



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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 se uporablja za zdravljenje cistične fibroze, tj. dedne bolezni, ki ima hude škodljive učinke za pljuča, prebavila in druge organe.

Zdravilo Kalydeco se uporablja:

- kot samostojno zdravilo za zdravljenje cistične fibroze pri bolnikih, starih en mesec ali več, ki tehtajo najmanj 3 kg in imajo določene mutacije (spremembe) v genu za beljakovino, imenovano „regulator transmembranske prevodnosti pri cistični fibrozi“ (CFTR);
- skupaj z zdravilom, ki vsebuje tezakaftor/ivakaftor, za zdravljenje bolnikov, starih šest let ali več, ki so podedovali mutacijo *F508del* v genu *CFTR* od obeh staršev ali so podedovali mutacijo *F508del* od enega starša in imajo določene druge mutacije v genu *CFTR*;
- skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor, za zdravljenje bolnikov, starih dve leti ali več, ki imajo vsaj eno mutacijo v genu *CFTR*, ki ni mutacija razreda 1.

Zdravilo Kalydeco vsebuje učinkovino ivakaftor.

Kako se zdravilo Kalydeco uporablja?

Predpisovanje in izdaja zdravila Kalydeco je le na recept. Predpišejo ga lahko samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem cistične fibroze. Če bolnikove specifične mutacije niso znane, je treba te potrditi z ustreznimi genetskimi testi.

Več informacij o določenih mutacijah gena *CTFR* za različna zdravljenja je na voljo v navodilu za uporabo. Nekatere mutacije niso vključene na ta seznam, vendar se lahko vseeno odzovejo na zdravljenje z zdravilom Kalydeco. Za te mutacije lahko zdravniki predpišejo zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, kadar se pričakuje, da bodo prednosti zdravljenja odtehtale tveganja, pri čemer zdravljenje poteka pod strogim nadzorom.

Bolniki z dvema (ničelnima) mutacijama razreda 1 (ki so znane po tem, da ne proizvajajo beljakovine CFTR in se zato ne pričakuje, da se bodo odzvale na zdravljenje) ne smejo jemati zdravila Kalydeco skupaj z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

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



Zdravilo Kalydeco je na voljo v obliki tablet in zrnc v vrečici, obe obliki sta na voljo v različnih jakostih. Odmerjanje in formulacija sta odvisna od bolnikove starosti in telesne mase.

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 enega do šest mesecev, ki jemljejo ta zdravila, ne smejo jemati zdravila Kalydeco.

Prav tako je treba odmerek morda zmanjšati pri bolnikih, starejših od šest mesecev, z okvaro jeter. Dojenčki, stari od enega do šest mesecev, z okvaro jeter zdravila Kalydeco ne smejo uporabljati.

Za več informacij o uporabi zdravila Kalydeco, vključno z informacijami o mutacijah, ki se odzivajo na zdravilo 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 celični površini ter uravnava nastajanje sluzi v pljučih in prebavnih sokov v prebavilih. Mutacije zmanjšujejo količino beljakovin CFTR na celični površini ali vplivajo na način delovanja beljakovine, zato so sluz in prebavni sokovi pregosti, kar povzroči zaporo, vnetje, povečano tveganje za okužbe pljuč ter upočasnjeno prebavo in rast.

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

Kakšne koristi zdravila Kalydeco so se pokazale v študijah?

Kalydeco kot samostojno zdravilo

V štirih glavnih študijah, ki so vključevale bolnike s cistično fibrozo in različnimi mutacijami, je bilo dokazano, da zdravilo Kalydeco učinkovito izboljšuje delovanje 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 za delovanje 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 6 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 več mutacij, razen mutacije *G551D*. Po osmih tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, v povprečju izboljšala za 10,7 odstotne točke več kot pri bolnikih, ki so jemali placebo.

Četrta študija je vključevala 69 bolnikov, starejših od šest let, s cistično fibrozo ki so imeli mutacijo *R117H*. Pri analizi 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 pa pri otrocih, starih šest let ali več, niso opazili razlike med jemanjem placeba in zdravila Kalydeco. V študiji so proučevali tudi spremembe ravni kloridov v znoju bolnikov. V vseh

starostnih skupinah se je pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco, raven kloridov v znoju zmanjšala v primerjavi z ravnmi pri bolnikih, ki so jemali placebo. Ker beljakovina CFTR ne deluje pravilno, imajo bolniki s cistično fibrozo visoke ravni kloridov v znoju, zato je zmanjšanje te ravni lahko pokazatelj, da zdravilo učinkuje.

V še eni študiji so proučevali zrnca zdravila Kalydeco pri 34 bolnikih, starih od dveh do pet let, ki so imeli cistično fibrozo zaradi mutacij *G551D* ali *S549N*. Ugotovili so, da se je zaradi jemanja zdravila Kalydeco v obliki zrnca povečala telesna masa in zmanjšala količina kloridov v znoju. Bolniki s cistično fibrozo imajo nizko telesno maso zaradi težav s prebavo hrane.

Pozitivni rezultati v smislu zmanjšanja kloridov v znoju so bili opaženi tudi z zrnca zdravila Kalydeco v študiji, ki je vključevala sedem dojenčkov, starih od enega do manj kot štirih mesecev, šest dojenčkov, starih od štirih do manj kot šest mesecev, enajst dojenčkov, starih od šest do manj kot 12 mesecev, in 19 otrok, starih od 12 do manj kot 24 mesecev.

Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem/ivakaftorjem

V dveh glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, starih 12 let ali več, in eni študiji pri bolnikih, starih od šest do 12 let, se je pokazalo, da zdravilo Kalydeco v kombinaciji s tezakaftorjem 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 tezakaftorjem/ivakaftorjem so primerjali s placebom. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost FEV₁ pri bolnikih, ki so jemali navedeno kombinacijo zdravila, 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 tezakaftorjem/ivakaftorjem so primerjali z zdravilom Kalydeco kot samostojnim zdravilom in placebom. Delovanje pljuč so merili po štirih in osmih tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj s tezakaftorjem/ivakaftorjem, se je vrednost FEV₁ povprečno povečala za 6,5 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali samo zdravilo Kalydeco, se je povečala za 4,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali placebo, pa se je zmanjšala za 0,3 odstotne točke.

V študijo z bolniki, starimi od šest do 12 let, je bilo vključenih 69 bolnikov, ki so podedovali mutacijo *F508del* od obeh staršev ali pa od enega starša skupaj z drugo mutacijo. V študiji so proučevali merilo za pljučno bolezen, imenovano indeks pljučnega očistka (LCI). Po osmih tednih zdravljenja se je pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj s tezakaftorjem/ivakaftorjem, indeks LCI zmerno znižal, kar je lahko pokazatelj, da zdravilo učinkuje.

Zdravilo Kalydeco v kombinaciji s ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem

V štirih glavnih študijah pri bolnikih s cistično fibrozo, starih šest let ali več, se je pokazalo, da zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem učinkovito izboljšuje delovanje pljuč. Glavno merilo učinkovitosti je bila vrednost ppFEV₁, tj. bolnikova vrednost FEV₁ v primerjavi z vrednostjo FEV₁ pri povprečni osebi s podobnimi značilnostmi (kot so starost, telesna višina in spol). V teh študijah so se bolniki začeli zdraviti pri povprečnih vrednostih od 60 % do 88,8 % vrednosti FEV₁ povprečne zdrave osebe.

V prvo študijo so bili vključeni 403 bolniki, stari 12 let ali več, z mutacijo *F508del* (mutacijo, ki ni razreda 1) in drugo vrsto mutacije, znano kot mutacija „z minimalno funkcijo“. Po 24 tednih zdravljenja se je vrednost ppFEV₁ pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco v kombinaciji z

ivakaftorjem/tezakaftorjem/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 ali več, z mutacijo *F508del*, podedovano od obeh staršev, so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco skupaj z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem, opazili povprečno povečanje vrednosti ppFEV₁ za 10,4 odstotne točke, pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Kalydeco in tezakaftor, pa povečanje za 0,4 odstotne točke.

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

V četrto 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“. Kombinacije zdravila Kalydeco z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem niso primerjali z drugimi zdravili. Pri bolnikih se je vrednost ppFEV₁ povečala, ravni kloridov v znoju pa zmanjšale, podobno kot so že prej opazili pri odraslih in mladostnikih, ki so zdravilo Kalydeco jemali v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem.

Dodatna študija je vključevala 75 otrok, starih od dve do pet let, z mutacijo *F508del*, podedovano od obeh staršev, ali mutacijo *F508del* in mutacijo „z minimalno funkcijo“, ki so bili zdravljeni s kombinacijo zdravila Kalydeco in ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja. Kombiniranega zdravljenja niso primerjali z drugimi zdravili. Zdravljenje z zdravilom Kalydeco skupaj z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem je zmanjšalo raven kloridov v znoju bolnikov. To znižanje je bilo podobno znižanju, ki so ga opazili pri starejših bolnikih. Drugi podatki so pokazali tudi, da se zdravilo v telesu mlajših otrok obnaša enako kot pri starejših otrocih in odraslih. Vsi podatki skupaj kažejo, da bo zdravilo enako učinkovito pri otrocih, starih od dve do pet let, kot pri starejših otrocih.

Druga študija je vključevala 307 bolnikov, starih šest let in več, ki niso imeli mutacije *F508del*. Ti bolniki so nosili vsaj eno od 18 pogosto poročenih mutacij, ki niso mutacije *F508del*, in bi se verjetno odzvale na zdravljenje z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. V tej študiji so bolniki 24 tednov prejeli zdravilo Kalydeco v kombinaciji z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem ali pa placebo. Pri bolnikih, ki so jemali kombinacijo zdravila Kalydeco, se je vrednost ppFEV₁ v povprečju izboljšala za 8,9 odstotne točke, medtem ko so pri bolnikih, ki so prejeli placebo, zabeležili zmanjšanje navedene vrednosti za 0,4 odstotne točke. Podatki iz štiritedenskega podaljšanja te študije so potrdili te rezultate.

Podporni podatki so bili pridobljeni tudi iz študije na podlagi podatkov iz registra bolnikov, ki je vključevala 422 bolnikov brez mutacije *F508del*. Ti bolniki so nosili vsaj eno mutacijo, ki ni mutacija *F508del*, in bi se glede na laboratorijske podatke verjetno odzvali na zdravljenje z ivakaftorjem/tezakaftorjem/eleksakaftorjem. Ta študija je pokazala, da se je pri bolnikih po povprečno 16 mesecih zdravljenja z omenjeno kombinacijo vrednost ppFEV₁ v povprečju izboljšala za 4,5 odstotne točke. Podatki iz literature programa sočutne uporabe, ki je vključeval 479 bolnikov z vsaj eno mutacijo v genu *CFTR*, ki ni mutacija razreda I, so pokazali splošno izboljšanje vrednosti ppFEV₁ za približno 7,8 odstotne točke. Laboratorijski podatki in dodatni podatki iz objavljene literature podpirajo uporabo ivakaftorja/tezakaftorja/eleksakaftorja pri bolnikih, ki nosijo vsaj eno mutacijo v genu *CFTR*, ki ni mutacija razreda I.

Kakšna tveganja so povezana z zdravilom Kalydeco?

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

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, izpuščaj, bakterije v izpljunku (sluzi) in zvišane vrednosti nekaterih jetrnih encimov. Resni neželeni učinki vključujejo zvišane ravni jetrnih encimov, kar je lahko pokazatelj poškodbe jeter, in bolečine v trebuhu.

Zakaj je bilo zdravilo Kalydeco odobreno v EU?

Dokazano je bilo, da uporaba zdravila Kalydeco kot samostojnega zdravila ali v kombinaciji s tezakaftorjem in ivakaftorjem oziroma ivakaftorjem, tezakaftorjem in eleksakaftorjem izboljšuje delovanje pljuč ali ravni kloridov v znoju pri bolnikih s cistično fibrozo in določenimi mutacijami v genu *CFTR*. Varnostni profil zdravila je sprejemljiv. Evropska agencija za zdravila je zato zaključila, da so koristi zdravila Kalydeco večje od z njim povezanih tveganj in da se lahko odobri za uporabo v EU. Opozorila je tudi, da je o dolgoročnih učinkih zdravila na voljo malo podatkov in da mora podjetje priskrbeti dodatne informacije.

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

Priporočila in previdnostni ukrepi, ki jih morajo za varno in učinkovito uporabo zdravila Kalydeco upoštevati zdravstveni delavci in bolniki, so vključeni 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 zdravilu 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 o zdravilu Kalydeco so na voljo na spletni strani agencije:
ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/kalydeco.

Povzetek je bil nazadnje posodobljen 03-2025.