



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/688942/2021
EMA/H/C/002494

Kalydeco (*ivacaftorum*)

Přehled pro přípravek Kalydeco a proč byl přípravek registrován v EU

Co je přípravek Kalydeco a k čemu se používá?

Kalydeco je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku ivakaftor. Používá se k léčbě cystické fibrózy, dědičného onemocnění, které má závažné účinky na plíce, trávicí systém a další orgány.

Přípravek Kalydeco se používá samostatně k léčbě cystické fibrózy u pacientů ve věku od 4 měsíců, kteří mají jednu z těchto mutací (změn) v genu pro bílkovinu zvanou transmembránový regulátor vodivosti u cystické fibrózy (CFTR): *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* a *S549R*.

Přípravek Kalydeco se používá rovněž v kombinaci s léčivým přípravkem, který obsahuje tezakaftor a ivakaftor, k léčbě pacientů ve věku od 6 let, kteří zdělili mutaci *F508del* v genu *CFTR* od obou rodičů nebo kteří zdělili mutaci *F508del* a jednu z těchto mutací v genu *CFTR*: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* nebo *3849+10kbC→T*.

Přípravek Kalydeco se používá také v kombinaci s dalším léčivým přípravkem obsahujícím ivakaftor, tezakaftor a elexakaftor k léčbě pacientů ve věku od 6 let, kteří mají v genu *CFTR* alespoň jednu mutaci *F508del*.

Cystická fibróza je vzácné onemocnění a přípravek Kalydeco byl označen dne 8. července 2008 jako „léčivý přípravek pro vzácná onemocnění“. Další informace o tomto vzácném onemocnění naleznete zde: ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556.

Jak se přípravek Kalydeco používá?

Výdej přípravku Kalydeco je vázán na lékařský předpis. Měl by jej předepisovat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou cystické fibrózy, a to pouze pacientům, u kterých bylo potvrzeno, že mají výše uvedené mutace.

Přípravek Kalydeco je k dispozici ve formě tablet a granulí v sáčku. U kojenců a dětí ve věku od 4 měsíců s tělesnou hmotností od 5 do 25 kg by se měly používat granule, které je třeba smíchat s 5 ml měkké stravy nebo tekutiny, čímž vznikne suspenze k ústnímu podání.

Tablety se používají u dospělých a dětí ve věku od 6 let s tělesnou hmotností 25 kg nebo větší.

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



Dávka a četnost podávání závisí na tom, zda se přípravek Kalydeco užívá samostatně, nebo v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem, nebo v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem.

Pokud pacient užívá rovněž typ léčivého přípravku zvaný „středně silný nebo silný inhibitor CYP3A“, jako jsou určitá antibiotika nebo léčivé přípravky proti plísňovým infekcím, je možné, že dávku přípravku Kalydeco bude nutné upravit, přičemž pacienti ve věku od 4 do 6 měsíců by tyto léčivé přípravky v kombinaci s přípravkem Kalydeco užívat neměli. Dávku může být nutné upravit také u pacientů se sníženou funkcí jater.

Více informací o používání přípravku Kalydeco naleznete v příbalové informaci nebo se obraťte na svého lékaře či lékárníka.

Jak přípravek Kalydeco působí?

Cystická fibróza je způsobena mutacemi v genu *CFTR*. Tento gen vytváří bílkovinu CFTR, která působí na povrchu buněk a reguluje tvorbu hlenu a trávicích šťáv. Tyto mutace snižují množství bílkoviny CFTR na povrchu buněk nebo ovlivňují způsob, jakým CFTR působí.

Léčivá látka v přípravku Kalydeco, ivakaftor, zvyšuje aktivitu defektní bílkoviny CFTR. To vede k naředění hlenu a trávicích šťáv, což pomáhá zmírnit příznaky onemocnění.

Jaké přínosy přípravku Kalydeco byly prokázány v průběhu studií?

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

Přípravek Kalydeco prokázal účinnost v rámci zlepšování funkce plic ve čtyřech hlavních studiích zahrnujících pacienty s cystickou fibrózou s různými mutacemi. Hlavní měřítko účinnosti v těchto studiích vycházelo ze zlepšení hodnoty FEV₁ u pacientů. FEV₁ je maximální objem vzduchu, který osoba dokáže vydechnout za jednu sekundu. Je ukazatelem toho, jak dobře plíce fungují. Studie porovnávaly přípravek Kalydeco s placebem (neúčinným přípravkem).

Dvě z těchto studií zahrnovaly 219 pacientů s cystickou fibrózou, kteří měli mutaci *G551D*. Do jedné studie byli zařazeni pacienti ve věku od 12 let a do druhé pacienti ve věku od 6 do 11 let. Po 24 týdnech léčby vykazovali pacienti ve věku od 12 let, kteří užívali přípravek Kalydeco, zlepšení hodnoty FEV₁ v průměru o 10,6 procentního bodu více než pacienti užívatí placebo. Podobné výsledky byly zaznamenány u pacientů ve věku od 6 do 11 let, u nichž léčba přípravkem Kalydeco vedla ke zlepšení o 12,5 procentního bodu více než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo.

Třetí studie zahrnovala 39 pacientů ve věku od 6 let s cystickou fibrózou způsobenou několika mutacemi, nikoli však *G551D*. Po osmi týdnech léčby vykazovali pacienti, kteří užívali přípravek Kalydeco, zlepšení hodnoty FEV₁ v průměru o 10,7 procentního bodu více než pacienti užívatí placebo.

Čtvrtá studie zahrnovala 69 pacientů ve věku od 6 let s cystickou fibrózou, kteří měli mutaci *R117H*. V rámci analýzy podskupiny pacientů ve věku od 18 let bylo u pacientů užívatí přípravku Kalydeco zaznamenáno zlepšení hodnoty FEV₁ v průměru o přibližně 5 procentních bodů ve srovnání s pacienty užívatí placebo. U dětí ve věku od 6 let však nebyly mezi placebem a přípravkem Kalydeco zaznamenány žádné rozdíly. Studie zkoumala také změny v množství chloridů v potu pacientů. Ve všech věkových skupinách došlo u pacientů užívatí přípravku Kalydeco na rozdíl od pacientů užívatí placebo ke snížení množství chloridů v potu. Pacienti s cystickou fibrózou mají v důsledku toho, že CFTR náležitě nefunguje, vysoké množství chloridů v potu, a jeho snížení může být tudíž známkou působení přípravku.

Další studie zkoumala přípravek Kalydeco ve formě granulí u 34 pacientů ve věku od 2 do 5 let s cystickou fibrózou způsobenou mutací *G551D* nebo *S549N*. V této studii bylo zjištěno, že užívání přípravku Kalydeco ve formě granulí vede ke zvýšení tělesné hmotnosti a snížení množství chloridů v potu. Pacienti s cystickou fibrózou mají v důsledku problémů s trávením nízkou tělesnou hmotnost.

Příznivé výsledky byly prokázány také u přípravku Kalydeco ve formě granulí ve studii, do které bylo zařazeno 6 dětí ve věku od 4 do 6 měsíců, 11 dětí ve věku od 6 do 12 měsíců a 19 dětí ve věku od 12 do 24 měsíců.

Mutace *F508del* od obou rodičů nebo mutace *F508del* od jednoho rodiče a jedna z těchto mutací od druhého rodiče: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* nebo *3849+10kbC→T*

Ve dvou hlavních studiích u pacientů s cystickou fibrózou ve věku od 12 let a v jedné studii u pacientů ve věku od 6 do 12 let bylo prokázáno, že přípravek Kalydeco užívaný v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem je účinný v rámci zlepšování funkce plic.

První studie zahrnovala 510 pacientů s cystickou fibrózou, kteří od obou rodičů zdělili mutaci *F508del*. Přípravek Kalydeco užívaný v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem byl porovnáván s placebem. Po 24 týdnech léčby došlo u pacientů, kteří užívali tyto léčivé přípravky, ke zvýšení hodnoty FEV_1 v průměru o 3,4 procentního bodu ve srovnání se snížením o 0,6 procentního bodu u pacientů užívajících placebo.

Druhá studie zahrnovala 248 pacientů s cystickou fibrózou, kteří zdělili mutaci *F508del* od jednoho rodiče a kteří měli rovněž jinou mutaci v genu *CFTR*. Přípravek Kalydeco užívaný v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem byl porovnáván s přípravkem Kalydeco užívaným samostatně a s placebem. Funkce plic byla měřena po čtyřech a po osmi týdnech léčby. U pacientů užívajících přípravek Kalydeco v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem bylo zaznamenáno zvýšení hodnoty FEV_1 v průměru o 6,5 procentního bodu ve srovnání se zvýšením o 4,4 procentního bodu u pacientů užívajících pouze přípravek Kalydeco a snížením o 0,3 procentního bodu u pacientů užívajících placebo.

Do studie u pacientů ve věku od 6 do 12 let bylo zařazeno 69 pacientů, kteří vykazovali mutaci *F508del* od obou rodičů, nebo od jednoho rodiče společně s další mutací. Studie zkoumala míru onemocnění plic zvanou očišťovací index plic (LCI). Po osmi týdnech léčby došlo u pacientů užívajících přípravek Kalydeco v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem k mírnému snížení LCI, což může naznačovat, že tento léčivý přípravek je účinný.

Mutace *F508del* od obou rodičů nebo mutace *F508del* od jednoho rodiče

Ve čtyřech hlavních studiích u pacientů s cystickou fibrózou ve věku od 6 let byl přípravek Kalydeco užívaný v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem účinný v rámci zlepšování funkce plic. Hlavním měřítkem účinnosti byla hodnota $ppFEV_1$, což je hodnota FEV_1 u pacienta porovnaná s hodnotou průměrné osoby s podobnými charakteristikami (např. věkem, výškou a pohlavím). Při zahájení těchto studií pacienti v průměru vykazovali hodnoty na úrovni 60 až 88,8 % hodnot průměrné zdravé osoby.

Do první studie bylo zařazeno 403 pacientů ve věku od 12 let s mutací *F508del* a dalším typem mutace známým jako mutace „s minimální funkcí“. Po 24 týdnech léčby došlo u pacientů, kteří užívali přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem, ke zvýšení hodnoty $ppFEV_1$ v průměru o 13,9 procentního bodu ve srovnání se snížením o 0,4 procentního bodu u pacientů užívajících placebo.

Do druhé studie bylo zařazeno 107 pacientů ve věku od 12 let s mutací *F508del* od obou rodičů. U pacientů, kteří užívali přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem, došlo k průměrnému zvýšení hodnoty ppFEV₁ o 10,4 procentního bodu ve srovnání se zvýšením o 0,4 procentního bodu u pacientů užívajících pouze kombinaci přípravku Kalydeco a tezakaftoru.

Do třetí studie bylo zařazeno 258 pacientů ve věku od 12 let s mutací *F508del* a dále buď s mutací ovlivňující otevírání kanálu, nebo s mutací spojenou s reziduální aktivitou CFTR (dvěma dalšími typy mutací). U pacientů, kteří užívali přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem došlo k průměrnému zvýšení hodnoty ppFEV₁ o 3,7 procentního bodu ve srovnání se zvýšením o 0,2 procentního bodu u pacientů, kteří užívali pouze přípravek Kalydeco, nebo kombinaci přípravku Kalydeco a tezakaftoru.

Do poslední studie bylo zařazeno 66 dětí ve věku od 6 do 11 let buď s mutací *F508del* od obou rodičů, nebo s mutací *F508del* a s mutací „s minimální funkcí“. Přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem nebyl porovnáván s jinými typy léčby. Pacienti vykazovali zvýšení hodnoty ppFEV₁ a snížení množství chloridů v potu, což se podobá výsledkům, které byly zaznamenány dříve u dospělých a dospívajících užívajících přípravek Kalydeco v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem.

Jaká rizika jsou spojena s přípravkem Kalydeco?

Nejčastějšími nežádoucími účinky přípravku Kalydeco (které mohou postihnout více než 1 osobu z 10) jsou bolest hlavy, bolest v krku, infekce horních cest dýchacích (infekce nosu a hrdla), a překrvení nosní sliznice (ucpaný nos), bolest břicha, nazofaryngitida (zánět nosohltanu), průjem, závratě, vyrážka, přítomnost bakterií ve sputu (vykašlaném hleny) a zvýšení hladiny některých jaterních enzymů. Závažné nežádoucí účinky zahrnují zvýšení hladin jaterních enzymů, což může být známkou poškození jater, a bolest břicha.

Úplný seznam nežádoucích účinků a omezení přípravku Kalydeco je uveden v příbalové informaci.

Na základě čeho byl přípravek Kalydeco registrován v EU?

Bylo prokázáno, že u pacientů s určitými mutacemi přípravek Kalydeco užívaný samostatně, v kombinaci s tezakaftorem a ivakaftorem, nebo v kombinaci s ivakaftorem, tezakaftorem a elexakaftorem zlepšuje funkci plic nebo snižuje množství chloridů v potu. Přípravek má přijatelný bezpečnostní profil. Evropská agentura pro léčivé přípravky proto rozhodla, že přínosy přípravku Kalydeco převyšují jeho rizika, a může tak být registrován k použití v EU. Agentura však také konstatovala, že o dlouhodobějších účincích tohoto přípravku jsou k dispozici pouze omezené údaje a že by společnost měla poskytnout další údaje.

Jaká opatření jsou uplatňována k zajištění bezpečného a účinného používání přípravku Kalydeco?

Společnost, která přípravek Kalydeco dodává na trh, provádí studii u dětí, které byly při zahájení léčby ve věku od 2 do 5 let, s cílem vyhodnotit dlouhodobé účinky časně léčby.

Do souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace byla rovněž zahrnuta doporučení a opatření pro bezpečné a účinné používání přípravku Kalydeco, která by měla být dodržována zdravotnickými pracovníky i pacienty.

Jako u všech léčivých přípravků jsou údaje o používání přípravku Kalydeco průběžně sledovány. Nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s přípravkem Kalydeco jsou pečlivě hodnoceny a jsou učiněna veškerá nezbytná opatření, aby bylo chráněno zdraví pacientů.

Další informace o přípravku Kalydeco

Přípravku Kalydeco bylo uděleno rozhodnutí o registraci platné v celé EU dne 23. července 2012.

Další informace o přípravku Kalydeco jsou k dispozici na internetových stránkách agentury na adrese ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Tento přehled byl naposledy aktualizován v 12-2021.