



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/002494

Kalydeco (*ivacaftor*)

Общ преглед на Kalydeco и основания за разрешаване в ЕС

Какво представлява Kalydeco и за какво се използва?

Kalydeco е лекарство, използвано за лечение на кистозна фиброза — наследствено заболяване, което засяга тежко белите дробове, храносмилателната система и други органи.

Kalydeco се използва:

- самостоятелно за лечение на кистозна фиброза при пациенти на възраст 1 месец и повече, които тежат поне 3 kg и имат определени мутации (промени) в гена за белтък, наречен трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозна фиброза (CFTR);
- заедно с лекарство, съдържащо тезакафтор/ивакафтор, за лечение на пациенти на възраст 6 години и повече, които са унаследили мутацията *F508del* в гена *CFTR* от двамата родители или които са унаследили мутацията *F508del* от единия родител и имат определени други мутации на гена *CFTR*;
- заедно с друго лекарство, съдържащо ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, за лечение на пациенти на възраст 2 години и повече, които притежават поне една мутация, различна от клас I, в гена *CFTR*.

Kalydeco съдържа активното вещество ивакафтор (*ivacaftor*).

Как се използва Kalydeco?

Kalydeco се отпуска по лекарско предписание. Трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на кистозна фиброза. Ако специфичните мутации на пациента са неизвестни, те следва да бъдат потвърдени с помощта на подходящи генетични изследвания.

Повече информация за специфичните мутации в *CFTR* за различните лечения е налична в листовката. Някои мутации не са включени в този списък, но все пак може да реагират на лечение с Kalydeco. За тези мутации лекарите могат да предпишат Kalydeco плюс ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, когато се очаква ползите от лечението да надвишават рисковете, и то се провежда под строг контрол.

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Пациенти с две мутации от клас I (нулеви) (мутации, за които е известно, че не произвеждат белтъка CFTR и следователно не се очаква да реагират на лечение) следва да не приемат Kalydeco заедно с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор.

Kalydeco се предлага под формата на таблетки и гранули в саше, като и двете се предлагат в различни концентрации. Дозата и лекарствената форма зависят от възрастта и телесното тегло на пациента.

Може да се наложи дозата на Kalydeco да се коригира, ако пациентът приема също лекарство, наречено „умерен или силен инхибитор на CYP3A“, например определени антибиотици или лекарства против гъбични инфекции, като деца на възраст 1 до 6 месеца, на които се прилага този вид лекарство, не трябва да приемат Kalydeco.

При пациенти на възраст 6 месеца и повече с намалена чернодробна функция може да се наложи коригиране на дозата. Kalydeco не трябва да се използва за кърмачета на възраст от 1 до 6 месеца с намалена чернодробна функция.

За повече информация относно употребата на Kalydeco, включително информация за мутации, които са чувствителни към Kalydeco, вижте листовката или се свържете с вашия лекар или фармацевт.

Как действа Kalydeco?

Кистозната фиброза се причинява от мутации в гена *CFTR*. Този ген произвежда протеина CFTR, който действа на повърхността на клетките, за да регулира производството на слюз в белите дробове и храносмилателните сокове в червата. Мутациите понижават броя на белтъците CFTR върху повърхността на клетката или повлияват върху начина на действие на белтъка, в резултат на което слюзта и храносмилателните течности са твърде гъсти, което, от своя страна, води до блокиране, възпаление, повишен риск от белодробни инфекции и лошо храносмилане и растеж.

Активното вещество в Kalydeco, ивакафтор, повишава активността на дефектния белтък CFTR. Слизта и храносмилателните сокове стават по-малко плътни и по този начин се подпомага облекчаването на симптомите на заболяването.

Какви ползи от Kalydeco са установени в проучванията?

Самостоятелна употреба на Kalydeco

В 4 основни проучвания при пациенти с кистозна фиброза, които имат различни видове мутации, е показано, че Kalydeco е ефективен за подобряване на функцията на белите дробове. Основната мярка за ефективност в проучванията се основава на подобряването на ФЕО₁ на пациентите. ФЕО₁ е максималният обем въздух, който човек може да издиша за една секунда, и е мярка за това как функционират белите дробове. В проучванията Kalydeco е сравнен с плацебо (сляпо лечение).

В две от проучванията са обхванати 219 пациенти с кистозна фиброза, които имат мутацията *G551D*. Едното е проведено при пациенти на възраст над 12 години, а другото — при пациенти на възраст 6 до 11 години. След 24 седмици на лечение пациентите на възраст 12 години и повече, които приемат Kalydeco, имат подобрене в стойността на ФЕО₁ средно с 10,6 процентни пункта повече в сравнение с пациентите на плацебо. Сходни резултати са наблюдавани при пациентите

на възраст 6 до 11 години, при които лечението с Kalydeco води до подобрене с 12,5 процентни пункта повече в сравнение с пациентите на плацебо.

Третото проучване обхваща 39 пациенти на възраст над 6 години с кистозна фиброза, дължаща се на мутации, различни от мутацията *G551D*. След 8 седмици лечение приемалите Kalydeco пациенти имат подобрене на ФЕО₁ средно с 10,7 процентни пункта повече в сравнение с пациентите на плацебо.

Четвъртото проучване обхваща 69 пациенти на възраст 6 години и повече с кистозна фиброза, които имат мутацията *R117H*. При анализ на подгрупата пациенти на възраст 18 години и повече е отбелязано средно подобрене на ФЕО₁ с около 5 процентни пункта при пациентите, приемали Kalydeco, в сравнение с тези на плацебо. Същевременно не е установена разлика между плацебо и Kalydeco при децата на възраст 6 години или повече. В проучването са разгледани също промените в нивата на хлоридите в потта на пациентите. Във всички възрастови групи при пациентите, които приемат Kalydeco, е отбелязано намаление в нивото на хлоридите в потта в сравнение с пациентите на плацебо. Пациентите с кистозна фиброза имат високи нива на хлориди в потта поради неправилното функциониране на белтъка CFTR и намаляването на хлоридите в потта може да бъде показател, че лекарството има ефект.

В друго проучване са изследвани гранулите Kalydeco при 34 пациенти на възраст от 2 до 5 години, които имат кистозна фиброза вследствие на мутация *G551D* или *S549N*. Установено е, че гранулите Kalydeco водят до повишено телесно тегло и намалено количество на хлориди в потта. Пациентите с кистозна фиброза имат ниско телесно тегло поради проблеми с храносмилането.

Положителни резултати по отношение на намаляването на хлоридите в потта са показани също с гранули Kalydeco в едно проучване при 7 деца на възраст от 1 месец до под 4 месеца, при 6 деца на възраст от 4 месеца до под 6 месеца, при 11 деца на възраст от 6 месеца до под 12 месеца и при 19 деца на възраст от 12 месеца до под 24 месеца.

Kalydeco в комбинация с тезакафтор/ивакафтор

В две основни проучвания при пациенти с кистозна фиброза на възраст 12 години и повече и едно проучване при пациенти на възраст 6 до 12 години е показано, че Kalydeco, приеман в комбинация с тезакафтор/ивакафтор, е ефективен за подобряване на белодробната функция.

В първото проучване са обхванати 510 пациенти с кистозна фиброза, наследили мутацията *F508del* от двамата родители. Kalydeco, приеман с тезакафтор/ивакафтор, е сравнен с плацебо. След 24 седмици на лечение пациентите, които приемат лекарствата, имат средно повишение на ФЕО₁ с 3,4 процентни пункта в сравнение с намаление от 0,6 процентни пункта при пациентите на плацебо.

Във второто проучване са обхванати 248 пациенти с кистозна фиброза, които са наследили мутацията *F508del* от единия родител и имат също друга мутация в *CFTR*. Kalydeco, приеман с тезакафтор/ивакафтор, е сравнен с Kalydeco, приеман самостоятелно и с плацебо. Функцията на белия дроб е измерена след 4 седмици и след 8 седмици на лечение. Пациентите, приемали Kalydeco и тезакафтор/ивакафтор, имат средно повишение на ФЕО₁ от 6,5 процентни пункта в сравнение с повишение от 4,4 процентни пункта при пациентите, приемали само Kalydeco, и намаление с 0,3 процентни пункта при пациентите, приемали плацебо.

В проучването при пациенти на възраст 6 до 12 години са обхванати 69 пациенти, които имат мутацията *F508del* от двамата родители или от единия родител, заедно с друга мутация.

Проучването разглежда мярка за белодробно заболяване, наречена индекс на белодробен

клирънс (LCI). След 8 седмици на лечение пациентите, които приемат Kalydeco в комбинация с тезакафтор/ивакафтор, имат умерено понижение на LCI, което може да покаже, че лекарството има ефект.

Kalydeco в комбинация с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор

В четири основни проучвания при пациенти с кистозна фиброза на възраст 6 години и повече е показано, че Kalydeco в комбинация с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор е ефективен за подобряване на белодробната функция. Основната мярка за ефективност е процентът на прогнозирания FEV_1 , което е FEV_1 на лицето, сравнен със средностатистическо лице със сходни характеристики (напр. възраст, височина и пол). В тези проучвания пациентите започват със средни стойности от 60 до 88,8% от стойностите при средностатистическо здраво лице.

Първото проучване обхваща 403 пациенти на възраст 12 години и повече, които имат мутацията *F508del* (мутация, различна от клас I) и друг вид мутация, известна като мутация с „минимална функция“. След 24 седмици на лечение пациентите, които приемат Kalydeco и ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, имат средно повишение на процента на прогнозирания FEV_1 с 13,9 процентни пункта в сравнение с намаление от 0,4 процентни пункта при пациентите на плацебо.

Във второто проучване, обхващащо 107 пациенти на възраст 12 години и повече с мутация *F508del* от двамата родители, пациентите, приемали Kalydeco с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, имат средно увеличение на процента на прогнозирания FEV_1 от 10,4 процентни пункта в сравнение с увеличение от 0,4 процентни пункта при пациентите, приемали Kalydeco в комбинация с тезакафтор.

Трето проучване обхваща 258 пациенти на възраст 12 години и повече с мутация *F508del* плюс мутация, водеща до каналопатия, или с остатъчна активност на CFTR (два други вида мутации). Пациентите, които приемат Kalydeco с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор, имат средно увеличение на прогнозирания FEV_1 с 3,7 процентни пункта в сравнение със средно увеличение от 0,2 процентни пункта при пациентите, които приемат Kalydeco самостоятелно или в комбинация с тезакафтор.

Последното проучване обхваща 66 деца на възраст от 6 до 11 години с мутация *F508del* и от двамата родители или мутация *F508del* и мутация с минимална функция. Kalydeco с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор не е сравняван с други лечения. Пациентите имат увеличение на процента на прогнозирания FEV_1 и намаляване на нивата на хлоридите в потта, подобно на предишни наблюдения при възрастни и юноши, приемащи Kalydeco с ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор.

Допълнително проучване обхваща 75 деца на възраст от 2 до 5 години с мутация *F508del* от двамата родители или мутация *F508del* и мутация с минимална функция, които са лекувани с Kalydeco плюс ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. Комбинираното лечение не е сравнено с други лечения. Лечението с Kalydeco плюс ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор намалява нивото на хлорида в потта на пациентите. Това намаление на нивата на хлориди в потта е подобно на наблюдаваното при по-възрастни пациенти. Други данни също показват, че лекарството се държи по същия начин в организма на по-малките деца, както при по-големите деца и възрастните. Взети заедно, данните предполагат, че лекарството ще бъде също толкова ефективно при деца на възраст от 2 до 5 години, колкото при по-големи деца.

Друго проучване обхваща 307 пациенти на възраст от шест години нагоре, които нямат мутация *F508del*. Тези пациенти са имали поне една от 18-те често съобщавани мутации, различни от

F508del, които вероятно биха реагирали на ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор. В това проучване пациентите са получавали Kalydeco плюс ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор или плацебо в продължение на 24 седмици. Пациентите, които приемат комбинацията с Kalydeco, имат средно увеличение на процента на прогнозирания ФЕО1 с 8,9 процентни пункта в сравнение с намаление от 0,4 процентни пункта при пациентите на плацебо. Данните от 4-седмичното продължение на това проучване подкрепят тези резултати.

Подкрепящи данни са получени от неинтервенционално проучване, обхващащо 422 пациенти, които нямат мутация *F508del*. Тези пациенти са имали поне една мутация, различна от *F508del*, която вероятно би реагирала на ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор въз основа на лабораторни данни. Това проучване е показало, че след средно 16 месеца на лечение пациентите, приемащи комбинацията, са имали средно увеличение на процента на прогнозирания ФЕО1 с 4,5 процентни пункта. Данни в литературата от програма за състрадателна употреба, обхващаща 479 пациенти, които имат поне една мутация, различна от клас I, в гена *CFTR*, показват общо подобрене на процента на прогнозирания ФЕО1 с около 7,8 процентни пункта. В заключение лабораторните данни и допълнителните данни от публикувана литература подкрепят употребата на ивакафтор/тезакафтор/елексакафтор при пациенти, които имат поне една мутация, различна от клас I, в гена *CFTR*.

Какви са рисковете, свързани с Kalydeco?

За пълния списък на нежеланите реакции и ограниченията при Kalydeco вижте листовката.

Най-честите нежелани реакции при Kalydeco (които може да засегнат повече от 1 на 10 души) са главоболие, възпалено гърло, инфекции на горните дихателни пътища (инфекции на носа и гърлото), запушен нос, абдоминална (коремна) болка, назофарингит (възпаление на носа и гърлото), диария, замаяност, обрив, бактерии в храчките и повишаване на определени чернодробни ензими. Сериозните нежелани реакции включват повишени нива на чернодробните ензими, което може да е показател за увреждане на черния дроб, и коремна болка.

Защо Kalydeco е разрешен за употреба в ЕС?

Показано е, че Kalydeco, използван самостоятелно или заедно с тезакафтор плюс ивакафтор или с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор, подобрява функцията на белите дробове или нивата на хлоридите в потта при пациенти с кистозна фиброза, които имат определени мутации в гена *CFTR*. Лекарството има приемлив профил на безопасност. Поради това Европейската агенция по лекарствата реши, че ползите от употребата на Kalydeco са по-големи от рисковете и този продукт може да бъде разрешен за употреба в ЕС. Същевременно Агенцията отбеляза, че данните за ефектите на лекарството в по-дългосрочен план са ограничени и че фирмата следва да представи допълнителни данни.

Какви мерки се предприемат, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на Kalydeco?

Препоръките и предпазните мерки за безопасната и ефективна употреба на Kalydeco, които следва да се спазват от медицинските специалисти и пациентите, са включени също в кратката характеристика на продукта и в листовката.

Както при всички лекарства, данните във връзка с употребата на Kalydeco непрекъснато се проследяват. Съобщените нежелани реакции, свързани с употребата на Kalydeco, внимателно се оценяват и се предприемат всички необходими мерки за защита на пациентите.

Допълнителна информация за Kalydeco:

Kalydeco получава разрешение за употреба, валидно в ЕС, на 23 юли 2012 г.

Допълнителна информация за Kalydeco можете да намерите на уебсайта на Агенцията:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Дата на последно актуализиране на текста 03-2025.