



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/688942/2021
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, което съдържа активното вещество ивакафтор (*ivacaftor*). Използва се за лечение на кистозна фиброза — наследствено заболяване, което се отразява сериозно върху белите дробове, храносмилателната система и други органи.

Kalydeco се използва за лечение на кистозна фиброза при пациенти на възраст 4 месеца и повече, които имат една от следните мутации (промени) в гена за протеин, наречен „трансмембранен регулатор на проводимостта при кистозна фиброза“ (CFTR): *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* и *S549R*.

Kalydeco се използва също в комбинация с лекарство, съдържащо тезакафтор и 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* плюс една от следните мутации в CFTR: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* или *3849+10kbC→T*.

Kalydeco се използва също в комбинация с друго лекарство, съдържащо ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор, за лечение на пациенти на възраст 6 години и повече, които имат поне една мутация *F508del* в гена CFTR.

Кистозната фиброза се счита за рядко заболяване и Kalydeco е определен като „лекарство сирак“ (лекарство, използвано при редки заболявания) на 8 юли 2008 г. Допълнителна информация за лекарствата сираци можете да намерите тук:

ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556.

Как се използва Kalydeco?

Kalydeco се отпуска по лекарско предписание. Kalydeco трябва да се предписва само от лекар с опит в лечението на кистозна фиброза и само на пациенти, за които е установено, че имат горепосочените мутации.

Kalydeco се предлага под формата на таблетки и гранули в саше. При кърмачета и деца на възраст 4 месеца и повече с тегло от 5 до 25 kg трябва да се използват гранулите. Гранулите

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



трябва да се смесват с 5 ml мека храна или течност, за да се направи суспензия за приемане през устата.

При възрастни и деца на 6 години и повече и с тегло над 25 kg се използват таблетките.

Дозата и честотата зависят от това дали Kalydeco се използва самостоятелно или в комбинация с тезакафтор плюс ивакафтор или с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор.

Може да се наложи дозата на Kalydeco да се коригира, ако пациентът приема също лекарство, наречено „умерен или силен инхибитор на СYP3A“, например определени антибиотици или лекарства против гъбични инфекции, като тези лекарства не трябва да се приемат с Kalydeco от пациенти на възраст 4 до 6 месеца. При пациенти с намалена бъбречна функция може да се наложи коригиране на дозата.

За повече информация относно употребата на Kalydeco вижте листовката или се свържете с вашия лекар или фармацевт.

Как действа Kalydeco?

Кистозната фиброза се причинява от мутации в *CFTR* гена. Този ген отговаря за CFTR протеина, който действа по повърхността на клетките, за да регулира производството на слюз и храносмилателни сокове. Мутациите понижават количеството на CFTR протеини върху повърхността на клетката или повлияват върху начина на функциониране на протеина.

Активното вещество в Kalydeco, ивакафтор, повишава активността на дефектния протеин CFTR. Служта 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?

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

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 на 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 и повече години с кистозна фиброза, които имат мутацията *R117H*. При анализ единствено на подгрупата пациенти на възраст 18

години и повече е отбелязано средно подобрене на ФЕО₁ с около 5 процентни пункта на ФЕО₁ при пациентите, приемали Kalydeco, в сравнение с пациентите 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 CFTR протеина 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 между 2 и 5 години, които имат кистозна фиброза вследствие на мутацията *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 са показани също с гранули Kalydeco в едно проучване 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.

F508del* мутации от двамата родители или *F508del* мутация от единия родител и една от следните мутации от втория родител: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* или *3849+10kbC→T

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 плюс 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 *CFTR* мутация. Kalydeco, приеман с тезакафтор плюс 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 плюс ивакафтор, имат средно повишение на FEV₁ 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, приемали Kalydeco в комбинация с тезакафтор плюс ивакафтор, имат умерено намаляване на LCI, което може да покаже, че лекарството има ефект.

F508del мутация от двамата родители или F508del мутация от единия родител

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 процента на прогнозирания ФЕО₁, който е ФЕО₁ на лицето, в сравнение 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* и друг вид мутация, известна като „минимална функция“. След 24 седмици на лечение пациентите, които приемат Kalydeco и ивакафтор, тезакафтор плюс елексакафтор, имат средно повишение на процента на прогнозирания ФЕО₁ 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 плюс елексакафтор, имат средно увеличение на процента на прогнозирания ФЕО₁ 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, приемали Kalydeco с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор, имат средно повишение на процента на прогнозирания ФЕО₁ от 3,7 процентни пункта в сравнение с повишение от 0,2 процентни пункта при пациентите, които приемат Kalydeco самостоятелно или с комбинация с тезакафтор.

Последното проучване обхваща 66 деца на възраст от 6 до 11 години с мутация *F508del* и то двамата родители или мутация *F508del* и мутация с минимална функция. Kalydeco с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор не е сравняван с други лечения. Пациентите имат увеличение на процента на прогнозирания ФЕО₁ и намаляване на нивата на хлоридите в потта, подобно на предишни наблюдения при възрастни и юноши, приемащи Kalydeco с ивакафтор, тезакафтор и елексакафтор.

Какви са рисковете, свързани с Kalydeco?

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.

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

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 определени мутации. 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?

За да се оценят дългосрочните ефекти от ранното лечение, фирмата, която предлага Kalydeco, понастоящем провежда проучване при деца, които в началото на лечението са на възраст 2 до 5 години.

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 12-2021.