



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kalydeco (*ivakaftor*)

Pregled zdravila Kalydeco in zakaj je odobreno v EU

Kaj je zdravilo Kalydeco in za kaj se uporablja?

Kalydeco je zdravilo, ki vsebuje učinkovino ivakaftor. Uporablja se za zdravljenje cistične fibroze, tj. dedne bolezni, ki ima resne učinke na pljuča, prebavila in druge organe.

Zdravilo Kalydeco se uporablja kot samostojno zdravilo za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih, starih štiri mesece ali več, ki imajo eno od naslednjih oblik mutacije (spremembe) v genu za beljakovino, imenovano regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi (*CFTR*): *R117H*, *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* in *S549R*.

Zdravilo Kalydeco se uporablja tudi skupaj z zdravilom, ki vsebuje tezakaftor in ivakaftor, za zdravljenje bolnikov, starih šest let in več, ki so podedovali mutacijo *F508del* v genu *CFTR* od obeh staršev ali so podedovali mutacijo *F508del* in eno od naslednjih mutacij: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ali *3849+10kbC→T*.

Zdravilo Kalydeco se uporablja tudi skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje ivakaftor, tezakaftor in eleksakaftor, za zdravljenje bolnikov, starejših od šest let, ki imajo najmanj eno mutacijo *F508del* v genu *CFTR*.

Cistična fibroza je redka bolezen, zato je bilo zdravilo Kalydeco 8. julija 2008 določeno kot „zdravilo sirota“ (zdravilo za zdravljenje redkih bolezni). Nadaljnje informacije glede določitve zdravila sirote lahko najdete tukaj:

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

Kako se zdravilo Kalydeco uporablja?

Predpisovanje in izdaja zdravila Kalydeco je le na recept. Predpiše ga lahko samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze, in sicer samo bolnikom, ki imajo potrjene zgoraj navedene mutacije.

Zdravilo Kalydeco je na voljo v obliki tablet in zrnc v vrečki. Pri otrocih, starih štiri mesece ali več, s telesno maso od 5 kg do 25 kg je treba uporabiti zrnca. Treba jih je zmešati s 5 ml tekoče hrane ali tekočine, da se pripravi suspenzija, ki jo je treba vzeti peroralno.

Tablete se uporabljajo pri odraslih in otrocih, starih šest let in več, s telesno maso 25 kg ali več.

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



Odmerek in pogostost jemanja zdravila Kalydeco sta odvisna od tega, ali se zdravilo jemlje samostojno ali skupaj s tezakaftorjem in ivakaftorjem ali ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem.

Odmerek zdravila Kalydeco bo morda treba prilagoditi, če bolnik sočasno jemlje tudi vrsto zdravila, ki se imenuje „zmerni ali močni zaviralec CYP3A“, kot so nekateri antibiotiki ali zdravila proti glivičnim okužbam. Bolniki, stari od štiri do šest mesecev, teh zdravil ne smejo jemati skupaj z zdravilom Kalydeco. Prav tako je treba odmerke morda zmanjšati pri bolnikih z okvaro jeter.

Za več informacij glede uporabe zdravila Kalydeco glejte navodilo za uporabo ali se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kako zdravilo Kalydeco deluje?

Cistično fibrozo povzročajo mutacije v genu *CFTR*. Ta gen proizvaja beljakovino *CFTR*, ki deluje na površini celic in uravnava nastajanje sluzi in prebavnih sokov. Mutacije zmanjšujejo število beljakovin *CFTR* na celični površini ali pa vplivajo na njen način delovanja.

Učinkovina v zdravilu Kalydeco, ivakaftor, povečuje delovanje okvarjene beljakovine *CFTR*. Tako se sluz in prebavni sokovi razredčijo, kar ublaži simptome bolezni.

Kakšne koristi zdravila Kalydeco so se pokazale v študijah?

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

V štirih glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, ki so imeli različne mutacije, je bilo dokazano, da je zdravilo Kalydeco učinkovito pri izboljševanju delovanja pljuč. V teh študijah je bilo glavno merilo učinkovitosti izboljšanje bolnikove vrednosti FEV₁. FEV₁ je največja količina zraka, ki jo lahko oseba izdihne v eni sekundi, in je merilo delovanja pljuč. V teh študijah so zdravilo Kalydeco primerjali s placebom (zdravilom brez učinkovine).

Dve študiji sta vključevali 219 bolnikov s cistično fibrozo, ki so imeli mutacijo *G551D*. Ena od študij je bila izvedena pri bolnikih, starejših od 12 let, medtem ko je druga vključevala bolnike, stare od šest do 11 let. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, starih 12 let ali več, ki so jemali zdravilo Kalydeco, povprečno izboljšala za 10,6 odstotne točke več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Podobni rezultati so bili opaženi pri bolnikih, starih od šest do 11 let, pri katerih se je zaradi zdravljenja z zdravilom Kalydeco vrednost FEV₁ izboljšala za 12,5 odstotne točke več kot pri jemanju placeba.

V tretjo študijo je bilo vključenih 39 bolnikov, starejših od šest let, s cistično fibrozo zaradi drugih oblik mutacij, ki niso mutacija *G551D*. Po osmih tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, povprečno izboljšala za 10,7 odstotne točke več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo.

Četrta študija je vključevala 69 bolnikov s cistično fibrozo, starejših od šest let, ki so imeli mutacijo *R117H*. Pri analizi samo podskupine bolnikov, starih 18 let in več, so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, opazili povprečno izboljšanje FEV₁ za približno 5 odstotnih točk, v primerjavi s tistimi, ki so jemali placebo. Vendar pri otrocih, starejših od šest let, niso opazili razlike med jemanjem placeba in zdravila Kalydeco. V študiji so proučevali tudi spremembe ravni klorida v bolnikovem znoju. V vseh starostnih skupinah se je pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, raven klorida v znoju zmanjšala v primerjavi z ravnmi, ki so bile izmerjene pri bolnikih, ki so jemali placebo. Ker beljakovina *CFTR* ne deluje pravilno, imajo bolniki s cistično fibrozo visoke ravni klorida v znoju, zato zmanjšanje ravni klorida v znoju kaže na to, da zdravilo deluje.

V še eni študiji so proučevali zrnca zdravila Kalydeco pri 34 bolnikih, starih od 2 do 5 let, ki so imeli cistično fibrozo zaradi oblik mutacij *G551D* ali *S549N*. Ugotovili so, da je jemanje zrnca zdravila Kalydeco privedlo do višje telesne mase in manjše količine kloridov v znoju. Bolniki s cistično fibrozo imajo zaradi težav s prebavo hrane nizko telesno maso.

Pozitivni rezultati z zrnca zdravila Kalydeco so bili opaženi tudi v študiji, ki je vključevala šest otrok, starih od štiri do manj kot šest mesecev, 11 otrok, starih od šest do manj kot 12 mesecev, in 19 otrok, starih od 12 do manj kot 24 mesecev.

Mutacija *F508del*, podedovana od obeh staršev, ali mutacija *F508del*, podedovana od enega starša, in ena od naslednjih mutacij, podedovana od drugega starša: *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* ali *3849+10kbC→T*.

V dveh glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, starih 12 let in več, in v eni študiji z bolniki, starih od 6 do 12 let, se je pokazalo, da zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakافتorjem in ivakaftorjem učinkovito izboljšuje delovanje pljuč.

V prvo študijo je bilo vključenih 510 bolnikov s cistično fibrozo, ki so podedovali mutacijo *F508del* od obeh staršev. Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakافتorjem in ivakaftorjem so primerjali s placebom. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakافتorjem in ivakaftorjem, povprečno povečala za 3,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa se je zmanjšala za 0,6 odstotne točke.

V drugo študijo je bilo vključenih 248 bolnikov s cistično fibrozo, ki so podedovali mutacijo *F508del* od enega starša in so imeli še eno mutacijo *CFTR*. Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakافتorjem in ivakaftorjem so primerjali z zdravilom Kalydeco kot samostojnim zdravilom in placebom. Delovanje pljuč je bilo izmerjeno po štirih in osmih tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakافتorjem in ivakaftorjem, se je vrednost FEV₁ povprečno povečala za 6,5 odstotne točke, medtem ko se je pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Kalydeco, povečala za 4,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa zmanjšala za 0,3 odstotne točke.

V študijo z bolniki, starih od šest do 12 let, je bilo vključenih 69 bolnikov, ki so imeli mutacijo *F508del* od obeh staršev ali od enega starša skupaj z drugo mutacijo. V študiji so proučevali merilo pljučne bolezni, imenovano indeks očistka pljuč (LCI). Po osmih tednih zdravljenja se je pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj s tezakافتorjem in ivakaftorjem, LCI zmerno znižal, kar lahko kaže, da zdravilo učinkuje.

Mutacija *F508del*, podedovana od obeh staršev, ali mutacija *F508del*, podedovana od enega starša

V štirih glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, starih šest let in več, se je pokazalo, da zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem, tezakافتorjem in eleksakaftorjem učinkovito izboljšuje pljučno funkcijo. Glavno merilo učinkovitosti je bila vrednost pFEV₁, ki je bolnikova vrednost FEV₁ v primerjavi s povprečnim rezultatom osebe s podobnimi značilnostmi (kot so starost, telesna višina in spol). V teh študijah so se vrednosti bolnikov začele med 60 % do 88,8% vrednosti povprečne zdrave osebe.

V prvi študiji so sodelovali 403 bolniki z mutacijo *F508del* in drugo vrsto mutacije, znano kot mutacija z minimalno funkcijo. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj z ivakaftorjem, tezakافتorjem in eleksakaftorjem, povprečno povečala za 13,9 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa se je zmanjšala za 0,4 odstotne točke.

V drugi študiji, v katero je bilo vključenih 107 bolnikov, starih 12 let in več, z mutacijo *F508del*, podedovano od obeh staršev, je bilo pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji z

ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem, opaziti povprečno povečanje vrednosti ppFEV₁ za 10,4 odstotne točke v primerjavi s povečanjem za 0,4 odstotne točke pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Kalydeco in tezakaftor.

V tretji študiji je sodelovalo 258 bolnikov, starih 12 let in več, z mutacijo *F508del* ter bodisi z okvaro spreminjanja prehodnosti kanalčkov celične membrane ali rezidualno aktivnostjo beljakovine *CFTR* (dve drugi vrsti mutacij). Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj z ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem, se je vrednost ppFEV₁ povprečno povečala za 3,7 odstotne točke v primerjavi s povečanjem za 0,2 odstotne točke pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Kalydeco ali zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem.

V zadnjo študijo je bilo vključenih 66 otrok, starih od šest do 11 let, z mutacijo *F508del*, podedovano od obeh staršev, ali mutacijo *F508del* in mutacijo z minimalno funkcijo. Zdravila Kalydeco z ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem niso primerjali z drugimi zdravljenji. Pri bolnikih se je vrednost ppFEV₁ povečala, ravni klorida v znoju pa zmanjšale, podobno kot je predhodno že bilo ugotovljeno pri odraslih in mladostnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj z ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem.

Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Kalydeco?

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Kalydeco (ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov) so glavobol, vneto žrelo, okužba zgornjih dihal (okužba nosu in žrela), zamašen nos, bolečine v trebuhu, nazofaringitis (vnetje nosu in žrela), driska, omotica, izpuščaji, bakterije v izpljunku (sluzi) in zvišane vrednosti nekaterih jetrnih encimov. Resni neželeni učinki vključujejo zvišane ravni jetrnih encimov, kar lahko kaže na poškodbo jeter, in bolečine v trebuhu.

Za celoten seznam neželenih učinkov in omejitev pri uporabi zdravila Kalydeco glejte navodilo za uporabo.

Zakaj je bilo zdravilo Kalydeco odobreno v EU?

Dokazano je bilo, da uporaba zdravila Kalydeco kot samostojnega zdravila ali njegova uporaba v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem oziroma ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem izboljšuje delovanje pljuč ali ravni klorida v znoju pri bolnikih z določenimi mutacijami. Zdravilo ima sprejemljiv varnostni profil. Evropska agencija za zdravila je zato zaključila, da so koristi zdravila Kalydeco večje od z njim povezanih tveganj, in priporočila, da se odobri za uporabo v EU. Opozorila je tudi, da so o dolgoročnih učinkih zdravila na voljo le omejeni podatki in da mora podjetje priskrbeti dodatne informacije.

Kateri ukrepi se izvajajo za zagotovitev varne in učinkovite uporabe zdravila Kalydeco?

Podjetje, ki trži zdravilo Kalydeco, trenutno izvaja študijo pri otrocih, starih od dveh do pet let, ki začenejo zdravljenje, da bi ocenilo dolgoročne učinke zgodnjega zdravljenja.

Priporočila in previdnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Kalydeco upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni tudi v povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo.

Tako kot za vsako zdravilo se tudi podatki o uporabi zdravila Kalydeco stalno spremljajo. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri zdravlilu Kalydeco, se skrbno ovrednotijo in po potrebi se sprejmejo ukrepi za zaščito bolnikov.

Druge informacije o zdravilu Kalydeco

Za zdravilo Kalydeco je bilo 23. julija 2012 izdano dovoljenje za promet, veljavno po vsej EU.

Nadaljnje informacije za zdravilo Kalydeco so na voljo na spletni strani agencije

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

Povzetek je bil nazadnje posodobljen 12-2021.