



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivakaftor*)

Pregled informacija o lijeku Kalydeco i zašto je odobren u EU-u

Što je Kalydeco i za što se primjenjuje?

Kalydeco je lijek koji sadrži djelatnu tvar ivakaftor. Koristi se za liječenje cistične fibroze, nasljedne bolesti koja ima ozbiljne učinke na pluća, probavni sustav i druge organe.

Lijek Kalydeco primjenjuje se samostalno za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od četiri mjeseca i starijih koji imaju jednu od sljedećih mutacija (promjena) u genu za bjelančevinu koji se naziva „cistično-fibrozni transmembranski regulator provodljivosti“ (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* i *S549R*

Primjenjuje se i zajedno s lijekom koji sadrži tezakaftor i ivakaftor za liječenje bolesnika u dobi od šest godina i starijih koji su naslijedili mutaciju *F508del* u genu *CFTR* od obaju roditelja ili koji su naslijedili mutaciju *F508del* i jednu od sljedećih mutacija u genu *CFTR*: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* ili *3849+10kbC→T*.

Kalydeco se također primjenjuje zajedno s drugim lijekom koji sadrži ivakaftor, tezakaftor i eleksakaftor za liječenje bolesnika u dobi od šest godina i starijih koji imaju barem jednu mutaciju *F508del* u genu *CFTR*.

Cistična fibroza rijetka je bolest, a lijek Kalydeco dobio je status „lijeka za rijetke bolesti“ 8. srpnja 2008. Više informacija o statusu lijeka za rijetku bolest možete naći ovdje:

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

Kako se Kalydeco primjenjuje?

Kalydeco se izdaje samo na recept. Lijek treba propisivati samo liječnik s iskustvom u liječenju cistične fibroze, i to samo bolesnicima kojima su utvrđene prethodno navedene mutacije.

Lijek Kalydeco dostupan je u obliku tableta i granula u vrećici. Dojenčadi i djeci u dobi od četiri mjeseca i starijoj te tjelesne težine od 5 do 25 kg treba davati granule. Granule je potrebno pomiješati s 5 ml mekane hrane ili tekućine kako bi se dobila suspenzija koja se uzima kroz usta.

Tablete se primjenjuju u odraslih i djece u dobi od šest godina i starije, tjelesne težine od najmanje 25 kg.

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



Doza i učestalost ovise o tome primjenjuje li se Kalydeco samostalno ili u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom ili u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom.

Dozu lijeka Kalydeco možda će trebati prilagoditi ako bolesnik uzima i vrstu lijeka naziva „umjereni ili snažni inhibitor CYP3A“, kao što su određeni antibiotici ili lijekovi protiv gljivičnih infekcija. Ti lijekovi ne smiju se davati u kombinaciji s lijekom Kalydeco bolesnicima u dobi od četiri mjeseca do šest mjeseci. Dozu će također možda trebati prilagoditi u bolesnika sa smanjenom funkcijom jetre.

Za više informacija o primjeni lijeka Kalydeco pročitajte uputu o lijeku odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

Kako djeluje Kalydeco?

Cističnu fibrozu uzrokuju mutacije u genu *CFTR*. Taj gen proizvodi bjelančevinu CFTR, koja djeluje na površini stanica kako bi regulirala proizvodnju sluzi i probavnih sokova. Mutacije smanjuju broj bjelančevina CFTR na površini stanica ili utječu na njihovo djelovanje.

Djelatna tvar u lijeku Kalydeco, ivakaftor, povećava aktivnost oštećene bjelančevine CFTR. Sluz i probavni sokovi postaju rjeđi, što pomaže u ublažavanju simptoma bolesti.

Koje su koristi od lijeka Kalydeco utvrđene u ispitivanjima?

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

U četirima je glavnim ispitivanjima utvrđeno kako je lijek Kalydeco učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali razne mutacije. Glavni kriterij učinkovitosti u tim ispitivanjima temeljio se na poboljšanju forsiranog izdisajnog volumena FEV₁ u bolesnika. FEV₁ je najveća količina zraka koju osoba može izdahnuti u jednoj sekundi te pokazuje koliko dobro funkcioniraju pluća. U ispitivanjima je lijek Kalydeco uspoređen s placebo (prividnim liječenjem).

U dvama je ispitivanjima sudjelovalo 219 bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom *G551D*. U jednom su ispitivanju sudjelovali bolesnici stariji od 12 godina, dok su u drugome sudjelovali bolesnici u dobi od 6 do 11 godina. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici u dobi od 12 godina i stariji koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ za 10,6 postotnih bodova više od bolesnika koji su uzimali placebo. Slični su rezultati opaženi u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina u kojih je terapija lijekom Kalydeco dovela do poboljšanja za 12,5 postotnih bodova više nego u bolesnika koji su uzimali placebo.

U trećem je ispitivanju sudjelovalo 39 bolesnika starijih od šest godina s cističnom fibrozom koju je uzrokovalo nekoliko drugih mutacija osim mutacije *G551D*. Nakon osam tjedana liječenja bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ za 10,7 postotnih bodova više od bolesnika koji su uzimali placebo.

U četvrtom je ispitivanju sudjelovalo 69 bolesnika u dobi od šest godina i starijih s cističnom fibrozom i mutacijom *R117H*. Analizom isključivo potkategorije bolesnika u dobi od 18 godina i starijih opaženo je da je prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ u bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco za približno 5 postotnih bodova više nego u bolesnika koji su uzimali placebo. Međutim, nije opažena razlika između placeba i lijeka Kalydeco za djecu u dobi od šest godina i stariju. Tijekom ispitivanja promatrane su i promjene razine klorida u znoju bolesnika. U svim dobnim skupinama došlo je do smanjenja razine klorida u znoju bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco u odnosu na one koji su uzimali placebo. Bolesnici s cističnom fibrozom imaju visoku razinu klorida u znoju zbog toga što CFTR ne funkcionira ispravno, a smanjenje klorida u znoju može značiti da lijek djeluje.

U drugom ispitivanju, u kojem je ispitivan lijek Kalydeco u granulama, sudjelovala su 34 bolesnika u dobi od dvije godine do pet godina s cističnom fibrozom uzrokovanom mutacijama *G551D* ili *S549N*. U ispitivanju je utvrđeno da je lijek Kalydeco u granulama doveo do povećanja tjelesne težine i smanjenja klorida u znoju. Bolesnici s cističnom fibrozom imaju nisku tjelesnu težinu zbog problema s probavom hrane.

Pozitivni su rezultati također utvrđeni primjenom lijeka Kalydeco u granulama u ispitivanju koje je obuhvatilo šestoro djece u dobi od četiri mjeseca do manje od šest mjeseci, jedanaestero djece u dobi od 6 mjeseci do manje od 12 mjeseci i devetnaestero djece u dobi od 12 mjeseci do manje od 24 mjeseca.

Mutacija *F508del* naslijeđena od obaju roditelja ili mutacija *F508del* naslijeđena od jednog roditelja te jedna od sljedećih mutacija naslijeđena od drugog roditelja: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ili *3849+10kbC→T*.

Lijek Kalydeco koji se davao u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom pokazao se učinkovitim u poboljšavanju funkcije pluća u dvama glavnim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od 12 godina i stariji te u jednom ispitivanju na bolesnicima od 6 do 12 godina.

Prvo je ispitivanje obuhvaćalo 510 bolesnika s cističnom fibrozom koji su naslijedili mutaciju *F508del* od obaju roditelja. Lijek Kalydeco primijenjen s tezakaftorom i ivakaftorom uspoređen je s placebom. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici koji su uzimali lijekove imali su prosječno povećanje vrijednosti FEV₁ od 3,4 postotna boda u usporedbi sa smanjenjem od 0,6 postotnih bodova u bolesnika koji su uzimali placebo.

U drugom je ispitivanju sudjelovalo 248 bolesnika s cističnom fibrozom koji su naslijedili mutaciju *F508del* od jednog roditelja te koji imaju i drugu mutaciju *CFTR-a*. Lijek Kalydeco koji se primjenjivao u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom uspoređen je s učinkom samostalne primjene lijeka Kalydeco te s placebom. Funkcija pluća mjerena je nakon četiri tjedna i osam tjedana liječenja. Bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti FEV₁ od 6,5 postotnih bodova u usporedbi s povećanjem od 4,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali samo Kalydeco te sa smanjenjem od 0,3 postotna boda u bolesnika koji su uzimali placebo.

Ispitivanje provedeno na bolesnicima u dobi od 6 do 12 godina obuhvatilo je 69 bolesnika s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja ili naslijeđenom od jednog roditelja uz još jednu mutaciju. U ispitivanju je promatrano mjerilo bolesti pluća koje se naziva indeks klirensa pluća (LCI). Nakon osam tjedana terapije, bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom imali su umjereno smanjenje LCI-a, što može značiti da lijek djeluje.

Mutacija *F508del* naslijeđena od obaju roditelja i mutacija *F508del* naslijeđena od jednog roditelja

Lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom bio je učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u četirima glavnim ispitivanjima na bolesnicima s cističnom fibrozom u dobi od šest godina i starijih. Glavno mjerilo učinkovitosti bio je ppFEV₁, tj. vrijednost FEV₁ neke osobe u usporedbi s onom prosječne osobe sličnih osobina (kao što su dob, visina i spol). Na početku tih ispitivanja bolesnici su imali prosječne vrijednosti na razini od 60 do 88,8% vrijednosti zabilježenih u prosječne zdrave osobe.

Prvo je ispitivanje uključivalo 403 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* i drugom vrstom mutacije, poznatom kao mutacija „minimalne funkcije“. Nakon 24 tjedna terapije bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 13,9 postotnih bodova u usporedbi sa smanjenjem od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali placebo.

U drugom ispitivanju koje je obuhvatilo 107 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja, bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 10,4 postotna boda u odnosu na povećanje od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali kombinaciju lijeka Kalydeco i tezakaftora.

Treće je ispitivanje uključivalo 258 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* i jednom od mutacija koja uzrokuje protočnu ili ostatnu aktivnost CFTR-a (druge dvije vrste mutacija). Bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco zajedno s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 3,7 postotnih bodova u usporedbi s povećanjem od 0,2 postotna boda u bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco samostalno ili u kombinaciji s tezakaftorom.

U zadnje je ispitivanje bilo uključeno 66 djece u dobi od 6 do 11 godina s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja ili mutacijom *F508del* i mutacijom „minimalne funkcije“. Lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom nije uspoređen s drugim terapijama. U bolesnika je postignuto povećanje vrijednosti ppFEV₁ i smanjenje razine klorida u znoju, slično prethodnim opažanjima u odraslih osoba i adolescenata koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom.

Koji su rizici povezani s lijekom Kalydeco?

Najčešće nuspojave lijeka Kalydeco (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) jesu glavobolja, grlobolja, infekcija gornjih dišnih putova (infekcija nosa i ždrijela), nazalna kongestija (začepljen nos), bol u abdomenu (trbuhu), nazofaringitis (upala nosa i ždrijela), proljev, omaglica, osip, bakterije u ispljuvku (sluzi) te povišenje određenih jetrenih enzima. Ozbiljne nuspojave uključuju povišene jetrene enzime koji mogu upućivati na oštećenje jetre i abdominalnu bol.

Potpuni popis zabilježenih nuspojava povezanih s lijekom Kalydeco potražite u uputi o lijeku.

Zašto je lijek Kalydeco odobren u EU-u?

Utvrđeno je da lijek Kalydeco, kad se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom ili s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom, poboljšava funkciju pluća ili snižava razinu klorida u znoju u bolesnika sa specifičnim mutacijama. Lijek ima prihvatljiv sigurnosni profil. Europska agencija za lijekove stoga je zaključila da koristi od lijeka Kalydeco nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. Agencija je, međutim, napomenula da postoje ograničeni podatci o dugoročnijim učincima lijeka te da tvrtka treba dostaviti dodatne podatke.

Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Kalydeco?

Radi procjene dugoročnih učinaka ranog liječenja, tvrtka koja stavlja lijek Kalydeco u promet provodi ispitivanje među djecom koja na početku liječenja imaju od dvije godine do pet godina.

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Kalydeco također se nalaze u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku.

Kao i za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Kalydeco kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Kalydeco pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

Ostale informacije o lijeku Kalydeco

Lijek Kalydeco dobio je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 23. srpnja 2012.

Više informacija o lijeku Kalydeco dostupno je na internetskim stranicama Agencije:

ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 12. 2021.