



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/234046/2024
EMA/H/C/002494

Kalydeco (ivakaftor)

Pregled informacija o lijeku Kalydeco i zašto je odobren u EU-u

Što je Kalydeco i za što se koristi?

Kalydeco se koristi za liječenje cistične fibroze, nasljedne bolesti s teškim posljedicama za pluća, probavni sustav i druge organe.

Kalydeco se primjenjuje:

- samostalno, za liječenje cistične fibroze u bolesnika u dobi od mjesec dana i starijih, tjelesne težine od najmanje 3 kg, koji imaju određene mutacije (promjene) gena za protein koji se naziva „transmembranski regulator provodljivosti za ione klora kod cistične fibroze“ (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR).
- zajedno s lijekom koji sadrži tezakaftor/ivakaftor za liječenje bolesnika u dobi od šest godina i starijih koji su naslijedili mutaciju *F508del* u genu *CFTR* od obaju roditelja ili koji su naslijedili mutaciju *F508del* od jednog roditelja te imaju određene druge mutacije u genu *CFTR*.
- zajedno s drugim lijekom koji sadrži ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor za liječenje bolesnika u dobi od dvije godine i starijih čija je bolest uzrokovana najmanje jednom mutacijom *F508del* u genu *CFTR*.

Više informacija o specifičnim mutacijama u genu *CFTR* za različite terapije dostupno je u uputi o lijeku.

Kalydeco sadrži djelatnu tvar ivakaftor.

Kako se Kalydeco primjenjuje?

Kalydeco se izdaje samo na recept. Smije ga propisati samo liječnik s iskustvom u liječenju cistične fibroze, i to samo bolesnicima kojima su potvrđene određene mutacije u genu *CFTR*.

Lijek Kalydeco dostupan je u obliku tableta i granula u vrećici u različitim jačinama. Doza i formulacija ovise o dobi i tjelesnoj težini bolesnika.

Dozu lijeka Kalydeco možda će trebati prilagoditi ako bolesnik uzima i lijek naziva „umjereni ili snažni inhibitor CYP3A“, kao što su određeni antibiotici ili lijekovi protiv gljivičnih infekcija. Bolesnici u dobi između mjesec dana i šest mjeseci koji primaju tu vrstu lijeka ne smiju primati lijek Kalydeco.

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



Dozu će također možda trebati prilagoditi u bolesnika starijih od šest mjeseci s oštećenom funkcijom jetre. Dojenčad u dobi između mjesec dana i šest mjeseci s oštećenom funkcijom jetre ne smije primati lijek Kalydeco.

Za više informacija o primjeni lijeka Kalydeco pročitajte uputu o lijeku odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

Kako djeluje Kalydeco?

Cističnu fibrozu uzrokuju mutacije u genu *CFTR*. Taj gen proizvodi protein CFTR, koja djeluje na površini stanica i regulira stvaranje sluzi u plućima i probavnih sokova u crijevima. Mutacije smanjuju broj proteina CFTR na površini stanica ili utječu na način na koji protein djeluje, što uzrokuje preveliku gustoću sluzi i probavnih sokova, a to dovodi do začepljenja, upale, povećanog rizika od infekcija pluća te loše probave i slabijeg rasta.

Djelatna tvar lijeka Kalydeco, ivakaftor, poboljšava aktivnost oštećenog proteina CFTR. Sluz i probavni sokovi postaju rjeđi, što pomaže u ublažavanju simptoma bolesti.

Koje su koristi od lijeka Kalydeco utvrđene u ispitivanjima?

Samostalna primjena lijeka Kalydeco

U četirima glavnim ispitivanjima utvrđeno je da je lijek Kalydeco učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u bolesnika s cističnom fibrozom koji su imali razne mutacije. Glavni kriterij učinkovitosti u tim ispitivanjima temeljio se na poboljšanju forsiranog izdisajnog volumena FEV₁ u bolesnika. FEV₁ je najveća količina zraka koju osoba može izdahnuti u jednoj sekundi te pokazuje koliko dobro funkcioniraju pluća. U ispitivanjima je lijek Kalydeco uspoređen s placebom (prividnim liječenjem).

U dvama je ispitivanjima sudjelovalo 219 bolesnika s cističnom fibrozom i mutacijom *G551D*. U jednom su ispitivanju sudjelovali bolesnici stariji od 12 godina, dok su u drugome sudjelovali bolesnici u dobi od 6 do 11 godina. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici u dobi od 12 godina i stariji koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ za 10,6 postotnih bodova više od bolesnika koji su uzimali placebo. Slični su rezultati opaženi u bolesnika u dobi od 6 do 11 godina u kojih je terapija lijekom Kalydeco dovela do poboljšanja za 12,5 postotnih bodova više nego u bolesnika koji su uzimali placebo.

U trećem je ispitivanju sudjelovalo 39 bolesnika starijih od šest godina s cističnom fibrozom koju je uzrokovalo nekoliko drugih mutacija osim mutacije *G551D*. Nakon osam tjedana liječenja bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco imali su prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ za 10,7 postotnih bodova više od bolesnika koji su uzimali placebo.

U četvrtom je ispitivanju sudjelovalo 69 bolesnika u dobi od šest godina i starijih s cističnom fibrozom i mutacijom *R117H*. Analizom potkategorije bolesnika u dobi od 18 godina i starijih opaženo je da je prosječno poboljšanje vrijednosti FEV₁ u onih koji su uzimali lijek Kalydeco za približno 5 postotnih bodova više nego u onih koji su uzimali placebo. Međutim, nije opažena razlika između placeba i lijeka Kalydeco za djecu u dobi od šest godina i stariju. Tijekom ispitivanja promatrane su i promjene razine klorida u znoju bolesnika. U svim dobnim skupinama došlo je do smanjenja razine klorida u znoju bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco u odnosu na one koji su uzimali placebo. Bolesnici s cističnom fibrozom imaju visoku razinu klorida u znoju zbog toga što CFTR ne funkcionira ispravno, a smanjenje klorida u znoju može značiti da lijek djeluje.

U drugom ispitivanju, u kojem je ispitivan lijek Kalydeco u granulama, sudjelovala su 34 bolesnika u dobi između dvije godine i pet godina s cističnom fibrozom uzrokovanom mutacijama *G551D* ili *S549N*. U ispitivanju je utvrđeno da je lijek Kalydeco u granulama doveo do povećanja tjelesne težine i smanjenja klorida u znoju. Bolesnici s cističnom fibrozom imaju nisku tjelesnu težinu zbog problema s probavljanjem hrane.

Pozitivni rezultati u pogledu sniženja razine klorida u znoju utvrđeni su i za lijek Kalydeco u granulama u ispitivanju koje je obuhvatilo 7 djece u dobi između mjesec dana i manje od 4 mjeseca, 6 djece u dobi između 4 mjeseca i manje od 6 mjeseci, 11 djece u dobi između 6 mjeseci i manje od 12 mjeseci i 19 dobi između 12 mjeseci i manje od 24 mjeseca.

Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom

Lijek Kalydeco koji se davao u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom pokazao se učinkovitim u poboljšavanju funkcije pluća u dvama glavnim ispitivanjima u kojima su sudjelovali bolesnici s cističnom fibrozom u dobi od 12 godina i stariji te u jednom ispitivanju na bolesnicima od 6 do 12 godina.

Prvo je ispitivanje obuhvaćalo 510 bolesnika s cističnom fibrozom koji su naslijedili mutaciju *F508del* od obaju roditelja. Kalydeco, koji se uzimao s tezakaftorom/ivakaftorom, uspoređen je s placebom. Nakon 24 tjedna liječenja bolesnici koji su uzimali lijekove imali su prosječno povećanje vrijednosti FEV₁ od 3,4 postotna boda u usporedbi sa smanjenjem od 0,6 postotnih bodova u bolesnika koji su uzimali placebo.

U drugom je ispitivanju sudjelovalo 248 bolesnika s cističnom fibrozom koji su naslijedili mutaciju *F508del* od jednog roditelja te koji imaju i drugu mutaciju proteina *CFTR*. Lijek Kalydeco, koji se primjenjivao u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom, uspoređen je s učinkom samostalne primjene lijeka Kalydeco te s učinkom liječenja placebom. Funkcija pluća mjerena je nakon četiri tjedna i osam tjedana liječenja. Bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti FEV₁ od 6,5 postotnih bodova u usporedbi s povećanjem od 4,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali samo Kalydeco te sa smanjenjem od 0,3 postotna boda u bolesnika koji su uzimali placebo.

Ispitivanje provedeno na bolesnicima u dobi između 6 i 12 godina obuhvatilo je 69 bolesnika s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja ili od jednog roditelja uz još jednu mutaciju. U ispitivanju je promatrano mjerilo bolesti pluća koje se naziva indeks klirensa pluća (LCI). Nakon osam tjedana terapije, bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s tezakaftorom/ivakaftorom imali su umjereno smanjenje LCI-a, što može značiti da lijek djeluje.

Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom

Lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom bio je učinkovit u poboljšavanju funkcije pluća u četirima glavnim ispitivanjima na bolesnicima s cističnom fibrozom u dobi od šest godina i starijih. Glavno mjerilo učinkovitosti bio je ppFEV₁, tj. vrijednost FEV₁ neke osobe u usporedbi s onom prosječne osobe sličnih osobina (kao što su dob, visina i spol). Na početku tih ispitivanja bolesnici su imali prosječne vrijednosti na razini od 60 do 88,8% vrijednosti zabilježenih u prosječne zdrave osobe.

Prvo je ispitivanje uključivalo 403 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* i drugom vrstom mutacije, poznatom kao mutacija koja dovodi do „minimalne funkcije“. Nakon 24 tjedna terapije bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom imali

su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 13,9 postotnih bodova u usporedbi sa smanjenjem od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali placebo.

U drugom ispitivanju koje je obuhvatilo 107 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja, bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 10,4 postotna boda u odnosu na povećanje od 0,4 postotna boda u bolesnika koji su uzimali kombinaciju lijeka Kalydeco i tezakaftora.

Treće je ispitivanje uključivalo 258 bolesnika u dobi od 12 godina i starijih s mutacijom *F508del* i mutacijom kanala (engl. gating mutation) ili mutacijom povezanom s rezidualnom aktivnošću CFTR-a (drugim dvjema vrstama mutacija). Bolesnici koji su uzimali lijek Kalydeco zajedno s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom imali su prosječno povećanje vrijednosti ppFEV₁ od 3,7 postotnih bodova u usporedbi s prosječnim povećanjem od 0,2 postotna boda u bolesnika koji su uzimali lijek Kalydeco samostalno ili u kombinaciji s tezakaftorom.

U četvrto je ispitivanje bilo uključeno 66 djece u dobi od 6 do 11 godina s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja ili mutacijom *F508del* i mutacijom koja dovodi do „minimalne funkcije“. Lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom nije uspoređen s drugim terapijama. U bolesnika je postignuto povećanje vrijednosti ppFEV₁ i smanjenje razine klorida u znoju, slično prethodnim opažanjima u odraslih osoba i adolescenata koji su uzimali lijek Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom.

U dodatno je ispitivanje bilo uključeno 75 djece u dobi od dvije do pet godina s mutacijom *F508del* naslijeđenom od obaju roditelja ili mutacijom *F508del* i mutacijom koja dovodi do „minimalne funkcije“, koja su liječena lijekom Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom. Kombinirano liječenje nije uspoređeno s drugim terapijama. Primjenom lijeka Kalydeco u kombinaciji s ivakaftorom/tezakaftorom/eleksakaftorom smanjena je razina klorida u znoju bolesnika. To smanjenje razine klorida u znoju bilo je slično smanjenju zabilježenom u starijih bolesnika. Drugi podatci također su pokazali da se lijek ponaša na isti način u tijelu mlađe djece kao i kod starije djece i odraslih. Ukupno gledajući, podatci upućuju na to da će lijek biti jednako učinkovit u djece u dobi od 2 do 5 godina kao i u djece starije dobi.

Koji su rizici povezani s lijekom Kalydeco?

Potpuni popis nuspojava i ograničenja povezanih s lijekom Kalydeco potražite u uputi o lijeku.

Najčešće nuspojave lijeka Kalydeco (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) uključuju glavobolju, grlobolju, infekciju gornjih dišnih putova (infekciju nosa i grla), nazalnu kongestiju (začepljen nos), bol u trbuhu (abdomenu), nazofaringitis (upalu nosa i grla), proljev, omaglicu, osip, bakterije u ispljuvku (sluzi) te povišenu razinu određenih jetrenih enzima. Ozbiljne nuspojave uključuju povišenu razinu jetrenih enzima, što može upućivati na oštećenje jetre, i bol u trbuhu.

Zašto je lijek Kalydeco odobren u EU-u?

Utvrđeno je da lijek Kalydeco, kad se primjenjuje samostalno ili u kombinaciji s tezakaftorom i ivakaftorom ili s ivakaftorom, tezakaftorom i eleksakaftorom, poboljšava funkciju pluća ili snižava razinu klorida u znoju u bolesnika sa specifičnim mutacijama. Lijek ima prihvatljiv sigurnosni profil. Europska agencija za lijekove stoga je zaključila da koristi od lijeka Kalydeco nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u Europskoj uniji. Agencija je, međutim, napomenula da postoje ograničeni podatci o dugoročnijim učincima lijeka te da tvrtka treba dostaviti dodatne podatke.

Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Kalydeco?

Radi procjene dugoročne djelotvornosti ranog liječenja tvrtka koja stavlja lijek Kalydeco u promet provodi ispitivanje među djecom koja na početku liječenja imaju od dvije godine do pet godina.

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Kalydeco također se nalaze u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku.

Kao i za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Kalydeco kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Kalydeco pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se sve potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

Ostale informacije o lijeku Kalydeco

Lijek Kalydeco dobio je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 23. srpnja 2012.

Više informacija o lijeku Kalydeco dostupno je na mrežnom mjestu Agencije:

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

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 03. 2024.