



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Kalydeco (*ivakaftoras*)

Kalydeco apžvalga ir kodėl jis buvo registruotas Europos Sąjungoje (ES)

### Kas yra Kalydeco ir kam jis vartojamas?

Kalydeco – tai vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ivakaftoro. Jis skiriamas cistinei fibrozei – paveldimai ligai, kuri smarkiai pažeidžia plaučius, virškinimo sistemą ir kitus organus – gydyti.

Kalydeco skiriamas vienas gydant cistine fibroze sergančius 4 mėnesių ir vyresnius pacientus, kuriems nustatyta viena iš šių cistinės fibrozės membranų laidumo reguliatoriumi (CFTR) vadinamo baltymo geno mutacijų (pakitimų): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* ir *S549R*.

Kalydeco taip pat vartojamas su vaistu, kurio sudėtyje yra tezakaftoro ir ivakaftoro, gydant 6 metų ir vyresnius pacientus, kurie paveldėjo *CFTR* geno *F508del* mutaciją iš abiejų tėvų arba paveldėjo *F508del* mutaciją ir vieną iš šių *CFTR* mutacijų: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, arba 3849+10kbC→T*.

Kalydeco taip pat vartojamas kartu su kitu vaistu, kurio sudėtyje yra ivakaftoro, tezakaftoro ir eleksakaftoro, 6 metų ir vyresniems pacientams, kuriems nustatyta bent viena *CFTR* geno mutacija *F508del*, gydyti.

Cistinė fibrozė laikoma reta liga, todėl 2008 m. liepos 8 d. Kalydeco buvo priskirtas „retųjų vaistų“ (retoms ligoms gydyti skirtų vaistų) kategorijai. Daugiau informacijos apie priskyrimą retiesiems vaistams rasite čia:

[ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556](http://ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu308556).

### Kaip vartoti Kalydeco?

Kalydeco galima įsigyti tik pateikus receptą. Šį vaistą gali skirti tik cistinės fibrozės gydymo patirties turintis gydytojas ir jis turi būti skiriamas tik tiems pacientams, kuriems patvirtintos pirmiau minėtos mutacijos.

Gaminamos Kalydeco tabletės ir granulių paketėliai. 4 mėnesių kūdikiams ir vyresniems vaikams, sveriantiems 5–25 kg, reikia skirti granules. Jas reikia sumaišyti su 5 ml tiršto arba skysto maisto ir gautą suspensiją suvartoti per burną.

Tabletės skiriamos suaugusiems ir vaikams nuo 6 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000 An agency of the European Union



Vaisto dozė ir vartojimo dažnumas priklauso nuo to, ar Kalydeco vartojamas vienas, ar kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru, arba kartu su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru.

Kalydeco dozes gali tekti pakoreguoti, jeigu pacientas taip pat vartoja kitą vaistą – vidutinio stiprumo arba stiprų CYP3A inhibitorių, pvz., tam tikrus antibiotikus arba vaistus nuo grybelinių infekcijų – šių vaistų kartu su Kalydeco negalima vartoti 4–6 mėnesių amžiaus pacientams. Vaisto dozę taip pat gali tekti pakoreguoti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi.

Daugiau informacijos apie Kalydeco vartojimą ieškokite pakuotės lapelyje arba kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **Kaip veikia Kalydeco?**

Cistinę fibrozę sukelia *CFTR* geno mutacijos. Šis genas gamina baltymą CFTR, kuris ląstelių paviršiuje reguliuoja gleivių ir virškinimo sulčių gamybą. Dėl šių mutacijų ląstelių paviršiuje sumažėja baltymo CFTR kiekis arba sutrinka šio baltymo veikimas.

Kalydeco veiklioji medžiaga ivakaftoras didina pakitusio baltymo CFTR aktyvumą. Dėl tokio poveikio gleivės ir virškinimo sultys pasidaro ne tokios tirštos, todėl ligos simptomai palengvėja.

## **Kokia Kalydeco nauda nustatyta tyrimų metu?**

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

Atlikus 4 pagrindinius tyrimus su cistine fibroze sergančiais pacientais, kuriems nustatytos įvairios mutacijos, įrodyta, kad Kalydeco pagerina plaučių funkciją. Atliekant šiuos tyrimus, pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo pacientų FEV<sub>1</sub> padidėjimas. FEV<sub>1</sub> yra didžiausias oro kiekis, kurį asmuo gali iškvėpti per vieną sekundę, ir tai yra matas, pagal kurį vertinama plaučių funkcija. Atliekant šiuos tyrimus, Kalydeco buvo lyginamas su placebo (preparatu be veikliosios medžiagos).

Dviejuose iš šių tyrimų dalyvavo 219 cistine fibroze sergančių pacientų, kuriems buvo nustatyta mutacija *G551D*. Vienas iš tyrimų atliktas su vyresniais nei 12 metų pacientais, kitas – su 6–11 metų pacientais. Po 24 gydymo savaičių 12 metų ir vyresnių Kalydeco vartojusių pacientų FEV<sub>1</sub> padidėjo vidutiniškai 10,6 procentinio punkto daugiau nei vartojusių placebo. Panašūs rezultatai gauti 6–11 metų pacientų grupėje, kurioje Kalydeco gydytų pacientų FEV<sub>1</sub> padidėjo 12,5 procentinio punkto daugiau nei vartojusių placebo.

Trečiame tyrime dalyvavo 39 vyresni nei 6 metų pacientai, sergantys kelių mutacijų, išskyrus *G551D*, sukelta cistine fibroze. Po 8 gydymo savaičių Kalydeco vartojusių pacientų FEV<sub>1</sub> padidėjo vidutiniškai 10,7 procentinio punkto daugiau nei vartojusių placebo.

Ketvirtame tyrime dalyvavo 69 cistine fibroze sergantys 6 metų ir vyresni pacientai, kuriems buvo nustatyta *R117H* mutacija. Išanalizavus vieną 18 metų ir vyresnių pacientų pogrupį, nustatyta, kad Kalydeco vartojusių pacientų FEV<sub>1</sub> vidutiniškai padidėjo maždaug 5 procentiniais punktais daugiau nei vartojusių placebo. Tačiau 6 metų ir vyresnių vaikų grupėje placebo ir Kalydeco poveikio skirtumų nenustatyta. Atliekant tyrimą taip pat buvo vertinama, kaip pasikeitė chlorido koncentracija pacientų prakaitu. Visų amžiaus grupių pacientų, kurie vartojo Kalydeco, prakaitu chlorido koncentracija sumažėjo, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe. Dėl sutrikusio CFTR veikimo cistine fibroze sergančių pacientų prakaitu padidėja chlorido kiekis. Chlorido kiekio prakaitu sumažėjimas gali rodyti, kad vaistas veikia.

Atliekant dar vieną tyrimą, buvo vertinamas Kalydeco granulių poveikis 34-iesiems 2–5 metų pacientams, sergantiems cistine fibroze dėl mutacijų *G551D* arba *S549N*. Atlikus šį tyrimą nustatyta, kad vartojant

Kalydeco granules, padidėjo pacientų kūno masė ir sumažėjo chlorido kiekis prakaitu. Dėl sutrikusio maisto virškinimo cistine fibroze sergančių pacientų kūno svoris yra mažas.

Teigiami gydymo Kalydeco granulėmis rezultatai taip pat nustatyti tyrime su šešiais nuo 4 iki mažiau nei 6 mėnesių kūdikiais, vienuolika nuo 6 iki mažiau nei 12 mėnesių vaikų ir devyniolika nuo 12 iki mažiau nei 24 mėnesių vaikų.

**Mutacija *F508del*, paveldėta iš abiejų tėvų, arba mutacija *F508del* paveldėta iš vieno iš tėvų ir viena iš šių mutacijų, paveldėta iš kito iš tėvų: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* arba *3849+10kbC→T***

Nustatyta, kad Kalydeco, vartojamas kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru pagerino plaučių funkciją dviejuose pagrindiniuose tyrimuose su 12 metų ir vyresniais cistine fibroze sergančiais pacientais ir viename 6–12 metų pacientų tyrime.

Pirmame tyrime dalyvavo 510 cistine fibroze sergančių pacientų, kurie mutaciją *F508del* paveldėjo iš abiejų tėvų. Kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru vartojamas Kalydeco buvo lyginamas su placebo. Po 24 gydymo savaitių vaistus vartojusių pacientų FEV<sub>1</sub> buvo padidėjęs vidutiniškai 3,4 procentinio punkto, o vartojusių placebo – sumažėjęs 0,6 procentinio punkto.

Antrame tyrime dalyvavo 248 cistine fibroze sergantys pacientai, kurie mutaciją *F508del* paveldėjo iš vieno iš tėvų ir taip pat turėjo kitą *CFTR* mutaciją. Kalydeco, vartojamas kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru, buvo lyginamas su vienu Kalydeco ir su placebo. Plaučių funkcija buvo vertinama po 4 ir po 8 gydymo savaitių. Kalydeco su tezakaftoru ir ivakaftoru vartojusių pacientų FEV<sub>1</sub> padidėjo vidutiniškai 6,5 procentinio punkto, vartojusių vieną Kalydeco – 4,4 procentinio punkto, o vartojusių placebo – sumažėjo 0,3 procentinio punkto.

Tyrime su 6–12 metų amžiaus pacientais dalyvavo 69 pacientai, kurie mutaciją *F508del* paveldėjo iš abiejų tėvų arba iš vieno iš tėvų kartu su kita mutacija. Tyrime buvo vertinamas plaučių ligos rodiklis – plaučių klirenso indeksas (LCI). Po 8 gydymo savaitių pacientams, kurie Kalydeco vartojo kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru, nustatytas nedidelis LCI sumažėjimas, kuris galimai rodo, kad vaistas yra veiksmingas.

**Mutacija *F508del*, paveldėta iš abiejų tėvų, arba mutacija *F508del*, paveldėta iš vieno iš tėvų**

Atlikus keturis pagrindinius tyrimus su 6 metų ir vyresniais cistine fibroze sergančiais pacientais, nustatyta, kad kartu su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru vartojamas Kalydeco pagerina plaučių funkciją. Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo ppFEV<sub>1</sub> – asmens FEV<sub>1</sub>, palygintas su panašias savybes turinčio (pvz., panašaus amžiaus ir ūgio ir tos pačios lyties) vidutinio asmens rodikliu. Šių tyrimų pradžioje vidutinės pacientams nustatytos vertės sudarė 60–88.8 proc. vidutinio sveiko asmens verčių.

Pirmame tyrime dalyvavo 403 12 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta mutacija *F508del* ir kitos rūšies, vadinamosios minimaliosios funkcijos, mutacija. Po 24 gydymo savaitių Kalydeco ir ivakaftorą, tezakaftorą ir eleksakaftorą vartojusių ppFEV<sub>1</sub> buvo padidėjęs vidutiniškai 13,9 procentinio punkto, o vartojusiųjų placebo – sumažėjęs 0,4 procentinio punkto.

Antrame tyrime tiriant 107 12 metų ir vyresnius pacientus, kuriems nustatyta iš abiejų tėvų paveldėta mutacija *F508del*, Kalydeco su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru vartojusių pacientų ppFEV<sub>1</sub> padidėjo vidutiniškai 10,4 procentinio punkto, o Kalydeco ir tezakaftoro derinį vartojusių pacientų – padidėjo 0,4 procentinio punkto.

Trečiame tyrime dalyvavo 258 12 metų ir vyresni pacientai, kuriems nustatyta *F508del* mutacija kartu su vartų mechanizmo arba liekamojo CFTR aktyvumo mutacija (kitų dviejų rūšių mutacijomis). Kalydeco su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru vartojusių pacientų ppFEV<sub>1</sub> vidutiniškai padidėjo 3,7 procentinio punkto, o vartojusiųjų vieną Kalydeco arba Kalydeco ir tezakaftoro derinį – 0,2 procentinio punkto.

Paskutiniame tyrime dalyvavo 66 6–11 metų vaikai, kuriems nustatyta arba iš abiejų tėvų paveldėta mutacija *F508del*, arba mutacija *F508del* ir minimaliosios funkcijos mutacija. Kalydeco, vartojamas su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru nebuvo lyginamas su kitais vaistais. Pacientų ppFEV<sub>1</sub> padidėjimas ir chlorido koncentracijos prakaitu sumažėjimas buvo panašus į seniau nustatytus suaugusiesiems ir paaugliams, kurie vartojo Kalydeco kartu su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru.

## **Kokia rizika susijusi su Kalydeco vartojimu?**

Dažniausias Kalydeco šalutinis poveikis (galintis pasireikšti daugiau kaip 1 žmogui iš 10) yra galvos skausmas, gerklės skausmas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija (nosies ir gerklės infekcija), nosies užgulimas (užsikimšusi nosis), juosmens srities (pilvo) skausmas, nazofaringitas (nosies ir gerklės uždegimas), viduriavimas, galvos svaigimas, išbėrimas, bakterijos skrepliuose (gleivėse) ir tam tikrų kepenų fermentų kiekio padidėjimas. Sunkus šalutinis poveikis gali būti pilvo skausmas ir padidėjęs kepenų fermentų kiekis, rodantis galimą kepenų pažeidimą.

Išsamų visų šalutinio poveikio reiškinių ir apribojimų vartojant Kalydeco sąrašą galima rasti pakuotės lapelyje.

## **Kodėl Kalydeco buvo registruotas ES?**

Nustatyta, kad vienas arba kartu su tezakaftoru ir ivakaftoru arba su ivakaftoru, tezakaftoru ir eleksakaftoru vartojamas Kalydeco tam tikras mutacijas turintiems pacientams gerina plaučių funkciją ar reguliuoja chlorido kiekį prakaitu. Vaisto saugumo charakteristikos yra priimtinos. Todėl Europos vaistų agentūra nusprendė, kad Kalydeco nauda yra didesnė už jo keliamą riziką, ir jis gali būti registruotas vartoti ES. Tačiau Agentūra taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad yra nedaug duomenų apie šio vaisto poveikį, kai jis vartojamas ilgesnį laiką, ir kad bendrovė turi pateikti daugiau duomenų.

## **Kokios priemonės taikomos siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą Kalydeco vartojimą?**

Kalydeco prekiaujanti bendrovė atlieka tyrimą su vaikais, kurie gydymo pradžioje buvo 2–5 metų, kad įvertintų ankstyvo gydymo ilgalaikį poveikį.

Į preparato charakteristikų santrauką ir pakuotės lapelį taip pat įtrauktos saugaus ir veiksmingo Kalydeco vartojimo rekomendacijos ir atsargumo priemonės, kurių turi imtis sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai.

Kaip ir visų vaistų, Kalydeco vartojimo duomenys yra nuolatos stebimi. Kalydeco šalutinis poveikis yra kruopščiai vertinamas ir imamasi visų reikiamų priemonių pacientams apsaugoti.

## **Kita informacija apie Kalydeco**

Kalydeco įregistruotas visoje ES 2012 m. liepos 23 d.

Daugiau informacijos apie Kalydeco rasite Agentūros tinklalapyje adresu:

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco](http://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco).

Ši santrauka paskutinį kartą atnaujinta 2021–12.