



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivakaftors*)

Kalydeco pārskats un kāpēc tās ir reģistrētas ES

Kas ir *Kalydeco* un kāpēc tās lieto?

Kalydeco ir zāles, kas satur aktīvo vielu ivakaftoru. *Kalydeco* ir zāles, ko lieto cistiskās fibrozes ārstēšanai. Cistiskā fibroze ir iedzimta slimība, kas smagi ietekmē plaušas, gremošanas sistēmu un citus orgānus.

Kalydeco lieto vienas pašas cistiskās fibrozes ārstēšanai pacientiem no 4 mēnešu vecuma, kuriem ir viens no šādiem mutāciju (izmaiņu) veidiem olbaltumvielas gēnā, ko dēvē par "cistiskās fibrozes transmembrānu caurlaidības regulatoru" (CFTR): *R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* un *S549R*.

Turklāt *Kalydeco* kopā ar citām zālēm, kas satur tezakaftoru un ivakaftoru, lieto arī, lai ārstētu cistisko fibrozi pacientiem no sešu gadu vecuma, kuri ir mantojuši *F508del* mutāciju CFTR gēnā no abiem vecākiem vai *F508del* mutāciju, kā arī vienu no šīm mutācijām CFTR gēnā: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G* vai *3849+10kbC→T*.

Kalydeco tiek lietotas arī kopā ar citām zālēm, kuru sastāvā ir ivakaftors, tezakaftors un eleksakaftors, lai ārstētu pacientus no 6 gadu vecuma, kuriem ir vismaz viena *F508del* mutācija CFTR gēnā.

Cistiskā fibroze ir "reta", un 2008. gada 8. jūlijā *Kalydeco* tika piešķirts reti sastopamu slimību ārstēšanai paredzētu zāļu statuss. Sīkāka informācija par retu slimību ārstēšanai paredzēto zāļu statusa piešķiršanu ir atrodama šeit

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

Kā lieto *Kalydeco*?

Kalydeco var iegādāties tikai pret recepti. Tās drīkst izrakstīt tikai ārsts ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā un tikai pacientiem, kuriem ir apstiprinātas iepriekšminētās mutācijas.

Kalydeco ir pieejamas kā tabletes un kā granulas maisiņā. Zīdaiņiem un bērniem no četrus mēnešu vecuma, kuri sver 5 līdz 25 kg, jādod granulas. Tās ir jā sajauc ar 5 ml mīksta ēdiena vai šķidruma, iegūstot iekšķīgi lietojamu suspensiju.

Tabletes lieto pieaugušie un bērni no sešu gadu vecuma, kuri sver 25 kg vai vairāk.

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



Devu un lietošanas biežumu nosaka tas, vai *Kalydeco* tiek lietotas vienas pašas vai kopā ar tezaftoru un ivakaftoru vai ivakaftoru, tezaftoru un eleksaftoru.

Kalydeco deva var būt jāpielāgo, ja pacients lieto arī zāļu veidu, ko sauc par "vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP3A inhibitoru", piemēram, noteiktas antibiotikas vai zāles pret sēnišu infekcijām, un šīs zāles nedrīkst lietot kopā ar *Kalydeco* 4–6 mēnešus veciem pacientiem. Deva var būt jāpielāgo arī pacientiem ar pavājinātu aknu darbību.

Papildu informāciju par *Kalydeco* lietošanu skatīt zāļu lietošanas instrukcijā vai jautāt ārstam vai farmaceitam.

Kā *Kalydeco* darbojas?

Cistisko fibrozi izraisa mutācijas *CFTR* gēnā. Šis gēns ražo *CFTR* olbaltumvielu, kas iedarbojas uz šūnu virsmu, lai regulētu gļotu un gremošanas sulu veidošanos. Mutācijas mazina *CFTR* olbaltumvielu skaitu uz šūnu virsmas vai ietekmē šīs olbaltumvielas darbību.

Kalydeco aktīvā viela ivakaftors pastiprina bojātās *CFTR* olbaltumvielas aktivitāti. Šī iedarbība sašķidrina gļotas un gremošanas sulas, tādējādi palīdzot atvieglot slimības simptomus.

Kādi *Kalydeco* ieguvumi atklāti pētījumos?

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

Četros pamatpētījumos tika pierādīts, ka *Kalydeco* efektīvi uzlabo plaušu darbību cistiskās fibrozes pacientiem, kuriem bija dažādas mutācijas. Galvenais efektivitātes rādītājs šajos pētījumos bija pacientu FEV₁ uzlabošanās. FEV₁ ir maksimālais gaisa daudzums, ko cilvēks var izelpot vienā sekundē, un tas ir rādītājs, cik labi strādā plaušas. Pētījumos *Kalydeco* tika salīdzinātas ar placebo (zāļu imitāciju).

Divos pētījumos bija iesaistīti 219 pacienti ar cistisko fibrozi, kuriem bija *G551D* mutācija. Vienā no pētījumiem pacienti bija vecāki par 12 gadiem, bet otrā tika iesaistīti pacienti vecumā no 6 līdz 11 gadiem. Pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem vecumā no 12 gadiem, kuri lietoja *Kalydeco*, FEV₁ uzlabojums bija vidēji par 10,6 procentpunktiem lielāks nekā pacientiem placebo grupā. Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem, kuriem ārstēšana ar *Kalydeco* radīja par 12,5 procentpunktiem lielāku uzlabojumu nekā ārstēšana ar placebo.

Trešajā pētījumā bija iesaistīti 39 pacienti, kuri bija vecāki par 6 gadiem un kuriem bija cistiskā fibroze ar vairākām citām mutācijām, kas nav *G551D*. Pēc astoņu nedēļu ārstēšanas pacientiem, kuri saņēma *Kalydeco*, novēroja vidēji par 10,7 procentpunktiem lielāku FEV₁ uzlabojumu nekā pacientiem placebo grupā.

Ceturtajā pētījumā bija iesaistīti 69 pacienti vecumā no sešiem gadiem, kuriem bija cistiskā fibroze un *R117H* mutācija. Analizējot pacientu apakškopu vecumā no 18 gadiem, pacientiem, kuri saņēma *Kalydeco*, novēroja vidējo FEV₁ uzlabojumu par aptuveni 5 procentpunktiem salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā. Tomēr bērniem vecumā no sešiem gadiem netika novērotas nekādas atšķirības starp placebo un *Kalydeco*. Pētījumā aplūkoja arī hlorīda līmeņa izmaiņas pacientu sviedros. Visās vecuma grupās pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco*, hlorīdu līmenis sviedros samazinājās salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā. Pacientiem ar cistisko fibrozi ir augsts hlorīda līmenis sviedros, jo *CFTR* nedarbojas pareizi, un hlorīda samazināšanās sviedros var liecināt, ka zāles iedarbojas.

Citā pētījumā pētīja *Kalydeco* granulu drošumu 34 pacientiem vecumā no diviem līdz pieciem gadiem, kuriem bija cistiskā fibroze sakarā ar *G551D* vai *S549N* mutāciju. Pētījumā tika konstatēts, ka *Kalydeco* granulas izraisa ķermeņa masas pieaugumu un samazina hlorīdu daudzumu sviedros. Pacientiem ar cistisko fibrozi ir samazināta ķermeņa masa gremošanas problēmu dēļ.

Pozitīvus rezultātus novēroja arī pētījumā ar *Kalydeco* granulām, iesaistot 6 bērnus vecumā no četriem mēnešiem līdz mazāk nekā sešiem mēnešiem, 11 bērnus vecumā no 6 mēnešiem līdz mazāk nekā 12 mēnešiem un 19 bērnus vecumā no 12 mēnešiem līdz mazāk nekā 24 mēnešiem.

***F508del* mutācija no abiem vecākiem, gan *F508del* mutācijai no viena vecāka un viena no šādām mutācijām no otrā vecāka: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A*→*G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G*→*A*, *3272 26A*→*G* vai *3849+10kbC*→*T*.**

Divos pamatpētījumos ar cistiskās fibrozes pacientiem, kuri bija vismaz 12 gadus veci, un vienā pētījumā ar pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem pierādīja, ka *Kalydeco*, lietojot kopā ar tezakaftoru un ivakaftoru, efektīvi uzlabo plaušu darbību.

Pirmajā pētījumā bija iesaistīti 510 cistiskās fibrozes pacienti, kuri bija mantojuši *F508del* mutāciju no abiem vecākiem. Lietojot kopā ar tezakaftoru un ivakaftoru, salīdzināja *Kalydeco* ar placebo. Pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja zāles, FEV₁ bija palielinājies par vidēji 3,4 procentpunktiem, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, tas bija samazinājies par 0,6 procentpunktiem.

Otrajā pētījumā piedalījās 248 pacienti ar cistisko fibrozi, kuri *F508del* mutāciju bija mantojuši no viena vecāka un kuriem bija vēl kāda CFTR mutācija. *Kalydeco* lietošanu kombinācijā ar tezakaftoru un ivakaftoru salīdzināja ar atsevišķi lietotu *Kalydeco* un ar placebo. Plaušu darbību mērija pēc četrām un astoņām ārstēšanas nedēļām. Ar *Kalydeco* un tezakaftora/ivakaftora kombināciju ārstētajiem pacientiem FEV₁ bija palielinājies par vidēji 6,5 procentpunktiem salīdzinājumā ar pieaugumu par 4,4 procentpunktiem pacientiem, kuri lietoja tikai *Kalydeco*, un samazinājumu par 0,3 procentpunktiem pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījumā ar pacientiem vecumā no 6 līdz 12 gadiem tika iesaistīti 69 pacienti, kuri bija mantojuši *F508del* mutāciju no abiem vecākiem vai no viena vecāka līdztekus kādai citai mutācijai. Pētījumā vērtēja plaušu slimību rādītāju, ko sauc par plaušu klīrensa indeksu (LCI). Pēc 8 nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri saņēma *Kalydeco* kopā ar tezakaftoru un ivakaftoru, bija mērens LCI samazinājums, kas var norādīt, ka zāles iedarbojas.

***F508del* mutācija no abiem vecākiem vai *F508del* mutācija no viena vecāka**

Divos pamatpētījumos ar cistiskās fibrozes pacientiem, kuri bija vismaz 6 gadus veci, pierādīja, ka *Kalydeco*, lietojot kopā ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru, efektīvi uzlabo plaušu darbību. Galvenais efektivitātes rādītājs bija ppFEV₁, kas ir cilvēka FEV₁ salīdzinājumā ar vidusmēra cilvēku ar tādām pašām īpašībām (piemēram, vecumu, augumu un dzimumu). Šajos pētījumos pacientiem sākotnēji bija vērtības, kas atbilst 60–68 % no rādītājiem, kas raksturīgi veselam vidusmēra cilvēkam.

Pirmajā pētījumā tika iesaistīti 403 vismaz 12 gadus veci pacienti ar *F508del* mutāciju un citu mutācijas veidu, ko dēvē par "minimālās funkcijas" mutāciju. Pēc 24 nedēļu ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* un ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru, ppFEV₁ bija palielinājies par vidēji 13,9 procentpunktiem, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, tas bija samazinājies par 0,4 procentpunktiem.

Otrajā pētījumā, iesaistot 107 vismaz 12 gadus vecus pacientus ar *F508del* mutāciju no abiem vecākiem, pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kombinācijā ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru,

vidējais ppFEV₁ pieaugums bija 10,4 procentpunkti, salīdzinot ar 0,4 procentpunktu pieaugumu pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kombinācijā ar tezakaftoru.

Trešajā pētījumā tika iesaistīti 258 vismaz 12 gadus veci pacienti ar *F508del* mutāciju un aizsprostotās vai atlikušās *CFTR* olbaltumvielas aktivitātes mutāciju (divi citi mutācijas paveidi). Pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru, vidējais pieaugums ppFEV₁ rādītājā bija 3,7 procentpunkti salīdzinājumā ar pieaugumu par 0,2 procentu punktiem pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* vienas pašas vai *Kalydeco* un tezakaftora kombināciju.

Pēdējā pētījumā tika iesaistīti 66 bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar *F508del* mutāciju no abiem vecākiem, gan ar *F508del* mutāciju un "minimālo funkciju" mutāciju. *Kalydeco* kombinācijā ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru netika salīdzinātas ar citiem ārstēšanas veidiem. Pacientiem tika novērots ppFEV₁ pieaugums un svīšanas hlorīda līmeņa pazemināšanās, līdzīgi kā iepriekšējos novērojumos pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri saņēma *Kalydeco* ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru.

Kāds risks pastāv, lietojot *Kalydeco*?

Visbiežākās *Kalydeco* blakusparādības (kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem) ir galvassāpes, rīkles iekaisums, augšējo elpceļu infekcija (deguna un rīkles infekcija), aizlikts deguns, sāpes vēderā, nazofaringīts (deguna un rīkles iekaisums), caureja, reibonis, izsitumi, baktērijas krēpās un paaugstināts noteiktu aknu fermentu līmenis. Smagas blakusparādības ir paaugstināts aknu fermentu līmenis, kas var liecināt par aknu bojājumiem, un sāpes vēderā.

Pilnu visu blakusparādību un ierobežojumu sarakstu, lietojot *Kalydeco*, skatīt zāļu lietošanas instrukcijā.

Kāpēc *Kalydeco* ir reģistrētas ES?

Pierādīts, ka *Kalydeco*, lietojot vienas pašas vai kombinācijā ar tezakaftoru un ivakaftoru, vai ar ivakaftoru, tezakaftoru un eleksakaftoru, uzlabo plaušu darbību vai hlorīdu līmeni sviedros pacientiem ar konkrētām mutācijām. Šīm zālēm ir pieņemams drošuma profils. Tāpēc Eiropas Zāļu aģentūra nolēma, ka ieguvums, lietojot *Kalydeco*, pārsniedz šo zāļu radīto risku un zāles var reģistrēt lietošanai ES. Tomēr aģentūra arī norādīja, ka dati par šo zāļu ilgtermiņa iedarbību ir ierobežoti un uzņēmumam ir jānodrošina papildu dati.

Kas tiek darīts, lai garantētu drošu un efektīvu *Kalydeco* lietošanu?

Uzņēmums, kas piedāvā tirgū *Kalydeco*, veic pētījumu ar bērniem, kuri ārstēšanas sākumā bija divus līdz piecus gadus veci, lai novērtētu agrīnā vecumā uzsāktas ārstēšanas ilgtermiņa ietekmi.

Turklāt zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā tika ietverti ieteikumi un piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem, lai garantētu drošu un efektīvu *Kalydeco* lietošanu.

Tāpat kā par visām zālēm, dati par *Kalydeco* lietošanu tiek pastāvīgi uzraudzīti. Ziņotās ar *Kalydeco* lietošanu saistītās blakusparādības tiek rūpīgi izvērtētas, un tiek veikti visi pacientu aizsardzībai nepieciešamie pasākumi.

Cita informācija par *Kalydeco*

2012. gada 23. jūlijā *Kalydeco* saņēma reģistrācijas apliecību, kas derīga visā ES.

Sīkāka informācija par *Kalydeco* ir atrodama aģentūras tīmekļa vietnē

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

Šis kopsavilkums pēdējo reizi atjaunināts 2021. gada decembrī.