



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/H/C/002494

Kalydeco (*ivacaftor*)

Prezentare generală a Kalydeco și motivele autorizării medicamentului în UE

Ce este Kalydeco și pentru ce se utilizează?

Kalydeco este un medicament utilizat pentru tratarea fibrozei chistice, o boală ereditară cu efecte grave asupra plămânilor, a sistemului digestiv și a altor organe.

Kalydeco se utilizează:

- în monoterapie, pentru tratarea fibrozei chistice la pacienți cu vârsta de cel puțin 1 lună și cu greutatea de 3 kg sau mai mult, care au anumite mutații (modificări) la nivelul genei unei proteine numite „regulator de conductanță transmembranară al fibrozei chistice” (*CFTR*);
- împreună cu un medicament care conține tezacaftor/ivacaftor, pentru tratarea pacienților cu vârsta de cel puțin 6 ani care au moștenit mutația *F508del* a genei *CFTR* de la ambii părinți sau care au moștenit mutația *F508del* de la unul dintre părinți și care au alte mutații ale genei *CFTR*;
- împreună cu alt medicament care conține ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pentru tratarea pacienților cu vârsta de cel puțin 2 ani care au cel puțin o mutație non-clasa I a genei *CFTR*.

Kalydeco conține substanța activă ivacaftor.

Cum se utilizează Kalydeco?

Kalydeco se poate obține numai pe bază de prescripție medicală. Medicamentul poate fi prescris numai de cadre medicale cu experiență în tratamentul fibrozei chistice. Dacă nu se cunosc mutațiile specifice ale pacientului, acestea trebuie confirmate prin teste genetice adecvate.

Mai multe informații despre mutațiile specifice ale *CFTR* pentru diferitele tratamente sunt disponibile în prospect. Unele mutații nu sunt incluse în această listă, dar pot continua să răspundă la tratamentul cu Kalydeco. Pentru aceste mutații, medicii pot prescrie Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor atunci când se preconizează că beneficiile tratamentului vor depăși riscurile asociate și sub supraveghere atentă.

Pacienții cu două mutații din clasa I (nule) (mutații despre care se știe că nu produc proteina *CFTR* și, prin urmare, nu se preconizează că vor răspunde la tratament) nu trebuie să ia Kalydeco împreună cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

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 este disponibil sub formă de comprimate și de granule la plic, ambele în concentrații diferite. Doza și forma farmaceutică depind de vârsta și de greutatea pacientului.

Poate fi necesară ajustarea dozei de Kalydeco dacă pacientul ia și un tip de medicament numit „inhibitor moderat sau puternic al CYP3A”, cum ar fi anumite antibiotice sau medicamente pentru infecții fungice. Kalydeco este contraindicat la copiii cu vârsta de 1-6 luni care iau acest tip de medicamente.

Ajustarea dozei poate fi necesară și la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste cu insuficiență hepatică. Kalydeco este contraindicat la sugarii cu vârsta de 1-6 luni cu insuficiență hepatică.

Pentru informații suplimentare cu privire la utilizarea Kalydeco, inclusiv informații despre mutațiile care răspund la Kalydeco, citiți prospectul sau adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cum acționează Kalydeco?

Fibroza chistică este cauzată de mutații ale genei *CFTR*. Această genă produce proteina CFTR, care acționează la suprafața celulelor pentru a regla producția de mucus în plămâni și de sucuri gastrice în intestin. Mutațiile reduc numărul de proteine CFTR de pe suprafața celulară sau afectează funcționarea proteinei, ducând la îngroșarea excesivă a mucusului și a sucurilor gastrice, ceea ce duce la blocaje, inflamație, un risc mărit de infecții pulmonare și o digestie și o creștere deficitare.

Substanța activă din Kalydeco, ivacaftorul, intensifică activitatea proteinei CFTR deficiente. Mucusul și sucurile gastrice devin astfel mai puțin dense, ceea ce ajută la ameliorarea simptomelor bolii.

Ce beneficii a prezentat Kalydeco pe parcursul studiilor?

Kalydeco în monoterapie

Eficacitatea Kalydeco în ameliorarea funcției pulmonare a fost demonstrată în 4 studii principale, care au cuprins pacienți cu fibroză chistică cu diverse mutații. Principala măsură a eficacității din aceste studii s-a bazat pe îmbunătățirea valorilor FEV₁ înregistrate la pacienți. FEV₁ este cantitatea maximă de aer pe care o poate expira o persoană într-o secundă și indică cât de bine funcționează plămânii. În cadrul studiilor, Kalydeco a fost comparat cu placebo (un preparat inactiv).

Două din studii au cuprins 219 pacienți cu fibroză chistică care aveau mutația *G551D*. Unul din studii a fost efectuat la pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani, iar celălalt a cuprins pacienți cu vârsta între 6 și 11 ani. După 24 de săptămâni de tratament, pacienții cu vârsta de cel puțin 12 ani care luau Kalydeco au prezentat o îmbunătățire medie a FEV₁ cu 10,6 puncte procentuale mai mult decât cei care luau placebo. Rezultate similare au fost observate și la pacienții cu vârsta între 6 și 11 ani, la care tratamentul cu Kalydeco a dus la o îmbunătățire cu 12,5 puncte procentuale mai mult decât în cazul tratamentului cu placebo.

Al treilea studiu a cuprins 39 de pacienți cu vârsta mai mare de 6 ani la care fibroza chistică era cauzată de mai multe mutații, altele decât *G551D*. După 8 săptămâni de tratament, pacienții care luau Kalydeco au avut o îmbunătățire medie a FEV₁ cu 10,7 puncte procentuale mai mult decât cei care luau placebo.

Al patrulea studiu a cuprins 69 de pacienți cu vârsta de cel puțin 6 ani care aveau fibroză chistică cu mutația *R117H*. În urma analizei subgrupe de pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani s-a observat o îmbunătățire medie a FEV₁ cu aproximativ 5 puncte procentuale la pacienții care luau Kalydeco față de cei care luau placebo. Nu s-a observat însă nicio diferență între placebo și Kalydeco la copiii cu vârsta de cel puțin 6 ani. Studiul a analizat și modificările concentrației de clorură în transpirația pacienților.

La toate grupele de vârstă, pacienții care au luat Kalydeco au avut o concentrație de clorură în transpirație mai mică decât cei care au luat placebo. Pacienții cu fibroză chistică au concentrații mari de clorură în transpirație din cauză că proteina CFTR nu funcționează corespunzător, iar scăderea concentrației de clorură din transpirație poate arăta că medicamentul are efect.

Un alt studiu a analizat rezultatele tratamentului cu Kalydeco granule la 34 de pacienți cu vârsta între 2 și 5 ani care aveau fibroză chistică din cauza mutației *G551D* sau *S549N*. Studiul a constatat că administrarea de Kalydeco granule a avut ca rezultat creșterea greutății și scăderea concentrației de clorură din transpirație. Pacienții cu fibroză chistică au greutate mică din cauza problemelor de digestie a alimentelor.

Rezultate pozitive pentru Kalydeco granule privind scăderea concentrației de clorură din transpirație au fost demonstrate și într-un studiu care a cuprins 7 copii cu vârste între 1 lună și maximum 4 luni, 6 copii cu vârste între 4 luni și maximum 6 luni, 11 copii cu vârste între 6 luni și maximum 12 luni și 19 copii cu vârste între 12 luni și maximum 24 de luni.

Kalydeco în combinație cu tezacaftor/ivacaftor

Două studii principale efectuate la pacienți cu fibroză chistică cu vârsta de cel puțin 12 ani și un studiu efectuat la pacienți cu vârste între 6 și 12 ani au arătat că administrarea de Kalydeco în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor este eficientă în ameliorarea funcției pulmonare.

La primul studiu au participat 510 pacienți cu fibroză chistică care moșteniseră mutația *F508del* de la ambii părinți. Kalydeco, administrat în asociere cu tezacaftor/ivacaftor, a fost comparat cu placebo. După 24 de săptămâni de tratament, la pacienții care luau medicamentele s-a constatat o creștere medie a FEV₁ cu 3,4 puncte procentuale, față de o reducere cu 0,6 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

La al doilea studiu au participat 248 de pacienți cu fibroză chistică care moșteniseră mutația *F508del* de la unul dintre părinți și care aveau și o altă mutație a *CFTR*. Kalydeco, administrat în asociere cu tezacaftor/ivacaftor, a fost comparat cu Kalydeco în monoterapie și cu placebo. S-a măsurat funcția pulmonară după 4 și după 8 săptămâni de tratament. La pacienții care luau Kalydeco și tezacaftor/ivacaftor, creșterea medie a FEV₁ a fost de 6,5 puncte procentuale, față de o creștere cu 4,4 puncte procentuale la pacienții care luau Kalydeco în monoterapie și de o reducere cu 0,3 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

Studiul la pacienți cu vârste între 6 și 12 ani a cuprins 69 de pacienți care aveau mutația *F508del* de la ambii părinți sau de la un singur părinte și încă o mutație. Studiul a urmărit un indicator al bolii pulmonare numit indice de clearance pulmonar (ICP). După 8 săptămâni de tratament, pacienții care luau Kalydeco în asociere cu tezacaftor/ivacaftor au avut o scădere moderată a ICP, ceea ce poate arăta că medicamentul are efect.

Kalydeco în combinație cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor

În patru studii principale efectuate la pacienți cu fibroză chistică cu vârsta de cel puțin 6 ani, Kalydeco administrat în asociere cu ivacaftor, tezacaftor și elxacaftor a fost eficient în îmbunătățirea funcției pulmonare. Principala măsură a eficacității a fost ppFEV₁, care este FEV₁ al unei persoane comparat cu cel al unei persoane obișnuite cu caracteristici similare (cum sunt vârsta, înălțimea și sexul). În aceste studii, pacienții au avut la început valori medii de 60 până la 88,8 % din valorile unei persoane obișnuite sănătoase.

Primul studiu a cuprins 403 pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu o mutație *F508del* (mutație non-clasa I) și încă un tip de mutație, numită mutație cu „funcție minimă”. După 24 de săptămâni de

tratament, la pacienții care luau Kalydeco și ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor s-a constatat o creștere medie a ppFEV₁ cu 13,9 puncte procentuale, față de o reducere cu 0,4 puncte procentuale la pacienții care luau placebo.

În al doilea studiu, la care au participat 107 pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu o mutație *F508del* de la ambii părinți, pacienții care au luat Kalydeco și ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor au avut o creștere medie a valorilor ppFEV₁ de 10,4 puncte procentuale, față de o creștere de 0,4 puncte procentuale la pacienții care au luat Kalydeco în combinație cu tezacaftor.

Al treilea studiu a cuprins 258 de pacienți cu vârsta de cel puțin 12 ani cu o mutație *F508del* și un defect de sincronizare sau o activitate CFTR reziduală (alte două tipuri de mutații). Pacienții care au luat Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor au avut o creștere medie a valorilor ppFEV₁ de 3,7 puncte procentuale, față de o creștere de 0,2 puncte procentuale la pacienții care au luat numai Kalydeco sau o combinație de Kalydeco și tezacaftor.

Al patrulea studiu a cuprins 66 de copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani cu o mutație *F508del* de la ambii părinți sau cu o mutație *F508del* și o mutație cu „funcție minimă”. Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor nu a fost comparat cu alte tratamente. Pacienții au avut o creștere a valorilor ppFEV₁ și o scădere a concentrațiilor de clorură din transpirație, similare observațiilor anterioare la adulții și adolescenții cărora li s-a administrat Kalydeco în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor.

Un studiu suplimentar a cuprins 75 de copii cu vârste între 2 și 5 ani cu o mutație *F508del* de la ambii părinți sau cu o mutație *F508del* și o mutație cu „funcție minimă”, care au fost tratați cu Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Tratamentul combinat nu a fost comparat cu alte tratamente. Tratamentul cu Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a redus concentrația de clorură din transpirația pacienților. Această scădere a concentrațiilor de clorură din transpirație a fost similară cu cea observată la pacienții mai în vârstă. Alte date au arătat, de asemenea, că medicamentul se comportă în același mod în organismul copiilor mai mici ca și la copiii mai mari și la adulți. Analizate împreună, datele sugerează că medicamentul va fi la fel de eficace la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani ca la copiii mai mari.

Alt studiu a cuprins 307 pacienți începând cu vârsta de șase ani care nu aveau mutația *F508del*. Acești pacienți aveau cel puțin una din cele 18 mutații non-*F508del* raportate frecvent și care ar putea răspunde la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. În acest studiu, pacienților li s-a administrat Kalydeco plus ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor sau placebo timp de 24 de săptămâni. La pacienții care au luat combinația cu Kalydeco s-a înregistrat o creștere medie a ppFEV₁ de 8,9 puncte procentuale, față de o reducere de 0,4 puncte procentuale la pacienții care au luat placebo. Datele obținute în urma prelungirii cu 4 săptămâni a acestui studiu au sprijinit aceste rezultate.

Datele de susținere au fost obținute dintr-un studiu de registru care a cuprins 422 de pacienți care nu aveau mutația *F508del*. Acești pacienți aveau cel puțin o mutație non-*F508del* care ar răspunde probabil la ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor pe baza datelor de laborator. Acest studiu a demonstrat că, după o perioadă medie de 16 luni de tratament, pacienții care au luat această combinație au avut o creștere medie a ppFEV₁ de 4,5 puncte procentuale. Datele din literatura de specialitate provenite dintr-un program de uz compasional care a cuprins 479 de pacienți care au avut cel puțin o mutație non-clasa I a genei CFTR au arătat o îmbunătățire globală a ppFEV₁ de aproximativ 7,8 puncte procentuale. În sfârșit, datele de laborator și datele suplimentare din literatura de specialitate publicată susțin utilizarea ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții care au cel puțin o mutație non-clasa I a genei CFTR.

Care sunt riscurile asociate cu Kalydeco?

Pentru lista completă a reacțiilor adverse și a restricțiilor asociate cu Kalydeco, citiți prospectul.

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu Kalydeco (care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10) sunt dureri de cap, dureri în gât, infecții ale căilor respiratorii superioare (infecții ale nasului și gâtului), congestie nazală (nas înfundat), dureri abdominale (de burtă), rinofaringită (inflamație a nasului și gâtului), diaree, amețeli, erupții pe piele, bacterii în spută (flegmă) și valori mărite ale unor enzime din ficat. Printre reacțiile adverse grave se numără valori mărite ale enzimelor hepatice, care pot indica leziuni hepatice, și dureri abdominale.

De ce a fost autorizat Kalydeco în UE?

S-a arătat că, administrat în monoterapie sau în asociere cu tezacaftor plus ivacaftor sau cu ivacaftor, tezacaftor și elexacaftor, Kalydeco îmbunătățește funcția pulmonară sau concentrațiile de clorură din transpirație la pacienții cu fibroză chistică care au anumite mutații ale genei *CFTR*. Medicamentul are un profil de siguranță acceptabil. Prin urmare, Agenția Europeană pentru Medicamente a hotărât că beneficiile Kalydeco sunt mai mari decât riscurile asociate și acest medicament poate fi autorizat pentru utilizare în UE. Agenția a mai constatat însă că există date limitate cu privire la efectele pe termen lung ale medicamentului și că trebuie furnizate date suplimentare de către companie.

Ce măsuri se iau pentru utilizarea sigură și eficace a Kalydeco?

În Rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect au fost incluse, de asemenea, recomandări și măsuri de precauție pentru utilizarea sigură și eficace a Kalydeco, care trebuie respectate de personalul medical și de pacienți.

Ca pentru toate medicamentele, datele cu privire la utilizarea Kalydeco sunt monitorizate continuu. Reacțiile adverse raportate pentru Kalydeco sunt evaluate cu atenție și sunt luate toate măsurile necesare pentru protecția pacienților.

Alte informații despre Kalydeco

Kalydeco a primit autorizație de punere pe piață, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 23 iulie 2012.

Mai multe informații despre Kalydeco se pot găsi pe site-ul agenției:

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

Această prezentare generală a fost actualizată ultima dată în 03-2025.