



El ivacaftor es un potenciador de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [CFTR]) que *in vitro* aumenta la apertura del canal de CFTR para intensificar el transporte de cloruro.

## **USO CLÍNICO**

### **En monoterapia:**

- Adolescentes y niños mayores de 6 meses con fibrosis quística (FQ) y con una de las siguientes mutaciones de apertura del canal (clase III) en el gen *CFTR*: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R (**A**).

### **Combinado con tezacaftor o lumacaftor:**

- Combinado con tezacaftor: adolescentes  $\geq 12$  años con FQ homocigotos para la mutación F508del o heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes mutaciones residuales: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T (**A**).
- Combinado con lumacaftor: niños con 6-11 años con FQ homocigotos para la mutación F508del (**A**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **En monoterapia:**

- Adolescentes y niños  $\geq 6$  años con peso  $\geq 25$  kg: 150 mg/12 h.
- Pacientes  $\geq 6$  meses y menos de 6 años:
  - Con peso  $\geq 5$  kg- $<7$  kg: 25 mg/12 h.
  - Peso  $\geq 7$  kg- $<14$  kg: 50 mg/12 h.
  - Peso  $\geq 14$  kg- $<25$  kg: 75 mg/12 h.

### **Combinado con tezacaftor o lumacaftor:**

- Combinación tezacaftor/ivacaftor en adultos y adolescentes  $\geq 12$  años: 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor por la mañana y 150 mg de ivacaftor por la noche (intervalo de 12h).
- Combinación lumacaftor/ivacaftor (comprimidos 100/125 mg): 200/250 mg cada 12 h (2 comprimidos cada 12 h).

### **Administración:**

Vía oral con alimentos que contengan grasas. Evitar alimentos y bebidas que contengan pomelo o

naranjas amargas.

Los comprimidos se deben ingerir enteros, evitando masticarlos, triturarlos o partarlos.

Los sobres se deben mezclar con 5 ml de un alimento blando o líquido adecuado para la edad del paciente y consumir todo inmediatamente. El alimento o el líquido deben estar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior. Si no se consume inmediatamente, la mezcla ha demostrado ser estable durante 1 h y se debe ingerir en este tiempo.

Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma la dosis, se debe indicar al paciente que se la tome lo antes posible y que después tome la siguiente dosis a la hora programada normal. Si han transcurrido más de 6 horas desde la hora a la que normalmente se toma la dosis, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada.

En el uso en monoterapia de ivacaftor junto con un inhibidores potentes de CYP3A, se aconseja reducir la dosis de ivacaftor a 150 mg dos veces a la semana. En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, la dosis de ivacaftor se debe reducir a 150 mg una vez al día.

En el uso de ivacaftor en un esquema combinado con tezacaftor/ivacaftor junto con un inhibidor potente de CYP3A, no se debe administrar la dosis de la noche de ivacaftor. Se debe tomar un comprimido de 100 mg de ivacaftor/150 mg de ivacaftor dos veces a la semana, con un intervalo de 3 a 4 días aproximadamente. En administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A, se debe ajustar la dosis de kalydeco y de tezacaftor/ivacaftor según las siguientes recomendaciones:

<b>Recomendaciones posológicas para el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A</b>				
	<b>Día 1</b>	<b>Día 2</b>	<b>Día 3</b>	<b>Día 4*</b>
<b>Dosis de la mañana</b>				
Comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor	√	-	√	-
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	√	-	√
<b>Dosis de la noche</b>				
Comprimido de 150 mg de ivacaftor	-	-	-	-

\* Continuar con la administración de comprimidos de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor o de 150 mg de ivacaftor en días alternos

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a ivacaftor o alguno de sus excipientes.

## **PRECAUCIONES**

- El ivacaftor puede producir mareos y, por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que experimenten mareos que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas remitan.
- Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B), se debe reducir la dosis, según recomendaciones para monoterapia, combinado con lumacaftor y combinado con tezacaftor). No se recomienda utilizar ivacaftor en monoterapia o en un esquema combinado en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos.

### **Recomendaciones posológicas para ivacaftor en monoterapia y en un esquema combinado en pacientes con insuficiencia hepática**

Leve (Child-Pugh clase A)	Ningún ajuste de dosis
Moderada (Child-Pugh clase B)	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor una vez al día
Grave (Child-Pugh clase C)	Un comprimido de 150 mg de ivacaftor cada 2 días. Los intervalos de administración se deben modificar de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad

#### **Ajuste de dosis en insuficiencia hepática:**

Sin datos en lactantes  $\geq 6$  meses- $< 12$  meses con insuficiencia hepática moderada-grave. Ajustar dosis.

Insuficiencia hepática moderada:

- Comprimidos:
  - Monoterapia: 150 mg/día;
  - Esquema combinado tezacaftor/ivacaftor: 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor 1 vez/día.
- Granulado:
  - Pacientes con peso  $\geq 5$  kg- $< 7$  kg: 25 mg/día.
  - Peso  $\geq 7$  kg- $< 14$  kg: 50 mg/día.
  - Peso  $\geq 14$  kg- $< 25$  kg: 75 mg/día.

Insuficiencia hepática grave:

- Comprimidos:
  - Monoterapia: dosis inicial de 150 mg cada 2 días.
  - Esquema combinado tezacaftor/ivacaftor: 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor 1 vez/día.
- Granulado: no se recomienda su uso a menos que los beneficios superen los riesgos (la dosis inicial deberá ser la recomendada para insuficiencia hepática moderada, pero administrada cada 2 días).

**Recomendaciones posológicas para ivacaftor en terapia combinada con lumacaftor en pacientes de 6-11 años con insuficiencia hepática**

	<b>Ajuste de la dosis</b>	<b>Dosis total diaria</b>
Leve (Child-Pugh Clase A)	No es necesario ajustar dosis	400 g de lumacaftor y 500 de ivacaftor
Moderada (Child-Pugh Clase B)	200 mg de lumacaftor/250 mg de ivacaftor por la mañana + 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor por la noche (12 h más tarde)	300 g de lumacaftor y 375 de ivacaftor
Grave (Child-Pugh Clase C)	100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor por la mañana + 100 mg de lumacaftor/125 mg de ivacaftor por la noche (12 h más tarde) o una dosis diaria reducida	200 g de lumacaftor y 250 de ivacaftor o una dosis diaria reducida

**Recomendaciones posológicas para ivacaftor en terapia combinada con tezacaftor en pacientes con insuficiencia hepática**

	<b>Leve (Child-Pugh clase A)</b>	<b>Moderada (Child-Pugh clase B)</b>	<b>Grave (Child-Pugh clase C)</b>
Mañana	No es necesario ajustar dosis	Un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día	Dosis inicial: un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor una vez al día. Se deben modificar los intervalos de administración en función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad
Noche	No es necesario ajustar dosis	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor

**Insuficiencia renal:**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina menor o igual a 30 ml/min) o enfermedad renal terminal.

**EFFECTOS SECUNDARIOS**

- Dolor abdominal (15,6%), diarrea (12,8%), mareos (9,2%), erupciones en la piel (12,8%), reacciones en las vías respiratorias superiores, incluyendo infección, congestión nasal, dolor faríngeo, rinitis y congestión de los senos paranasales (63,3%), dolor de cabeza (23,9%).
- Cataratas: se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor, en monoterapia o en un esquema. Se

recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes menores de 18 años que inician el tratamiento con ivacaftor, en monoterapia o en un esquema combinado.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Efecto aumentado por inhibidores moderados de CYP3A (fluconazol, eritromicina, zumo de pomelo) y potentes (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina, claritromicina). Ajustar dosis.

Efecto disminuido por inductores potentes de CYP3A (rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan). Potencia el efecto de benzodiazepinas (midazolam, alprazolam, diazepam, triazolam), digoxina, ciclosporina, tacrolimus, everolimus, sirolimus. El ivacaftor puede aumentar los niveles de glimepirida y glipizida y warfarina (controlar INR con el uso de warfarina).

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, succinato acetato de hipromelosa, croscarmelosa sódica, laurilsulfato sódico (E487), sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, macrogol, talco, laca de aluminio, índigo carmín, cera de carnauba, tinta de impresión Shellac, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520), solución concentrada de amoníaco.

**Incompatibilidades:** no procede.

**Periodo de validez:** 4 años.

**Conservación:** no requiere condiciones especiales de conservación.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 10/07/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782002/FT\\_112782002.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112782002/FT_112782002.pdf)
- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 10/07/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151059001/FT\\_1151059001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151059001/FT_1151059001.html)

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**