



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/517997/2018
EMA/H/C/002494

Kalydeco (*ivakaftor*)

Pregled zdravila Kalydeco in zakaj je odobreno v EU

Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj se uporablja?

Kalydeco je zdravilo za zdravljenje cistične fibroze, tj. dedne bolezni, ki ima resne učinke na pljuča, prebavila in druge organe. Cistična fibroza prizadene celice, ki proizvajajo sluz in prebavne sokove. Posledično se tovrstni izločki zgostijo in povzročajo zaporo. Kopičenje gostih in lepljivih izločkov v pljučih povzroča vnetje in dolgotrajno okužbo. V črevesju zapora vodov iz trebušne slinavke upočasnijo prebavo hrane in povzročajo slabšo rast.

Zdravilo Kalydeco se uporablja samostojno za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih, starejših od dveh let, ki imajo eno od devetih oblik mutacije (spremembe) v genu za beljakovino, imenovano regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (CFTR). Te oblike mutacij so: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* in *S549R* (znane kot mutacije spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane).

Zdravilo Kalydeco se samostojno uporablja tudi za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo, starejših od 18 let, ki imajo v genu *CFTR* mutacijo *R117H*.

Zdravilo Kalydeco se uporablja tudi skupaj z drugim zdravilom za zdravljenje cistične fibroze, ki vsebuje učinkovino tezakaftor in ivakaftor, in sicer za zdravljenje bolnikov s cistično fibrozo, starejših od 12 let, ki imajo v genu *CFTR* mutacijo *F508del*. Zdravili se uporabljata pri bolnikih, ki so mutacijo *F508del* podedovali od obeh staršev, zato je ta prisotna v obeh kopijah gena *CFTR*. Prav tako se uporabljata pri bolnikih, ki so mutacijo *F508del* podedovali od enega starša in imajo tudi eno od naslednjih mutacij *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ali *3849+10kbC→T*.

Zdravilo Kalydeco vsebuje učinkovino ivakaftor.

Cistična fibroza je redka bolezen, zato je bilo zdravilo Kalydeco 8. julija 2008 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni). Nadaljnje informacije glede določitve zdravila sirote lahko najdete tukaj: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation).



Kako se zdravilo Kalydeco uporablja?

Predpisovanje in izdaja zdravila Kalydeco je le na recept. Predpiše ga lahko samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze, in sicer samo bolnikom, ki imajo potrjene zgoraj navedene mutacije.

Zdravilo Kalydeco je na voljo v obliki tablet (150 mg) in zrn (50 mg in 75 mg) v vrečicah. Pri otrocih, starih dve leti ali več, s telesno maso manj kot 25 kg je treba uporabiti zrnca. Treba jih je zmešati s 5 ml mehke hrane ali tekočine, da se pripravi suspenzija, ki jo je treba vzeti peroralno.

Tablete se uporabljajo pri odraslih in otrocih, starejših od šest let, s telesno maso 25 kg ali več.

Odmerek in pogostnost jemanja zdravila Kalydeco sta odvisna od tega, ali se zdravilo jemlje samostojno ali skupaj s tezakaftorjem in ivakaftorjem.

Odmerke zdravila Kalydeco je treba prilagoditi, če bolnik jemlje drugo zdravilo, imenovano $\square\square$ „zmeren ali močan zaviralec CYP3A“, kot so nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivičnim okužbam. Prav tako je treba odmerke včasih zmanjšati pri bolnikih z okvaro jeter.

Za več informacij glede uporabe zdravila Kalydeco glejte navodilo za uporabo ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako zdravilo Kalydeco deluje?

Cistično fibrozo povzročajo mutacije v genu *CFTR*. Ta gen proizvaja beljakovino CFTR, ki deluje na površini celic in uravnava nastajanje sluzi in prebavnih sokov. Mutacije zmanjšujejo število beljakovin CFTR na celični površini ali pa vplivajo na način delovanja beljakovine.

Učinkovina v zdravilu Kalydeco, ivakaftor, povečuje delovanje okvarjene beljakovine CFTR. Tako se sluz in prebavni sokovi razredčijo, kar ublaži simptome bolezni.

Kakšne koristi zdravila Kalydeco so se pokazale v študijah?

Mutacije *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N*, *S549R*, *R117H*

V štirih glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so imeli različne mutacije, je bilo dokazano, da je zdravilo Kalydeco učinkovito pri izboljševanju delovanja pljuč. V teh študijah je bilo glavno merilo učinkovitosti izboljšanje bolnikove vrednosti FEV_1 . FEV_1 je največja količina zraka, ki jo lahko oseba izdihne v eni sekundi, in je merilo delovanja pljuč. V teh študijah so zdravilo Kalydeco primerjali s placebom (zdravilom brez učinkovine).

Dve študiji sta vključevali 219 bolnikov s cistično fibrozo, ki so imeli mutacijo *G551D*. Ena od študij je bila izvedena pri bolnikih, starejših od 12 let, medtem ko je druga vključevala bolnike, stare od šest do 11 let. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV_1 pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so jemali zdravilo Kalydeco, povprečno izboljšala za 10,6 odstotne točke več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Podobni rezultati so bili opaženi pri bolnikih, starih od šest do 11 let, pri katerih se je zaradi zdravljenja z zdravilom Kalydeco vrednost FEV_1 izboljšala za 12,5 odstotne točke več kot pri jemanju placeba.

V tretjo študijo je bilo vključenih 39 bolnikov, starejših od šest let, s cistično fibrozo zaradi drugih oblik mutacij, ki ni *G551D*. Po osmih tednih zdravljenja se je vrednost FEV_1 pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, povprečno izboljšala za 10,7 odstotne točke več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo.

Četrta študija je vključevala 69 bolnikov s cistično fibrozo, starejših od šest let, ki so imeli mutacijo *R117H*. Pri otrocih, starejših od šest let, niso opazili razlike med jemanjem placeba in zdravila Kalydeco. Kljub temu je bilo pri analizi samo podskupine bolnikov, starejših od 18 let, pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, opaziti povprečno izboljšanje za približno 5,0 odstotne točke več kot pri tistih, ki so jemali placebo.

V še eni študiji so proučevali zrnca zdravila Kalydeco pri 34 bolnikih, starih od dve do pet let, ki so imeli cistično fibrozo zaradi oblik mutacij *G551D* ali *S549N*. Ugotovili so, da je jemanje zrnca zdravila Kalydeco privedlo do višje telesne mase in manjše količine kloridov v znoju. Telesna masa bolnikov s cistično fibrozo je zaradi težav pri prebavi hrane nizka, poleg tega pa imajo ti bolniki zaradi nepravilnega delovanja beljakovine CFTR tudi visoke ravni kloridov v znoju.

Mutacija *F508del*, podedovana od obeh staršev, ali mutacija *F508del*, podedovana od enega starša, in mutacije *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ali *3849+10kbC→T*

V dveh glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, starejših od 12 let, se je pokazalo, da zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem učinkovito izboljšuje delovanje pljuč. Glavno merilo učinkovitosti je bilo izboljšanje bolnikove vrednosti FEV₁.

V prvo študijo je bilo vključenih 510 bolnikov s cistično fibrozo, ki so podedovali mutacijo *F508del* od obeh staršev. Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem so primerjali s placebom. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem, povprečno povečala za 3,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa se je zmanjšala za 0,6 odstotne točke.

V drugo študijo je bilo vključenih 248 bolnikov s cistično fibrozo, ki so podedovali mutacijo *F508del* od enega starša in so imeli še eno mutacijo *CFTR*. Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem so primerjali z zdravilom Kalydeco samim in placebom. Delovanje pljuč je bilo izmerjeno po štirih in osmih tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem, se je vrednost FEV₁ povprečno povečala za 6,5 odstotne točke, medtem ko se je pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Kalydeco, povečala za 4,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa zmanjšala za 0,3 odstotne točke.

Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Kalydeco?

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Kalydeco (ki se lahko pojavijo pri več kot 1 bolniku od 10) so glavobol, vneto žrelo, okužba zgornjih dihal (okužba nosu in žrela), zamašen nos, bolečine v trebuhu, nazofaringitis (vnetje nosu in žrela), driska, omotica, izpuščaji, bakterije v izpljunku (sluzi) in zvišane vrednosti nekaterih jetrnih encimov. Resni neželeni učinki vključujejo bolečine v trebuhu in zvišane vrednosti jetrnih encimov.

Za celoten seznam neželenih učinkov in omejitev pri uporabi zdravila Kalydeco glejte navodilo za uporabo.

Zakaj je bilo zdravilo Kalydeco odobreno v EU?

Izkazalo se je, da samostojna uporaba zdravila Kalydeco in njegova uporaba v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem izboljšujeta delovanje pljuč pri bolnikih z določenimi mutacijami. Poleg tega je bilo ugotovljeno, da ima zdravilo sprejemljiv varnostni profil. Evropska agencija za zdravila je zato zaključila, da so koristi zdravila Kalydeco večje od z njim povezanih tveganj, in priporočila, da se

odobri za uporabo v EU. Opozorila je tudi, da so o dolgoročnih učinkih zdravila na voljo le omejeni podatki in da mora podjetje priskrbeti dodatne informacije.

Kateri ukrepi se izvajajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila Kalydeco?

Podjetje, ki trži zdravilo Kalydeco, trenutno izvaja študijo pri bolnikih, ki so bili ob začetku zdravljenja stari od dve do pet let, da bi ocenilo dolgoročne učinke zgodnjega zdravljenja.

Priporočila in previdnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Kalydeco upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni tudi v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

Tako kot za vsako zdravilo se tudi podatki o uporabi zdravila Kalydeco stalno spremljajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravilu Kalydeco, se skrbno ovrednotijo in po potrebi se sprejmejo ukrepi za zaščito bolnikov.

Druge informacije o zdravilu Kalydeco

Za zdravilo Kalydeco je bilo 23. julija 2012 izdano dovoljenje za promet, veljavno po vsej EU.

Nadaljnje informacije o zdravilu Kalydeco so na voljo na spletni strani agencije: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports).

Pregled je bil nazadnje posodobljen 09-2018.