



La combinación ivacaftor-tezacaftor asocia dos moléculas moduladoras de la proteína CFTR mutada en la fibrosis quística (FQ). El ivacaftor es un potenciador de dicha proteína, que aumenta la probabilidad de apertura del canal de CFTR en la superficie celular y el consiguiente transporte de cloruro. Por ello, para que ivacaftor funcione, la proteína CFTR debe estar presente en la superficie celular. El tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio de la proteína que atraviesa la membrana (MSD-1) de CFTR. Tezacaftor facilita el procesamiento celular y el transporte de las formas de CFTR mutantes múltiples o normales (incluida F508del-CFTR) para aumentar la cantidad de proteína CFTR liberada a la superficie celular y el transporte de cloruro. Una vez que tezacaftor ha mejorado el procesamiento y transporte celular de F508del-CFTR hasta la membrana apical de la célula epitelial, ivacaftor proporciona una intensificación adicional del transporte de cloruro a su través en comparación con cualquiera de los principios activos en monoterapia. Con esta combinación se consigue un aumento del volumen de líquido de la superficie de las vías aéreas y la frecuencia del batido ciliar *in vitro* en células humanas de epitelio bronquial de pacientes con FQ homocigotos para F508del y heterocigotos F508del con alguna mutación de función residual.

## **USO CLÍNICO**

Está indicado en una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor:

- Pacientes  $\geq 12$  años homocigotos para la mutación F508del (genotipo F508del/F508del) (**A**).
- Pacientes  $\geq 12$  años heterocigotos para la mutación F508del con una de las siguientes 14 mutaciones: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G y 3849+10kbC→T (**A**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

### **Adultos y adolescentes de 12 años o mayores:**

- En una pauta de administración combinada con comprimidos de 150 mg de ivacaftor. La dosis recomendada es un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor por la mañana y un comprimido de 150 mg de ivacaftor por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente.

### **Población pediátrica:**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la combinación ivacaftor-tezacaftor en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

### **Administración:**

Por vía oral, con alimentos que contengan grasas. Se deben ingerir los comprimidos enteros, no se deben masticar, triturar ni partir antes de tomarlos. Se deben evitar los alimentos o bebidas que contienen pomelo o naranjas amargas durante el tratamiento.

**Dosis olvidadas:** si han transcurrido 6 horas o menos desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente se debe tomar la dosis olvidada lo antes posible y continuar con la pauta original. Si han transcurrido más de 6 horas desde la dosis olvidada de la mañana o de la noche, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Se debe esperar a tomar la siguiente dosis programada a la hora habitual. No se debe tomar más de una dosis de ninguno de los comprimidos al mismo tiempo.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes.

## **PRECAUCIONES**

- No se debe prescribir tezacaftor-ivacaftor en combinación con ivacaftor a pacientes con FQ heterocigotos para la mutación F508del que tienen una segunda mutación en el gen CFTR no incluida en el apartado “uso clínico”, ni en niños menores de 12 años.
- Efecto en las pruebas de la función hepática: es frecuente el aumento de las transaminasas en los pacientes con FQ. Se recomienda evaluar GOT y GPT en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento y anualmente a partir de entonces. En pacientes con antecedentes de aumento de transaminasas, se debe considerar un control más frecuente. En el caso de aumentos significativos (p. ej., pacientes con GOT o GPT >5 veces el límite superior de la normalidad, o GOT o GPT >3 veces el límite con bilirrubina total >2 veces el límite normal), se debe interrumpir la administración y los pacientes deben ser controlados estrechamente mediante pruebas de laboratorio hasta que remitan los valores anómalos. Una vez remita dicho aumento, se deben considerar los beneficios y los riesgos de reanudar el tratamiento.
- Insuficiencia hepática: no se recomienda utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave a menos que los beneficios esperados superen los riesgos.

<b>Recomendaciones de administración en pacientes con insuficiencia hepática</b>			
<b>Leve(Child Pugh clase A)</b>		<b>Moderada(Child Pugh clase B)</b>	<b>Grave(Child Pugh clase C)</b>
<b>Mañana</b>	No es necesario ajustar la 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
<b>Noche</b>	No es necesario ajustar la dosis	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor	No tomar la dosis de 150 mg de ivacaftor

### **Insuficiencia renal:**

Se recomienda precaución mientras se utiliza ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

### **Pacientes después de un trasplante de órganos:**

El ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ que se han sometido a un trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda utilizar en pacientes trasplantados.

### **Cataratas:**

Se han notificado casos de opacidad del cristalino no congénita sin afectar a la visión en pacientes pediátricos tratados con ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor, así como con ivacaftor en monoterapia. Aunque en algunos casos había otros factores de riesgo (tales como el uso de corticoesteroides y la exposición a la radiación), no se puede descartar un posible riesgo asociado al tratamiento. Se recomienda realizar exploraciones oftalmológicas basales y de seguimiento en los pacientes pediátricos que inician el tratamiento con 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor en combinación con ivacaftor.

## **EFFECTOS SECUNDARIOS**

Consultar ficha técnica para una información más detallada.

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): cefalea, nasofaringitis.
- Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): mareos, congestión nasal, náuseas.

### **Sobredosis:**

No existen riesgos conocidos por sobredosis con ivacaftor-tezacaftor y no hay un antídoto específico disponible en caso de sobredosis. El tratamiento de la sobredosis consiste en las medidas de soporte generales que incluyen control de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- Inductores de CYP3A (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan *-Hypericum perforatum-*): pueden disminuir la exposición a tezacaftor e ivacaftor, pudiendo dar lugar a una posible pérdida de la eficacia de ivacaftor-tezacaftor y de ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración junto con inductores potentes de CYP3A.
- Inhibidores de CYP3A: aumentan la exposición a tezacaftor e ivacaftor. Se debe ajustar la dosis de ivacaftor-tezacaftor y de ivacaftor cuando se utilice de forma concomitante con inhibidores potentes o moderados de CYP3A.
  - Inhibidores moderados de CYP3A (por ejemplo, fluconazol y eritromicina).

### **Recomendaciones de administración en el uso concomitante con inhibidores moderados de CYP3A**

	<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	-	-	-	-

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

- Inhibidores potentes de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina y claritromicina): la dosis se debe ajustar a un comprimido de 100 mg de tezacaftor/150 mg de ivacaftor 2 veces a la semana, que se tomarán a intervalos de 3 a 4 días. La dosis de la noche de ivacaftor no se debe tomar.
- Ciprofloxacino: la administración conjunta de ciprofloxacino no afectó a la exposición a ivacaftor o a tezacaftor. No es necesario ajustar la dosis cuando ivacaftor-tezacaftor se administra junto con ciprofloxacino.
- Sustratos de CYP2C9: ivacaftor puede inhibir CYP2C9; por lo tanto, se recomienda controlar el INR durante la administración conjunta de warfarina con ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor. Otros medicamentos cuya exposición puede aumentar son glimepirida y glipizida; estos medicamentos se deben utilizar con precaución.
- Sustratos de CYP3A: la administración conjunta con midazolam (oral), un sustrato sensible de CYP3A, no afectó a la exposición a midazolam. No es necesario ajustar la dosis de los sustratos de CYP3A cuando se administren junto con ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor.
- Sustratos de CYP1A2 y CYP2B6: no se ha evaluado por completo el potencial de los metabolitos de tezacaftor para inducir CYP1A2 y CYP2B6 y reducir las exposiciones de los medicamentos que se metabolizan por estas enzimas. Cuando ivacaftor-tezacaftor se administre junto con sustratos de CYP1A2 con estrecho índice terapéutico (tales como teofilina) o CYP2B6 (tales como bupropión), se debe tener precaución y realizar una monitorización adecuada.
- Digoxina y otros sustratos de P-gp: la administración conjunta con digoxina, un sustrato sensible de la P-gp, aumentó la exposición a digoxina en 1,3 veces, lo que es coherente con la inhibición débil de la P-gp por ivacaftor. La administración de ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor puede aumentar la exposición sistémica a los medicamentos que son sustratos sensibles de la P-gp, lo que puede aumentar o prolongar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Cuando se utilice junto con digoxina u otros sustratos de la P-gp con estrecho índice terapéutico, como ciclosporina, everolimus, sirolimus y tacrolimus, se debe utilizar con precaución y se debe controlar adecuadamente a los pacientes.
- Anticonceptivos hormonales: Se ha estudiado ivacaftor-tezacaftor en combinación con ivacaftor y con un anticonceptivo oral de estrógeno/progesterona y se observó que no afectaba significativamente a la exposición al anticonceptivo oral. No se espera que ivacaftor-tezacaftor e ivacaftor modifiquen la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Excipientes:** succinato acetato de hipromelosa, lauril sulfato sódico (E487), hipromelosa (E464), celulosa microcristalina (E460(i)), croscarmelosa sódica (E468), estearato de magnesio (E470b),

hipromelosa (E464), celulosa de hidroxipropilo (E463), dióxido de titanio (E171), talco (E553b), óxido de hierro amarillo (E172).

**Periodo de validez:** 30 meses.

**Conservación:** este medicamento 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**

- Ficha técnica de Symkevi®+Kalydeco®. 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 20/07/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT\\_1181306001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181306001/FT_1181306001.html)
- EMA/CHMP/413708/2018. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-ivacaftor in residual-function heterozygotes with cystic fibrosis. N Engl J Med. 2017;377:2024-2035.
- Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017;377:2013-2023.

**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).**