelle 4 zeigt die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten unter der Behandlung mit einer Ivacaftor-Monotherapie 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).

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Schwindel	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Verstopfte Nasennebenhöhlen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig

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



<b>Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten unter Ivacaftor-Monotherapie</b>		
<b>Systemorganklassen gemäß MedDRA</b>	<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Häufigkeit</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Oropharyngeale Schmerzen, Verstopfte Nase	Sehr häufig
	Verstopfte Nasennebenhöhlen, Rachenrötung	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Diarrhoe	Sehr 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

Die Sicherheitsdaten einer Zwischenanalyse zur Sicherheit, die an 867 Patienten einer Rollover-Studie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (Studie 3) durchgeführt wurde, darunter 326 Patienten mit  $\geq 48$  Wochen kumulativer Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, stimmten mit den Sicherheitsdaten der placebokontrollierten Phase-3-Studien überein.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Laborwertabweichungen

##### *Transaminasenanstiege*

Während der placebokontrollierten Phase-3-Studien (bis zu 24 Wochen) betrug die Inzidenz maximaler Transaminasenwerte (ALT oder AST) von  $> 8$ ,  $> 5$  oder  $> 3 \times$  ULN bei den mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor 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 in Kombination mit Ivacaftor behandelten Patienten kam es zu einem Transaminasenanstieg auf  $> 3 \times$  ULN zusammen mit einem Anstieg des Gesamtbilirubins auf  $> 2 \times$  ULN.

#### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Jugendlichen deckt sich im Allgemeinen mit dem von erwachsenen Patienten.

#### 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- $FEV_1$  in Prozent des Sollwerts ( $ppFEV_1$ ).

#### 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 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  $p < 0,0001^*$ ).

\*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

Die Wirksamkeit von Symkevi in Kombination mit Ivacaftor 150 mg Tabletten bei 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 (ppFEV<sub>1</sub>) zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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 ppFEV<sub>1</sub> zwischen 40 und 90 %. Der mittlere ppFEV<sub>1</sub>-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  $\geq 3$  x ULN oder Gesamtbilirubin  $\geq 2$  x ULN oder AST oder ALT  $\geq 5$  x ULN), waren von beiden Studien ausgeschlossen.

***Studie an CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Studie 1)***

In Studie 1 führte die Behandlung mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> (Tabelle 5). Der Behandlungsunterschied zwischen Symkevi (in Kombination mit Ivacaftor) und Placebo beim primären Endpunkt der mittleren absoluten Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> von Baseline bis Woche 24 betrug 4,0 Prozentpunkte (95 % KI: 3,1; 4,8;  $p < 0,0001$ ). Die mittlere Verbesserung des ppFEV<sub>1</sub> wurde bei der ersten Messung an Tag 15 festgestellt und hielt über den gesamten 24-wöchigen Behandlungszeitraum an. Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> wurden unabhängig von Alter, Geschlecht, Baseline-ppFEV<sub>1</sub>, 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
<b>Primäre Wirksamkeitsanalyse</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Wert bei Baseline  Durchschnittliche absolute Veränderung von Baseline bis einschließlich Woche 24 (Prozentpunkte)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95 % KI) p-Wert	4,0 (3,1; 4,8)  p<0,0001*	
<b>Wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen</b>			
ppFEV <sub>1</sub> Wert bei Baseline  Relative Veränderung von Baseline bis einschließlich Woche 24 (%)**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95% KI) p-Wert	6,8 (5,3; 8,3)  p<0,0001*	
Lungen- exazerbationen  Anzahl der Lungenexazerbationen von Baseline bis einschließlich Woche 24	Anzahl der Patienten mit Ereignissen (n)/N	88/256	62/248
	Anzahl der Ereignisse (geschätzte Ereignisrate pro Jahr <sup>†</sup> )	122 (0,99)	78 (0,64)
	Rate Ratio (RR) (95% KI) p-Wert	0,65 (0,48; 0,88)  p=0,0054*	
BMI Wert bei Baseline  Absolute Veränderung von Baseline bis Woche 24 (kg/m <sup>2</sup> )**	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)
	Behandlungsunterschied LS-Mittelwert (95% KI) p-Wert	0,06 (-0,08; 0,19)  p=0,4127 <sup>#</sup>	
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)

**Tabelle 5: Primäre und wichtigste sekundäre Wirksamkeitsanalysen, vollständiges Analyseset (Studie 1)**

Analyse	Statistik	Placebo N=256	Symkevi in Kombination mit Ivacaftor N=248
Absolute Veränderung von Baseline bis einschließlich 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) p-Wert	5,1 (3,2; 7,0) Nominal $p < 0,0001^{\pm}$	

ppFEV<sub>1</sub>: 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/m<sup>2</sup>, Placebo: 0,12 kg/m<sup>2</sup>). Der Behandlungsunterschied von 0,06 kg/m<sup>2</sup> 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 an CF-Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine zweite Mutation aufweisen, die mit einer CFTR-Restaktivität verbunden ist (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 ppFEV<sub>1</sub> (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 ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> wurde bei der ersten Messung an Tag 15 beobachtet und hielt über den gesamten 8-wöchigen Behandlungszeitraum an. Die Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> Wert bei Baseline	n/N	161/161	156/156	161/161
	Mittelwert (SD)	62,2 (14,3)	62,1 (14,6)	62,1 (14,7)
	n/N	160/161	156/156	159/161
	Veränderung innerhalb der Gruppe	-0,3 (-1,2; 0,6)	4,4 (3,5; 5,3)	6,5 (5,6; 7,3)
	LS-Mittelwert (95 % KI)			
Absolute Veränderung von Baseline bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 (Prozentpunkte)**	Behandlungsunterschied versus Placebo	N. a.	4,7 (3,7; 5,8)	6,8 (5,7; 7,8)
	LS-Mittelwert (95 % KI)			
	<i>p</i> -Wert	N. a.	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$
	Behandlungsunterschied versus IVA	N. a.	N. a.	2,1 (1,2; 2,9)
LS-Mittelwert (95% KI)				
Score der respiratorischen Domäne des CFQ-R Wert bei Baseline	n/N	161/161	156/156	161/161
	Mittelwert (SD)	68,7 (18,3)	67,9 (16,9)	68,2 (17,5)
	n/N	160/161	156/156	161/161
	Veränderung innerhalb der Gruppe	-1,0 (-2,9; 1,0)	8,7 (6,8; 10,7)	10,1 (8,2; 12,1)
	LS-Mittelwert 95 % KI)			
Absolute Veränderung von Baseline bis zum Durchschnitt von Woche 4 und Woche 8 (Prozentpunkte)**	Behandlungsunterschied versus Placebo	N. a.	9,7 (7,2; 12,2)	11,1 (8,7; 13,6)
	LS-Mittelwert (95 % KI)			
	<i>p</i> -Wert	N. a.	$p < 0,0001^*$	$p < 0,0001^*$
	Behandlungsunterschied versus IVA	N. a.	N. a.	1,4 (-1,0; 3,9)
LS-Mittelwert (95 % KI)				

ppFEV<sub>1</sub>: 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-ppFEV<sub>1</sub> bei Studienbeginn als fixe Effekte und Studienteilnehmer als zufälliger Effekt.

\*Zeigt statistische Signifikanz an, die im hierarchischen Testverfahren bestätigt wurde.

### ***Subgruppenanalyse von Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion (ppFEV<sub>1</sub> < 40)***

Studie 1 und Studie 2 schlossen insgesamt 39 Patienten ein, die mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden und ein ppFEV<sub>1</sub> < 40 aufwiesen. In Studie 1 hatten 23 mit Symkevi behandelte Patienten und 24 mit Placebo behandelte Patienten ein ppFEV<sub>1</sub> < 40 bei Baseline. Der mittlere Behandlungsunterschied zwischen den mit Symkevi und den mit Placebo behandelten Patienten in Bezug auf die absolute Veränderung des ppFEV<sub>1</sub> 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 ppFEV<sub>1</sub> < 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 ppFEV<sub>1</sub> 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).

### ***Rollover-Studie zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit (Studie 3)***

Eine noch nicht abgeschlossene, 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 wird derzeit an Patienten von Studie 1 (n=459) und 2 (n=226) durchgeführt. Bis einschließlich Woche 24 wurde eine Zwischenanalyse von Patienten aus Studie 1 und bis einschließlich Woche 16 von Patienten aus Studie 2 durchgeführt. Da die Untersuchung der Wirksamkeit eine sekundäre Zielsetzung der Studie 3 war, wurde keine Adjustierung für multiples Testen vorgenommen.

Patienten, die in Studie 1 und in Studie 2 Placebo erhalten hatten, zeigten Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub>, wenn sie in Studie 3 mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor behandelt wurden [Studie 1: Veränderung innerhalb der Gruppe = 4,2 (0,5) Prozentpunkte; Studie 2: Veränderung innerhalb der Gruppe = 4,9 (0,6) Prozentpunkte]. Patienten, die Symkevi in Kombination mit Ivacaftor in Studie 1 und in Studie 2 erhielten und die Behandlung fortsetzten, zeigten anhaltende Verbesserungen des ppFEV<sub>1</sub> über 48 Wochen (Woche 24, Studie 3) bzw. über 24 Wochen (Woche 16, Studie 3).

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 ppFEV<sub>1</sub> 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 48 Wochen hinweg anhaltende Besserungen des ppFEV<sub>1</sub> [Veränderung innerhalb der Gruppe = -0,8 (0,8) Prozentpunkte gegenüber Baseline von Studie 3]. Patienten, die zuvor das Placebo erhalten hatten und in Studie 3 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 5,3 (0,7) Prozentpunkten.

In Studie 1 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des z-Werts des BMI gegenüber Baseline -0,01 (0,05) kg/m<sup>2</sup> in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor und 0,00 (0,05) kg/m<sup>2</sup> 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 0,10 (0,05) kg/m<sup>2</sup>.

**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 ppFEV<sub>1</sub> 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 24 Wochen hinweg anhaltende Besserungen des ppFEV<sub>1</sub> [Veränderung innerhalb der Gruppe = 0,7 (1,5) Prozentpunkte gegenüber Baseline von Studie 3]. Patienten, die zuvor mit Ivacaftor und Placebo behandelt wurden und in Studie 3 Symkevi in Kombination mit Ivacaftor erhielten, zeigten eine Zunahme von 1,6 (1,6) Prozentpunkten bzw. 7,2 (1,2) Prozentpunkten.

In Studie 2 betrug die mittlere absolute Veränderung (SE) des z-Werts des BMI gegenüber Baseline 0,24 (0,07) kg/m<sup>2</sup> in der Behandlungsgruppe mit Symkevi in Kombination mit Ivacaftor, 0,20 (0,07) kg/m<sup>2</sup> in der Behandlungsgruppe mit Ivacaftor und 0,04 (0,07) kg/m<sup>2</sup> 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.

Kinder unter 12 Jahren

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Symkevi in Kombination mit Ivacaftor eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern unter 12 Jahren mit zystischer Fibrose, entsprechend der Entscheidung über das pädiatrische Prüfkonzept (PIP) im zugelassenen Anwendungsgebiet, 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 7 gezeigt.

	<b>Arzneimittel</b>	<b>C<sub>max</sub> (µg/ml)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h)</b>	<b>AUC<sub>0-24h</sub> oder AUC<sub>0-12h</sub> (µg·h/ml)*</b>
<b>Tezacaftor 100 mg einmal täglich/Ivacaftor 150 mg alle 12 Stunden</b>	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<sub>0-24h</sub> für Tezacaftor und AUC<sub>0-12h</sub> 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<sub>max</sub>). Die mediane t<sub>max</sub> 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 <sup>14</sup>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 der potenziell verminderten Aktivität von CYP3A4 bei Patienten mit der CYP3A4\*22-Variante auf die Tezacaftor- und Ivacaftor-Exposition ist nicht bekannt.

### 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 <sup>14</sup>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<sub>max</sub> 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.

#### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Symkevi 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 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  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 weißhütigen (n=652) und nicht weißhütigen (n=8) Patienten schließen. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die ethnische Abstammung keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ivacaftor bei weißhütigen (n=379) und nicht weißhütigen (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

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die pharmakokinetischen Parameter von Tezacaftor und Ivacaftor bei Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit denen von Erwachsenen vergleichbar sind, wenn die Kombination angewendet wird. Die Pharmakokinetik von Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 12 Jahren wurde bisher noch nicht untersucht.

<b>Tabelle 8: Mittlere (SD) Bioverfügbarkeit von Tezacaftor und Ivacaftor nach Altersgruppe</b>			
<b>Altersgruppe</b>	<b>Dosis</b>	<b>Tezacaftor Mittelwert (SD) AUC<sub>0,ss</sub> (µg·h/ml)</b>	<b>Ivacaftor Mittelwert (SD) AUC<sub>0,ss</sub> (µg·h/ml)</b>
Jugendliche	TEZ 100 mg täglich/IVA 150 mg alle 12 Std.	97,1 (35,8)	11,4 (5,5)
Erwachsene	TEZ 100 mg täglich/IVA 150 mg alle 12 Std.	85,9 (28,0)	11,4 (4,14)

### 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 der Übertritt von Tezacaftor in die Plazenta 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 der Übertritt von Ivacaftor in die Plazenta beobachtet.

Bei juvenilen Ratten, die ab dem 7. bis zum 35. Tag nach der Geburt mit Ivacaftor-Dosen von dem 0,25-Fachen der MRHD, basierend auf der systemischen Exposition von Ivacaftor und seinen Metaboliten bei Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor, behandelt worden waren, wurden Kataraktbefunde festgestellt. Dieser Befund wurde bei Feten von Ratten, die vom 7. bis zum 17. Tag der Trächtigkeit mit Ivacaftor behandelt worden waren, 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

Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe der Kombination an Ratten und Hunden, in denen Tezacaftor und Ivacaftor gemeinsam angewendet wurden, um das Potenzial für eine additive und/oder synergistische Toxizität zu untersuchen, ergaben keine Hinweise auf unerwartete Toxizitäten oder Interaktionen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Hypromelloseacetatsuccinat

Natriumdodecylsulfat (E487)

Hypromellose (E464)

Mikrokristalline Cellulose (E460(i))

Croscarmellose-Natrium (E468)

Magnesiumstearat (Ph.Eur) (E470b)

#### Filmüberzug

Hypromellose (E464)

Hyprolose (E463)

Titandioxid (E171)

Talkum (E553b)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate

### **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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Oktober 2018

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate

Dundalk

Co. Louth

A91 P9KD

Irland

Almac Pharma Services Ltd

20 Seagoe Industrial Estate

Portadown

Craigavon

BT63 5UA

Vereinigtes Königreich

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

### **• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).



**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten  
Tezacaftor/Ivacaftor

### **2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor.

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten

### **5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Hier öffnen  
Zum Schließen Lasche unten einführen.

Die Einnahme von Symkevi kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1306/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Symkevi 100 mg, 150 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**BLISTERKARTE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten  
Tezacaftor/Ivacaftor

**2. WIRKSTOFFE**

Jede Filmtablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Tabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

Die Tabletten sind mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

Mo Di Mi Do Fr Sa So

Die Einnahme von Symkevi kann an jedem beliebigen Wochentag begonnen werden.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1306/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Symkevi 100 mg/150 mg Tabletten  
Tezacaftor/Ivacaftor

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Vertex

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten Tezacaftor/Ivacaftor

- Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Symkevi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Symkevi beachten?
3. Wie ist Symkevi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Symkevi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Symkevi und wofür wird es angewendet?

**Symkevi enthält zwei Wirkstoffe**, Tezacaftor und Ivacaftor. Das Arzneimittel verbessert bei manchen Patienten mit zystischer Fibrose (CF) die Funktion von Lungenzellen. CF ist eine erbliche Erkrankung, die zu einer Verstopfung der Lunge und des Verdauungstrakts durch zähen, klebrigen Schleim führen kann.

Symkevi wirkt auf ein Eiweiß (Protein), das als CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) bezeichnet wird und bei Menschen mit CF (die eine Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen) geschädigt ist. Ivacaftor verbessert die Funktion dieses Proteins, während Tezacaftor die Menge des Proteins an der Zelloberfläche erhöht. Symkevi wird normalerweise zusammen mit Ivacaftor, einem anderen Arzneimittel, eingenommen.

Symkevi wird zusammen mit Ivacaftor für die Langzeitbehandlung von CF-Patienten ab 12 Jahren angewendet, die bestimmte genetische Mutationen aufweisen, welche dazu führen, dass eine zu geringe Menge des CFTR-Proteins vorhanden und/oder seine Funktion eingeschränkt ist.

Die Einnahme von Symkevi zusammen mit Ivacaftor erleichtert Ihre Atmung, indem es die Lungenfunktion verbessert. Sie werden unter Umständen auch feststellen, dass Sie nicht mehr so häufig krank werden und/oder dass Sie leichter an Gewicht zunehmen.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Symkevi beachten?

**Symkevi darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Tezacaftor, Ivacaftor oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, wenn dies auf Sie zutrifft, bevor Sie die Tabletten einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Leberprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten. Ihr Arzt muss Ihre Dosis möglicherweise anpassen.
- Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Symkevi einige **Blutuntersuchungen vornehmen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren**, insbesondere dann, wenn die Ergebnisse von Blutuntersuchungen in der Vergangenheit erhöhte Leberenzymwerte bei Ihnen gezeigt haben. Erhöhte Leberenzymwerte im Blut wurden bei Patienten mit CF festgestellt, die mit Symkevi behandelt wurden.

**Informieren Sie sofort Ihren Arzt**, wenn es bei Ihnen zu Symptomen kommt, die auf Leberprobleme hindeuten. Abschnitt 4 enthält eine Liste der Symptome.

- **Ihr Arzt kann** vor und während der Therapie mit Symkevi **Augenuntersuchungen durchführen**. Bei einigen Kindern und Jugendlichen, die diese Behandlung erhielten, trat eine Linsentrübung (Katarakt) auf, die jedoch keine Auswirkung auf das Sehvermögen hatte.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Nierenprobleme haben** oder in der Vergangenheit hatten.
- **Sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie die Behandlung beginnen, wenn Sie eine **Organtransplantation** erhalten haben.

### **Kinder unter 12 Jahren**

Symkevi soll bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Es ist nicht bekannt, ob Symkevi bei Kindern unter 12 Jahren sicher und wirksam ist.

### **Einnahme von Symkevi zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker**, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Manche Arzneimittel können die Wirkung von Symkevi beeinflussen oder das Auftreten von Nebenwirkungen wahrscheinlicher machen. Informieren Sie Ihren Arzt vor allem dann, wenn Sie eines der nachfolgend aufgeführten Arzneimittel einnehmen/anwenden: Wenn Sie eines dieser Arzneimittel einnehmen/anwenden, muss Ihr Arzt unter Umständen die Dosis eines dieser Arzneimittel anpassen:

- **Antimykotische Arzneimittel** (zur Behandlung von Pilzinfektionen). Dazu zählen Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol und Fluconazol.
- **Antibiotika** (zur Behandlung bakterieller Infektionen). Dazu zählen Telithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Rifampicin und Rifabutin.
- **Antiepileptika** (zur Behandlung von Epilepsie und epileptischen Anfällen). Dazu zählen Phenobarbital, Carbamazepin und Phenytoin.
- **Pflanzliche Arzneimittel**. Dazu gehört Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).
- **Immunsuppressiva** (die nach einer Organtransplantation angewendet werden). Dazu zählen Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus.
- **Herzglykoside** (zur Behandlung bestimmter Herzerkrankungen). Dazu gehört Digoxin.
- **Antikoagulantien** (zur Verhinderung von Blutgerinnseln). Dazu gehört Warfarin.
- **Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes**. Dazu gehören Glimepirid und Glipizid.

### **Einnahme von Symkevi zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Auf Speisen oder Getränke, die Grapefruit oder Pomeranzen (Bitterorangen) enthalten, sollte während der Behandlung verzichtet werden, da sie die Nebenwirkungen von Symkevi verstärken können, weil sie die Menge von Symkevi in Ihrem Körper erhöhen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

- **Schwangerschaft:** Es ist wahrscheinlich **besser**, wenn Sie die Anwendung dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft vermeiden. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, was für Sie und Ihr Kind am besten ist.
- **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Tezacaftor oder Ivacaftor in die Muttermilch übergehen. Ihr Arzt wird den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für Sie gegeneinander abwägen, um zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Therapie abgebrochen werden soll.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Symkevi in Kombination mit Ivacaftor kann Schwindelgefühl hervorrufen. Wenn Ihnen schwindelig ist, führen Sie kein Fahrzeug, fahren Sie nicht Rad und bedienen Sie keine Maschinen.

### **Wichtige Informationen über die Bestandteile von Symkevi**

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

## **3. Wie ist Symkevi einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Empfohlene Dosis:**

Symkevi wird in der Regel zusammen mit Ivacaftor eingenommen:

- **Nehmen Sie morgens eine gelbe Symkevi-Tablette ein.** Sie trägt die Prägung „V100“.
- **Nehmen Sie am Abend eine Ivacaftor 150 mg Tablette ein.**

Nehmen Sie die Tabletten im Abstand von etwa 12 Stunden ein.

**Nehmen Sie sowohl die Symkevi- als auch die Ivacaftor-Tabletten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit ein.** Fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl zubereitete oder Eier enthaltende Mahlzeiten. Weitere fetthaltige Nahrungsmittel sind:

- Käse, Vollmilch, Molkereiprodukte aus Vollmilch, Joghurt, Schokolade
- Fleisch, öliger Fisch
- Avocados, Hummus, Sojaprodukte (Tofu)
- Nüsse, fetthaltige Snackriegel oder Getränke

Die Tabletten sind zum Einnehmen.

**Die Tablette muss im Ganzen geschluckt werden.** Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden.

Sie müssen weiterhin alle anderen Arzneimittel anwenden, die Sie bisher angewendet haben, es sei denn, Ihr Arzt weist Sie an, bestimmte Arzneimittel abzusetzen.

**Wenn Sie mittelschwere oder schwere Leberprobleme haben,** muss Ihr Arzt Ihre Tablettendosis eventuell reduzieren, da Ihre Leber das Arzneimittel nicht so schnell abbaut, wie dies bei Personen mit normaler Leberfunktion der Fall ist.

**Wenn Sie eine größere Menge von Symkevi eingenommen haben, als Sie sollten Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker** um Rat. Sie sollten Ihr Arzneimittel und diese Packungsbeilage nach Möglichkeit mitnehmen. Es kann bei Ihnen zu Nebenwirkungen kommen, einschließlich der in Abschnitt 4 weiter unten genannten.

### **Wenn Sie die Einnahme von Symkevi vergessen haben**

- Wenn Sie die Einnahme Ihrer Symkevi-Tablette am Morgen oder die Einnahme Ihrer Ivacaftor-Tablette am Abend vergessen haben und Sie sich **innerhalb von 6 Stunden** nach der vorgesehenen Einnahmezeit für die Tablette daran erinnern, nehmen Sie die versäumte Tablette sofort ein.
- Wenn seit der versäumten Einnahme **mehr als 6 Stunden** vergangen sind, nehmen Sie die versäumte Tablette nicht mehr ein. Warten Sie mit der Einnahme, bis die übliche Einnahmezeit für Ihre nächste Tablette gekommen ist.
- Nehmen Sie **nicht** 2 Tabletten ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von Symkevi abbrechen**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Symkevi einnehmen müssen. Es ist wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel regelmäßig einnehmen. Nehmen Sie keine Änderungen vor, sofern Ihr Arzt es Ihnen nicht ausdrücklich gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Anzeichen für mögliche Leberprobleme**

Erhöhte Leberenzymwerte im Blut sind bei Patienten mit CF sehr verbreitet. Die folgenden Symptome können auf mögliche Leberprobleme hinweisen:

- Schmerzen oder Beschwerden im rechten Oberbauch
- Gelbfärbung der Haut oder des Augenweißes
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit oder Erbrechen
- Dunkler Urin

**Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

### **Nebenwirkungen, die bei Symkevi in Kombination mit Ivacaftor beobachtet wurden:**

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

(können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Infektion der oberen Atemwege (Erkältung)

#### **Häufige Nebenwirkungen**

(können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Verstopfte Nase (verstopfte Nasennebenhöhlen)
- Schwindel

### **Nebenwirkungen, die unter Ivacaftor beobachtet wurden:**

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

- Infektion der oberen Atemwege (Schnupfen), einschließlich Halsschmerzen und verstopfte Nase
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Anstieg der Leberenzyme im Blut
- Hautausschlag

- Veränderungen der Art der im Schleim vorkommenden Bakterien

### **Häufige Nebenwirkungen**

- Laufende Nase
- Ohrschmerzen, Beschwerden im Ohr
- Ohrgeräusche
- Rötung im Inneren des Ohres
- Innenohrerkrankung (Schwindelgefühl oder Drehschwindel)
- Verstopfte Nasennebenhöhlen
- Rötung des Rachens
- Gutartige Knoten in der Brust

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

(können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Verstopfte Ohren
- Entzündung der Brustdrüse
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- Veränderungen der Brustwarzen, schmerzende Brustwarzen

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Die bei Kindern und Jugendlichen beobachteten Nebenwirkungen sind ähnlich wie die bei Erwachsenen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Symkevi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Packung nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Symkevi enthält**

- Die Wirkstoffe sind Tezacaftor und Ivacaftor.  
Jede Filmtablette enthält 100 mg Tezacaftor und 150 mg Ivacaftor.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Natriumdodecylsulfat (E487), Hypromellose (E464), mikrokristalline Cellulose (E460(i)), Croscarmellose-Natrium (E468) und Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b).

- Filmüberzug: Hypromellose (E464), Hyprollose (E463), Titandioxid (E171), Talkum (E553b) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172).

Siehe Ende von Abschnitt 2 für wichtige Informationen zum Inhalt von Symkevi.

### **Wie Symkevi aussieht und Inhalt der Packung**

Symkevi 100 mg Tezacaftor/150 mg Ivacaftor Filmtabletten sind gelbe ovale Tabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „V100“ und auf der anderen Seite ohne Prägung.

Symkevi steht in folgender Packungsgröße zur Verfügung:  
Packung mit 28 Tabletten (4 Blisterkarten mit jeweils 7 Tabletten).

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited  
28-32 Pembroke Street Upper  
Dublin 2, D02 EK84  
Irland  
Tel.: +353 (0)1 761 7299

Hersteller:  
Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth  
A91 P9KD  
Irland

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
County Armagh  
BT63 5UA  
Vereinigtes Königreich

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.