

## CFTR-POTENTIATOR

## Ivacaftor

## Zur Behandlung der Mukoviszidose

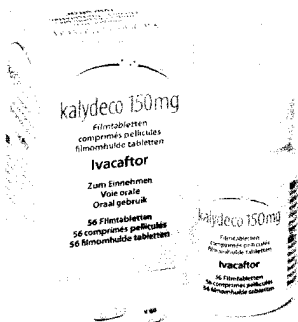
Der neue Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab sechs Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

## Wirkungsmechanismus

Ivacaftor ist ein selektiver Potentiator des CFTR-Proteins. In vitro erhöht Ivacaftor die CFTR-Kanal-Öffnungsaktivität bestimmter CFTR-Mutanten und verstärkt so den Chloridionentransport.

## Pharmakokinetik

- **Resorption:** Bei der Einnahme alle zwölf Stunden werden die Steady-state-Plasmakonzentrationen innerhalb von drei bis fünf Tagen erreicht.
- **Verteilung:** Ivacaftor wird zu etwa 99 % an Plasmaproteine gebunden, in erster Linie an  $\alpha_1$ -saurer Glycoprotein und Albumin.
- **Biotransformation:** Ivacaftor wird beim Menschen umfangreich metabolisiert, primär durch CYP3A.



- **Elimination:** Nach oraler Gabe wird der größte Teil von Ivacaftor (87,8 %) nach Metabolisierung mit den Fäzes ausgeschieden. Nach Einmalgabe nach Nahrungsaufnahme beträgt die scheinbare terminale Halbwertszeit ungefähr zwölf Stunden.

## Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

- Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg oral alle zwölf Stunden (300 mg Tagesgesamt-dosis). Die Tabletten sollten unzerkaut geschluckt und zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden, um die Resorption zu verbessern.
- Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten
- Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist wiederum keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis von 150 mg einmal täglich empfoh-

len. Zu einer Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wird nur dann geraten, wenn der Nutzen der Behandlung die Risiken eindeutig übersteigt. In diesem Fall sollte mit einer Anfangsdosis von 150 mg jeden zweiten Tag begonnen werden; die Dosierungsintervalle sind je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit anzupassen.

## Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

## Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Ivacaftor waren Bauchschmerzen (15,6 % versus 12,5 % unter Placebo-Gabe), Durchfall (12,8 % versus 9,6 % unter Placebo-Therapie), Schwindel (9,2 % versus 1,0 % unter Placebo-Applikation), Hautausschlag (12,8 % versus 6,7 % unter Placebo-Behandlung), Reaktionen der oberen Atemwege (einschließlich Infektion der oberen Atemwege, verstopfte Nase, Rachenrötung, Ohren- und Hals-schmerzen, Rhinitis, verstopfte Nasennebenhöhlen und Nasopharyngitis; 63,3 % versus 50,0 % unter Placebo-Gabe), Kopfschmerzen (23,9 % versus 16,3 % unter Placebo-Therapie) und Bakterien im Sputum (7,3 % versus 3,8 % unter Placebo-Therapie).

## Wechselwirkungen

- Ivacaftor ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5, ein schwacher Inhibitor von CYP3A