



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/002494

Kalydeco (ivakaftors)

Kalydeco pārskats un kāpēc tās ir reģistrētas ES

Kas ir Kalydeco un kāpēc tās lieto?

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 viena mēneša vecuma, kuri sver vismaz 3 kg un kuriem ir noteiktas gēna mutācijas (izmaiņas) olbaltumvielai, ko dēvē par "cistiskās fibrozes transmembrānas vadītspējas regulatoru" (*CFTR*).
- kopā ar zālēm, kas satur tezakaftoru/ivakaftoru, lai ārstētu pacientus no sešu gadu vecuma, kuri ir mantojuši *F508del* mutāciju *CFTR* gēnā no abiem vecākiem vai kuri ir mantojuši *F508del* mutāciju no viena vecāka un kuriem ir noteiktas citas mutācijas *CFTR* gēnā.
- kopā ar citām zālēm, kas satur ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, lai ārstētu pacientus no divu gadu vecuma, kuriem ir vismaz viena *F508del* mutācija *CFTR* gēnā.

Kalydeco satur aktīvo vielu ivakaftoru.

Kā lieto Kalydeco?

Kalydeco var iegādāties tikai pret recepti. Šīs zāles drīkst izrakstīt tikai ārsts ar pieredzi cistiskās fibrozes ārstēšanā. Ja pacienta specifiskās mutācijas nav zināmas, tās jāapstiprina, izmantojot atbilstošus ģenētiskos testus.

Plašāka informācija par specifiskām *CFTR* mutāciju dažādām terapijām ir pieejama zāļu lietošanas instrukcijā. Dažas mutācijas šajā sarakstā nav iekļautas, bet tām joprojām var būt atbildes reakcija uz ārstēšanu ar Kalydeco. Šo mutāciju gadījumā ārsti var izrakstīt Kalydeco kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, ja sagaidāms, ka ieguvumi no ārstēšanas pārsniegs šo zāļu radīto risku, un ciešā uzraudzībā.

Pacientiem ar divām I klases (nulles) mutācijām (mutācijām, par kurām zināms, ka tās neražo *CFTR* olbaltumvielu, un tāpēc nav sagaidāms, ka tās reaģēs uz ārstēšanu), nedrīkst lietot Kalydeco kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

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



Kalydeco ir pieejamas kā tabletes un kā granulas maisiņā, un tām abām ir atšķirīgs stiprums. Deva un zāļu forma ir atkarīga no pacienta vecuma un ķermeņa masas.

Kalydeco deva var būt jāpielāgo, ja pacients lieto arī zāles, ko sauc par "vidēji stipru vai stipru CYP3A inhibitoru", piemēram, noteiktas antibiotikas vai zāles pret sēnīšu infekcijām; bērni vecumā no viena līdz sešiem mēnešiem, kuri lieto šāda veida zāles, nedrīkst lietot *Kalydeco*.

Deva var būt jāpielāgo arī pacientiem, kuri vecāki par sešiem mēnešiem un kuriem ir pavājināta aknu darbība. *Kalydeco* nedrīkst lietot zīdaiņiem vecumā no viena līdz sešiem mēnešiem ar samazinātu aknu funkciju.

Papildu informāciju par *Kalydeco* lietošanu, tostarp informāciju par mutācijām, kas reaģē uz ārstēšanu ar *Kalydeco*, 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 virsmas, lai regulētu gļotu veidošanos plaušās un gremošanas sulas zarnās. Mutācijas mazina *CFTR* olbaltumvielu skaitu uz šūnas virsmas vai ietekmē šīs olbaltumvielas darbības veidu, kā rezultātā gļotas un gremošanas sulas ir pārāk biezas, kas savukārt izraisa nosprostošanos, iekaisumu, paaugstinātu plaušu infekciju risku un sliktu gremošanu un augšanu.

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?

***Kalydeco* vienas pašas**

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 (fiktīvu ārstēšanu).

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 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 sešiem gadiem un kuriem bija cistiskā fibroze ar vairākām citām mutācijām, kas nav *G551D*. Pēc astoņu nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco*, FEV₁ vidējais uzlabojums bija par 10,7 procentpunktiem lielāks nekā pacientiem, kuri lietoja placebo.

Ceturtajā pētījumā bija iesaistīti 69 pacienti vecumā no 6 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*, hlorīda 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* granulas 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 hlorīda daudzumu sviedros. Cistiskās fibrozes pacientiem ir maza ķermeņa masa, jo viņiem ir problēmas ar pārtikas sadalīšanos.

Arī *Kalydeco* granulu pētījumā, kurā piedalījās septiņi bērni vecumā no viena mēneša līdz četriem mēnešiem, seši bērni vecumā no četriem mēnešiem līdz sešiem mēnešiem, 11 bērni vecumā no sešiem mēnešiem līdz 12 mēnešiem un 19 bērni vecumā no 12 mēnešiem līdz 24 mēnešiem, tika uzrādīti pozitīvi rezultāti attiecībā uz hlorīda līmeni sviedros.

Kalydeco kombinācijā ar tezakaftoru/ivakaftoru

Divos pamatpētījumos ar cistiskās fibrozes pacientiem, kuri bija vismaz 12 gadus veci, un vienā pētījumā ar pacientiem vecumā no sešiem 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. *Kalydeco*, lietojot kopā ar tezakaftoru/ivakaftoru, salīdzināja 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 arī kāda cita *CFTR* mutācija. *Kalydeco* un tezakaftora/ivakaftora kombināciju 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 4,4 procentpunktiem pacientiem, kuri lietoja tikai *Kalydeco*, un samazinājies par 0,3 procentpunktiem pacientiem, kuri saņēma placebo.

Pētījumā ar pacientiem vecumā no sešiem 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 astoņu nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri saņēma *Kalydeco* kopā ar tezakaftoru/ivakaftoru bija mērens LCI samazinājums, kas var norādīt, ka zāles iedarbojas.

Kalydeco kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru

Divos pamatpētījumos ar cistiskās fibrozes pacientiem, kuri bija vismaz sešus 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 60–88,8 % no rādītājiem, kas raksturīgi veselam vidusmēra cilvēkam.

Pirmajā pētījumā piedalījās 403 pacienti vecumā no 12 gadiem ar *F508del* mutāciju (kas nav I kategorijas mutācija) un citu mutācijas veidu, ko dēvē par "minimālo funkciju" mutāciju. Pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* un ivakaftoru/tezakaftoru/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 pacientus vecumā no 12 gadiem ar *F508del* mutāciju no abiem vecākiem, pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, vidējais ppFEV₁ pieaugums bija 10,4 procentpunkti, salīdzinot ar 0,4 procentpunktu pieaugumu pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kombinācijā ar tezakaftoru.

Trešajā pētījumā piedalījās 258 pacienti vecumā no 12 gadiem ar *F508del* mutāciju un vai nu vārtu, vai atlieku *CFTR* aktivitātes mutāciju (diviem citiem mutāciju veidiem). Pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru, vidējais ppFEV₁ pieaugums bija 3,7 procentpunkti, salīdzinot ar vidējo pieaugumu par 0,2 procentpunktiem pacientiem, kuri lietoja tikai *Kalydeco* vai *Kalydeco* un tezakaftora kombināciju.

Ceturtajā pētījumā bija iesaistīti 66 bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem ar *F508del* mutāciju no abiem vecākiem vai *F508del* mutāciju un "minimālās funkcijas" mutāciju. *Kalydeco* ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru netika salīdzinātas ar citiem ārstēšanas veidiem. Pacientiem bija paaugstinājies ppFEV₁ līmenis un samazinājās hlorīda līmenis sviedros, līdzīgi kā iepriekšējos novērojumos pieaugušajiem un pusaudžiem, kuri lietoja *Kalydeco* kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru.

Papildu pētījumā piedalījās 75 bērni vecumā no diviem līdz pieciem gadiem ar *F508del* mutāciju no abiem vecākiem vai *F508del* mutāciju un "minimālās funkcijas" mutāciju, kurus ārstēja ar *Kalydeco* kombinācijā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Kombinētā ārstēšana netika salīdzināta ar citiem ārstēšanas veidiem. Ārstēšana ar *Kalydeco* kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru samazināja hlorīda līmeni pacientu sviedros. Šis sviedru hlorīda līmeņa samazinājums bija līdzīgs tam, kāds novērots vecākiem pacientiem. Citi dati arī liecināja, ka šīs zāles jaunāku bērnu organismā uzvedas tāpat kā gados vecākiem bērniem un pieaugušajiem. Kopumā dati liecina, ka zāles būs tikpat efektīvas bērniem vecumā no diviem līdz pieciem gadiem kā vecākiem bērniem.

Citā pētījumā piedalījās 307 pacienti no sešu gadu vecuma, kuriem nebija *F508del* mutācijas. Šiem pacientiem bija vismaz viena no 18 bieži ziņotajām *F508del* mutācijām, kas, visticamāk, reaģētu uz ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Šajā pētījumā pacienti 24 nedēļas saņēma *Kalydeco* kopā ar ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru vai placebo. Pacientiem, kuri lietoja *Kalydeco* kombināciju, ppFEV₁ bija palielinājies par vidēji 8,9 procentpunktiem, bet pacientiem, kuri saņēma placebo, tas bija samazinājies par 0,4 procentpunktiem. Šos rezultātus atbalstīja dati no šā pētījuma pagarinājuma par četrām nedēļām.

Pamatojošie dati tika iegūti no reģistra pētījuma, kurā piedalījās 422 pacienti, kuriem nebija *F508del* mutācijas. Šiem pacientiem, pamatojoties uz laboratorijas datiem, bija vismaz viena ne-*F508del* mutācija, kas, visticamāk, reaģētu uz ivakaftoru/tezakaftoru/eleksakaftoru. Šajā pētījumā tika pierādīts, ka pēc vidēji 16 mēnešus ilgas ārstēšanas pacientiem, kuri lietoja zāļu kombināciju, ppFEV₁ bija palielinājies par vidēji 4,5 procentpunktiem. Zinātniskās literatūras dati no līdzcietīgas zāļu lietošanas programmas, kurā piedalījās 479 pacienti, kuriem *CFTR* gēnā bija vismaz viena I klases mutācija, liecina par vispārēju ppFEV₁ uzlabošanos par aptuveni 7,8 procentpunktiem. Visbeidzot, laboratorijas dati un papildu dati no publicētās zinātniskās literatūras pamato ivakaftora/tezakaftora/eleksakaftora lietošanu pacientiem, kuriem ir vismaz viena I klases mutācija *CFTR* gēnā.

Kāds risks pastāv, lietojot *Kalydeco*?

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

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.

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 hlorīda līmeni sviedros pacientiem ar konkrētām mutācijām *CFTR* gēnā. 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?

Zāļu aprakstā un lietošanas instrukcijā 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 2025. gada martā.