

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Polvo blanco a amarillo

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cresemba está indicado en pacientes a partir de 1 año de edad para el tratamiento de

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada (ver las secciones 4.4 y 5.1)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se puede instaurar un tratamiento dirigido temprano (tratamiento anticipado o basado en el diagnóstico) en espera de la confirmación de la enfermedad a partir de pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica se debe ajustar en consecuencia.

En la siguiente tabla se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

Tabla 1 Recomendaciones posológicas

	Dosis de carga (cada 8 horas durante las primeras 48 horas)¹	Dosis de mantenimiento (una vez al día)²
Adultos	200 mg de isavuconazol (un vial) ³	200 mg de isavuconazol (1 vial) ³
Pacientes pediátricos entre 1 y 18 años de edad		
Peso corporal \geq 37 kg	200 mg de isavuconazol (1 vial) ³	200 mg de isavuconazol (1 vial) ³
Peso corporal <37 kg	5,4 mg/kg de isavuconazol	5,4 mg/kg de isavuconazol
¹ Seis administraciones en total.		
² La dosis de mantenimiento comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.		
³ Tras la reconstitución y la dilución.		

La dosis individual máxima, ya sea de carga o de mantenimiento, que se puede administrar a un paciente pediátrico es 200 mg de isavuconazol.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica (ver sección 5.1).

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo (ver las secciones 5.1 y 5.3).

Cambio a isavuconazol oral

Cresemba está disponible en cápsulas duras de 100 mg y 40 mg. Dada su alta biodisponibilidad oral (98%, ver sección 5.2), cuando clínicamente esté indicado, el cambio entre la administración intravenosa y la oral es adecuado. Consulte las recomendaciones de dosis más detalladas en la sección 4.2 de la ficha técnica de Cresemba 40 y 100 mg capsulas duras.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal (ver sección 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ya que no se dispone de datos relevantes.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática, ya que no se dispone de datos relevantes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de isavuconazol en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Cresemba se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a un intervalo de concentración correspondiente a 0,4 a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa con una duración mínima de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión. Se debe evitar el uso de concentraciones mayores, puesto que pueden provocar irritación en el lugar de la perfusión. La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietileno sulfonato (PES) y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µm. Cresemba solo se debe administrar como perfusión intravenosa.

Para consultar las instrucciones detalladas sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

Administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas) (ver sección 4.5).

Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina (ver sección 4.5).

Pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como, por ejemplo: reacción anafiláctica, hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea (ver sección 4.8). En caso de reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con isavuconazol e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos.

Reacciones asociadas con la perfusión

Durante la administración intravenosa de isavuconazol, se notificaron reacciones asociadas con la perfusión que incluyen hipotensión, disnea, mareos, parestesia, náuseas y dolor de cabeza (ver sección 4.8). Si se producen estas reacciones, se debe interrumpir la perfusión.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con Cresemba.

Cardiovascular

Acortamiento de QT

Isavuconazol está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.3). En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas o hepatitis

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de isavuconazol debido al aumento de los niveles de

transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas. Se han notificado casos de hepatitis con antifúngicos azólicos incluyendo isavuconazol.

Insuficiencia hepática grave

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado (ver sección 4.3). Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.5).

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

Isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con isavuconazol. El uso concomitante de isavuconazol con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con isavuconazol. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como ciclofosfamida, con isavuconazol. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con isavuconazol está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5 (ver sección 4.3).

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con isavuconazol, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato (ver sección 4.5).

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de *Mucorales*, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes (ver sección 5.1). Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición *in vitro* son muy variables entre géneros y especies del orden de los *Mucorales*, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que, para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética de isavuconazol

Isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5 (ver sección 5.2). La administración conjunta de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma de isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.4).

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutin, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.4).

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

Posibilidad de que isavuconazol afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

Isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de isavuconazol puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

Isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con isavuconazol puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

Isavuconazol es un inhibido *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar isavuconazol de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

Isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la Tabla 2 (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla 2 se han realizado en adultos con la dosis recomendada de isavuconazol.

Tabla 2.- Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
<i>Anticonvulsivos</i>		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y	La administración concomitante de isavuconazol y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
	barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar.
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y ketoconazol está contraindicada.
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4)	La administración concomitante de isavuconazol y la hierba de San Juan está contraindicada.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Inhibidor de la CYP3A4)	
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
<i>Opioides</i>		
Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona (Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Antineoplásicos</i>		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida	No estudiado.	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
(Sustrato de la CYP2B6, CYP3A4)	Los metabolitos activos de ciclofosfamida pueden aumentar o disminuir. (Inducción de la CYP2B6, inhibición de la CYP3A4)	Ciclofosfamida: seguimiento estrecho por si ocurre una falta de eficacia o aumento de la toxicidad y, en caso necesario, el ajuste de dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Pioglitazona (Inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar.	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho margen terapéutico y se

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Inhibición de P-gp)	debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej., fosamprenavir) (Sustratos e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de los inhibidores de la proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antiviral y, si fuera necesario, el ajuste de la dosis.
Otro NNRTI (p. ej. nevirapina) (Inductores y sustratos de la CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipolipemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej.,	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		
Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. La colchicina tiene un estrecho margen terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C _{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
<i>Ayudas para dejar de fumar</i>		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min,ss} = concentración mínima en el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Cresemba en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Cresemba no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

Cresemba no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Cresemba.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de isavuconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar maquinaria si experimentan síntomas de estado de confusión, somnolencia, síncope y/o mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes en adultos fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con isavuconazol en adultos fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en adultos según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 3.- Resumen de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y la frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] , hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#}
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea [^] , insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^]
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^{^#}
Poco frecuentes	Hepatomegalia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga, reacción en el sitio de inyección [^]
Poco frecuentes	Edema periférico [^] , malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

* RAM identificada durante la poscomercialización.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con isavuconazol. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (LSN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral. De ellos, 46 eran pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol como dosis única y que también recibieron otros antifúngicos como profilaxis, y 31 eran pacientes con aspergilosis invasiva o mucormicosis, probadas o probables, que recibieron isavuconazol como tratamiento primario durante un máximo de 181 días. En general, el perfil de seguridad de isavuconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supraterapéuticas de isavuconazol (equivalente a 600 mg/día de isavuconazol) evaluados en un estudio sobre el síndrome de QT en comparación con el grupo de dosis terapéutica (equivalente a 200 mg/día de isavuconazol) son: dolor de cabeza, mareos, parestesia, somnolencia, trastornos de la atención, disgeusia, sequedad de boca, diarrea, hipoestesia oral, vómitos, sofoco, ansiedad, agitación, palpitaciones, taquicardia, fotofobia y artralgia.

Tratamiento de la sobredosis

La hemodiálisis no elimina isavuconazol. No existe un antídoto específico para isavuconazol. En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento complementario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol y tetrazol, código ATC: J02AC05.

Mecanismo de acción

Isavuconazol es la fracción activa formada tras la administración oral o intravenosa del sulfato de isavuconazonio (ver sección 5.2).

Isavuconazol demostró un efecto fungicida al bloquear la síntesis del ergosterol, un componente principal de la membrana celular fúngica, mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado una acumulación de los precursores de esteroides metilados y una reducción del ergosterol en el interior de la membrana celular, debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo.

Microbiología

En modelos animales de aspergilosis diseminada y pulmonar, el índice farmacodinámico (PD) importante para la eficacia es la exposición dividida por la concentración inhibitoria mínima (MIC) (AUC/MIC).

No se puede establecer una clara correlación entre las MIC *in vitro* y la respuesta clínica para las especies diferentes (*Aspergillus* y *Mucorales*).

Las concentraciones *in vitro* de isavuconazol necesarias para inhibir las especies *Aspergillus* y los géneros y especies del orden de *Mucorales* han sido muy variables. Generalmente, las concentraciones de isavuconazol necesarias para inhibir *Mucorales* son superiores a la dosis necesaria para inhibir la mayoría de las especies *Aspergillus*.

Se ha demostrado la eficacia clínica para las siguientes especies de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, y *A. terreus* (ver más adelante).

Mecanismo(s) de resistencia

La susceptibilidad reducida a los medicamentos antifúngicos triazólicos se ha asociado con mutaciones en los genes fúngicos *cyp51A* y *cyp51B* que codifican la proteína diana 14-alfa-desmetilasa implicada en las biosíntesis del ergosterol. Se han notificado cepas fúngicas con sensibilidad *in vitro* al isavuconazol, y no se puede excluir la resistencia cruzada con el voriconazol y otros medicamentos antifúngicos triazólicos.

Tabla 4 Puntos de corte EUCAST

Especies de <i>Aspergillus</i>	Punto de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (mg/l)	
	≤S (sensible)	>R (resistente)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Actualmente no hay datos suficientes para establecer puntos de corte clínicos para otras especies de *Aspergillus*.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la aspergilosis invasiva

Se evaluó la seguridad y eficacia de isavuconazol para el tratamiento de pacientes adultos con aspergilosis invasiva en un estudio clínico activo - controlado que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. En la población con intención de tratar (ITT), 258 pacientes recibieron isavuconazol y 258 pacientes recibieron voriconazol. Se administró isavuconazol por vía intravenosa (el equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas, y después el tratamiento intravenoso u oral (equivalente a 200 mg de isavuconazol). La duración máxima del tratamiento definida por el protocolo fue de 84 días. La duración media del tratamiento fue de 45 días.

La respuesta global al finalizar el tratamiento (EOT) en la población con intención de tratar (myITT) (pacientes con aspergilosis invasiva probada y probable basada en pruebas citológicas, histológicas, de cultivo o de galactomanano) fue evaluada por un Comité de Revisión de Datos independiente ciego. La población myITT compuesta por 123 pacientes que recibieron isavuconazol y 108 pacientes que recibieron voriconazol. La respuesta global en esta población fue de n = 43 (35%) para isavuconazol y n = 42 (38,9%) para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (voriconazol–isavuconazol) fue de 4,0% (95% intervalo de confianza: -7,9; 15,9).

La mortalidad por todas las causas en el día 42 en esta población fue del 18,7% para isavuconazol y del 22,2% para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (isavuconazol–voriconazol) fue de -2,7 (95% intervalo de confianza: -12,9; 7,5).

Tratamiento de la mucormicosis

En un estudio abierto no controlado, 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable recibieron isavuconazol con la misma pauta de dosis que la utilizada para la aspergilosis invasiva. La duración media del tratamiento fue de 84 días para toda la población de pacientes con mucormicosis, y de 102 días para los 21 pacientes con mucormicosis no tratados previamente. Para los pacientes con mucormicosis probable o probada como lo define el Comité de Revisión de Datos (DRC), la mortalidad por todas las causas a día 84 fue del 43,2% (16/37) para la población global de pacientes, 42,9% (9/21) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol como tratamiento primario y el 43,8% (7/16) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol, que fueron resistentes, o intolerantes a la terapia antifúngica anterior (tratamientos basados principalmente en anfotericina B). El DRC determinó que la tasa de éxito global al finalizar el tratamiento fue de 11/35 (31,4%), con 5 pacientes considerados completamente curados y 6 pacientes parcialmente curados. Se observó una respuesta estable en 10/35 pacientes más (28,6%). De 9 pacientes con mucormicosis por *Rhizopus* spp., 4 pacientes mostraron una respuesta favorable al isavuconazol. De 5 pacientes con mucormicosis por *Rhizomucor* spp., no se observaron respuestas favorables. La experiencia clínica en otras especies es muy limitada (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral, incluyendo los 31 pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol en un estudio clínico para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis. Isavuconazol fue seguro y se toleró bien en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis en las duraciones de tratamiento previstas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El sulfato de isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble que puede administrarse como perfusión intravenosa o vía oral como cápsulas duras. Después de la administración, el sulfato de isavuconazonio se hidroliza rápidamente por esterases plasmáticas a la fracción activa isavuconazol, las concentraciones plasmáticas del profármaco son muy bajas y solo detectables durante un periodo corto de tiempo después de la dosis intravenosa.

Absorción

Tras la administración oral de Cresemba en sujetos adultos sanos, se absorbe la fracción activa isavuconazol y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) aproximadamente 2-3 horas después de la dosis única o múltiple (ver Tabla 5).

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio de isavuconazol tras la administración oral de Cresemba en adultos sanos

Parámetro Estadística	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Media	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Rango	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Media	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV%	29,5	20,4

Como se muestra en la siguiente tabla 6, la biodisponibilidad absoluta de isavuconazol tras la administración oral de una dosis única de Cresemba es del 98%. Basándose en estos hallazgos, la dosis intravenosa y oral se puede intercambiar.

Tabla 6.- Comparación farmacocinética de la dosis por vía oral e intravenosa (Media) en adultos

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg intravenoso
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV%	36,5	37,2
Vida media (h)	110	115

Efecto de los alimentos en la absorción

La administración oral de Cresemba equivalente a 400 mg de isavuconazol con una comida rica en grasa reduce la C_{max} de isavuconazol en un 9% y aumenta el AUC en un 9%. Cresemba se puede tomar con o sin comida.

Distribución

Isavuconazol se distribuye extensamente, con un volumen de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 450 l. Isavuconazol se une en un alto porcentaje (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, especialmente a la albúmina.

Biotransformación

Los estudios *In vitro/in vivo* indican que tanto CYP3A4 como CYP3A5 y los subsiguientes sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) están involucrados en el metabolismo de isavuconazol.

Tras una dosis única de sulfato de [ciano-¹⁴C] isavuconazonio y sulfato de [piridinilmetil-¹⁴C] isavuconazonio en humanos, además de la fracción activa (isavuconazol) y del producto escindido inactivo, se identificaron varios metabolitos menores más. Excepto por la fracción activa isavuconazol, no se observó ningún metabolito individual con un AUC >10% de material total marcado como radioactivo.

Eliminación

Tras la administración oral de sulfato de isavuconazonio marcado como radioactivo a sujetos sanos, se recuperó una media del 46,1% de la dosis radioactiva en las heces y el 45,5% en la orina.

La excreción renal de isavuconazol intacto fue menor al 1% de la dosis administrada.

El producto de degradación inactivo se elimina principalmente por el metabolismo y la posterior excreción renal de los metabolitos.

Linealidad/no linealidad

Los estudios en sujetos sanos han demostrado que la farmacocinética de isavuconazol es proporcional hasta 600 mg al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Las pautas posológicas en pacientes pediátricos se han confirmado mediante un modelo farmacocinético poblacional (popPK, por sus siglas en inglés) desarrollado a partir de los datos de tres estudios clínicos (N = 97); se incluyeron dos estudios clínicos (N = 73) con pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad, de los que 31 recibieron isavuconazol para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis.

En la Tabla 7 se muestran las exposiciones a isavuconazol previstas en pacientes pediátricos en estado estacionario según los distintos grupos de edad, peso, vía de administración y dosis.

Tabla 7 Valores de AUC (h•mg/l) de isavuconazol en estado estacionario por grupo de edad, peso, vía de administración y dosis

Grupo de edad (años)	Vía	Peso (kg)	Dosis	AUCss (h•mg/L)
1 – < 3	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 - 677)
6 – < 18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
>18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Las exposiciones previstas en pacientes pediátricos, independientemente de la vía de administración y del grupo de edad, fueron comparables con las exposiciones en estado estacionario (AUCss) observadas en un estudio clínico realizado en pacientes adultos con infecciones provocadas por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (AUCss media = 101,2 h•mg/l con una desviación estándar [DE] = 55,9, ver tabla 7).

Las exposiciones previstas con la pauta posológica para pacientes pediátricos fueron inferiores a las exposiciones de adultos que recibieron múltiples dosis supraterapéuticas diarias de 600 mg de isavuconazol (Tabla 5), con las que había una mayor incidencia de acontecimientos adversos (ver sección 4.9).

Insuficiencia renal

No se han observado cambios clínicos relevantes en el total de la C_{max} y el AUC de isavuconazol en sujetos adultos con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con sujetos con la función renal normal. De los 403 pacientes que recibieron isavuconazol en estudios de fase 3, 79 (20%) pacientes tuvieron una tasa de filtración glomerular (GFR) menor que 60 ml/min/1,73 m². No es

necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal. Isavuconazol no está disponible para diálisis (ver sección 4.2).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Tras haber administrado una dosis única de 100 mg de isavuconazol a 32 pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y a 32 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (16 pacientes por vía intravenosa y 16 pacientes por vía oral por Clase de Child-Pugh), la exposición sistémica media por mínimos cuadrados (AUC) aumentó un 64% en el grupo de Child-Pugh Clase A y un 84% en el grupo de Child-Pugh Clase B en relación a 32 sujetos sanos emparejados por edad y peso con función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas medias (C_{max}) fueron el 2% menores en el grupo de Child-Pugh Clase A y el 30% menores en el grupo de Child-Pugh Clase B. La evaluación farmacocinética poblacional de isavuconazol en sujetos sanos y en pacientes con disfunción hepática leve o moderada demostró que la población con insuficiencia hepática leve y moderada obtuvo unos valores de eliminación (CL) de isavuconazol del 40% y 48% menores respectivamente que la población sana.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas y ratones, se asoció isavuconazol a exposiciones sistémicas inferiores al nivel terapéutico con aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de anomalías esqueléticas (costillas supernumerarias rudimentarias) en la descendencia. En ratas, también se observó el aumento relacionado con la dosis en la incidencia de fusión del arco cigomático en la descendencia (ver sección 4.6).

La administración del sulfato de isavuconazonio en ratas a una dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol) durante el embarazo en el periodo de destete mostró un aumento de la mortalidad perinatal de las crías. La exposición *in útero* a la fracción activa isavuconazol no afectó la fertilidad ni al desarrollo normal de las crías supervivientes.

La administración intravenosa del sulfato de isavuconazonio marcado como ^{14}C a las ratas lactantes dio lugar a la recuperación del radiomarcador en la leche.

Isavuconazol no afectó a la fertilidad de ratas macho o hembra tratados con dosis orales superiores a 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Isavuconazol no tiene potencial mutagénico o genotóxico apreciable. Isavuconazol dio negativo en un ensayo de mutación inversa en bacterias, resultó débilmente clastogénico a concentraciones citotóxicas ensayo de aberración cromosómicas con células de linfoma de ratón L5178Y tk+/- y no mostró un aumento biológicamente importante o estadísticamente significativo en la frecuencia de micronúcleos en una prueba de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Isavuconazol ha demostrado potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad en roedores de 2 años. Es probable que los tumores de hígado y tiroides sean causados por un mecanismo específico de los roedores que no es relevante para los humanos. Se observaron fibromas cutáneos y

fibrosarcomas en ratas macho. Se desconoce el mecanismo subyacente a este efecto. Se observaron adenomas endometriales y carcinomas de útero en ratas hembra, lo que probablemente se deba a una alteración hormonal. No hay margen de seguridad para estos efectos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de los tumores cutáneos y uterinos.

Isavuconazol inhibió el canal de potasio hERG y el canal de calcio tipo L con una IC_{50} de 5,82 μ M y 6,57 μ M respectivamente (34 y 38 veces la C_{max} de la unión no proteica humana a la dosis máxima humana recomendada [MRHD], respectivamente). Los estudios de toxicidad con dosis repetidas *in vivo* de 39 semanas en monos no mostraron prolongación de QTcF a dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Estudios en animales jóvenes

El sulfato de isavuconazonio, cuando se administró a ratas jóvenes, demostró tener un perfil toxicológico similar al observado en animales adultos. En ratas jóvenes, se observó toxicidad relacionada con el tratamiento en el hígado y la tiroides que se consideró específica para los roedores. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. De acuerdo con el nivel sin efecto adverso observado en ratas jóvenes, los márgenes de seguridad del sulfato de isavuconazonio fueron aproximadamente de 0,2 a 0,5 veces la exposición sistémica con la dosis clínica de mantenimiento en pacientes pediátricos, similar a la observada en ratas adultas.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

La evaluación del riesgo medioambiental ha mostrado que isavuconazol puede suponer un riesgo para el entorno acuático.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E421)

Ácido sulfúrico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se deben mezclar con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años

Se ha demostrado estabilidad química y física tras la reconstitución y dilución en el uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, o 6 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio de Tipo I de 10 ml provisto de un tapón de goma y cápsula de aluminio con sello de plástico.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Para reconstituir un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión se debe añadir 5 ml de agua para preparaciones inyectables al vial. El concentrado reconstituido contiene 40 mg de isavuconazol por ml. Se debe agitar el vial hasta disolver completamente el polvo. La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar posibles partículas y cambios de color. El concentrado reconstituido debe ser transparente y sin partículas visibles. Se debe diluir antes de la administración.

Dilución

Adultos y pacientes pediátricos con más de 37 kg de peso corporal:

Tras la reconstitución, se debe extraer del vial la totalidad del contenido del concentrado reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión con 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio a 0,9 mg/ml (0,9%) o solución de dextrosa a 50 mg/ml (5%). La solución de perfusión contiene aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por ml.

Pacientes pediátricos con menos de 37 kg de peso corporal:

La concentración final de la solución para perfusión debe estar en el intervalo de 0,4 a 0,8 mg/ml de isavuconazol. Se debe evitar el uso de concentraciones mayores, puesto que pueden provocar irritación local en el lugar de la perfusión.

Para obtener la concentración final, se debe extraer el volumen adecuado del concentrado reconstituido del vial de acuerdo con las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos (ver sección 4.2) y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga la cantidad adecuada de diluyente. El volumen adecuado de la bolsa de perfusión se calcula del modo siguiente:

$$[\text{Dosis necesaria (mg)/concentración final (mg/ml)}] - \text{Volumen del concentrado (ml)}$$

El concentrado se puede diluir con solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con solución de dextrosa a 50 mg/ml (5 %).

Administración

Después de diluir de nuevo el concentrado reconstituido, la solución diluida puede mostrar partículas finas de isavuconazol de color blanco a translúcido que no sedimentan (pero se eliminarán mediante la filtración en línea). La solución diluida se debe mezclar suavemente, o la bolsa puede rodarse para minimizar la formación de partículas. Evitar agitar y sacudir excesivamente la solución. La solución para la perfusión se debe administrar mediante un equipo de perfusión con un filtro en línea (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm) fabricado en sulfonas de poliéter (PES). Se pueden utilizar bombas de perfusión que deben colocarse antes del equipo de perfusión. Independientemente del tamaño del envase de la solución para perfusión utilizada, se debe administrar todo el volumen del envase para garantizar que se ha administrado la dosis completa.

Isavuconazol no se debe administrar por perfusión en la misma línea o cánula junto con otros productos intravenosos.

Las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento se proporcionan en la sección 6.3.

Si fuera posible, la administración intravenosa de isavuconazol se debe realizar en las 6 horas siguientes a la reconstitución y la dilución a temperatura ambiente. Si esto no fuera posible, tras la dilución, la solución de perfusión se debe refrigerar inmediatamente, y se debe realizar la perfusión dentro de las 24 horas. Se proporciona más información sobre las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento en la sección 6.3.

Se debe lavar una línea intravenosa existente con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con una solución de dextrosa a 50 mg/ml (5%).

Este medicamento es de un solo uso. Deseche los viales parcialmente usados.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH.
Marie-Curie-Strasse 8.
79539, Lörrach.
Alemania.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1036/001.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/octubre/2015.

Fecha de la última renovación: 13/agosto/2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba, cápsulas duras de 40 mg

Cresemba, cápsulas duras de 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de Cresemba de 40 mg contiene 40 mg de isavuconazol (como 74,5 mg de sulfato de isavuconazonio).

Cada cápsula dura de Cresemba de 100 mg contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas dura de Cresemba de 40 mg: cápsulas de color naranja sueco (marrón rojizo) cuya tapa lleva "CR40" impreso con tinta negra. Longitud de las cápsulas: 15,9 mm.

Cápsulas dura de Cresemba de 100 mg: cápsulas con el cuerpo de color naranja sueco (marrón rojizo) con los números "100" impresos en tinta negra y tapa blanca con la letra "C" impresa en tinta negra. Longitud de las cápsulas: 24,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cresemba cápsulas duras está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad para el tratamiento de

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada (ver las secciones 4.4 y 5.1)

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

Cresemba 40 mg cápsulas duras está previsto para su uso en pacientes pediátricos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se puede instaurar un tratamiento dirigido temprano (tratamiento anticipado o basado en el diagnóstico) en espera de la confirmación de la enfermedad a partir de pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, una vez que estos resultados estén disponibles, la terapia antifúngica se debe ajustar en consecuencia.

Tratamiento

En las siguientes tabla se proporciona información detallada sobre las recomendaciones posológicas:

Tabla 1 Recomendaciones posológicas de Cresemba en pacientes adultos

Dosis de carga (3 veces al día)¹		Dosis de mantenimiento (1 vez al día)²
Cada 8 horas durante los días 1 y 2	Dosis diaria total durante los días 1 y 2	
2 cápsulas de 100 mg	6 cápsulas de 100 mg	2 cápsulas de 100 mg
¹ Seis administraciones en total.		
² Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.		

Tabla 2 Recomendaciones posológicas de Cresemba en pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad

Peso corporal (kg)	Dosis de carga (3 veces al día)¹	Dosis diaria total durante los días 1 y 2	Dosis de mantenimiento (una vez al día)²
	Cada 8 horas durante los días 1 y 2	Dosis diaria total durante los días 1 y 2	
De 16 kg a <18 kg	2 cápsulas de 40 mg	6 cápsulas de 40 mg	2 cápsulas de 40 mg
De 18 kg a <25 kg	3 cápsulas de 40 mg	9 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 40 mg
De 25 kg a <32 kg	4 cápsulas de 40 mg	12 cápsulas de 40 mg	4 cápsulas de 40 mg
≥32 kg a <37 kg	1 cápsula de 100 mg y 2 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 100 mg y 6 cápsulas de 40 mg	1 cápsula de 100 mg y 2 cápsulas de 40 mg
≥37 kg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg	15 cápsulas de 40 mg o 6 cápsulas de 100 mg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg
¹ Seis administraciones en total.			
² Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.			

La dosis individual máxima, ya sea de carga o de mantenimiento, que se puede administrar a cualquier paciente es de 200 mg de isavuconazol.

Se deben tomar todas las cápsulas por dosis al mismo tiempo.

La duración del tratamiento se debe determinar mediante la respuesta clínica (ver sección 5.1).

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo (ver las secciones 5.1 y 5.3).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada; sin embargo, la experiencia clínica en pacientes de edad avanzada es limitada.

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal (ver sección 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia renal, ya que no se dispone de datos relevantes.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

No se puede hacer una recomendación posológica para pacientes pediátricos con insuficiencia hepática, ya que no se dispone de datos relevantes.

Población pediátrica

Los pacientes pediátricos de 1 a 6 años de edad, que tengan un peso corporal inferior a 16 kg o que no puedan tragar las cápsulas duras de 40 mg pueden recibir Cresemba como perfusión intravenosa.

No se ha estudiado el uso de Cresemba 100 mg cápsulas duras en pacientes pediátricos (ver sección 4.4).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cresemba en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad.

Cambio a perfusión intravenosa

Cresemba también está disponible en polvo para concentrado para solución para perfusión que contiene 200 mg de isavuconazol.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98 %; ver sección 5.2), el cambio entre la administración intravenosa y la oral es adecuado cuando clínicamente esté indicado.

Forma de administración

Cresemba cápsulas se puede tomar con o sin comida.

Las cápsulas de Cresemba se deben tragar enteras. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Administración junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

Administración junto con altas dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas) (ver sección 4.5).

Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina (ver sección 4.5).

Pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

La hipersensibilidad a isavuconazol podría causar reacciones adversas como, por ejemplo: reacción anafiláctica, hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea (ver sección 4.8). En caso de reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con isavuconazol e iniciar el tratamiento médico adecuado.

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos.

Reacciones adversas cutáneas graves

Durante el tratamiento con medicamentos antifúngicos azólicos, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome Stevens-Johnson. Si un paciente desarrolla una reacción adversa cutánea grave, se debe suspender el tratamiento con Cresemba.

Cardiovascular

Acortamiento de QT

Isavuconazol está contraindicado en pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.3). En un estudio sobre el síndrome de QT en sujetos humanos sanos, isavuconazol acortó el intervalo QTc de manera dependiente de la concentración. Para la pauta posológica de 200 mg la diferencia de media por mínimos cuadrados (MMC) con el placebo fue de 13,1 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 17,1; 9,1 ms]. El aumento de la dosis a 600 mg dio lugar a una diferencia entre el MMC y el placebo de 24,6 ms 2 horas después de la administración de la dosis [IC del 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes que están tomando otros medicamentos conocidos por disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.

Transaminasas hepáticas elevadas o hepatitis

Se han notificado transaminasas hepáticas elevadas en los estudios clínicos (ver sección 4.8). Rara vez es necesario interrumpir el tratamiento de isavuconazol debido al aumento de los niveles de transaminasas hepáticas. Cuando esté indicado clínicamente, se debe considerar el control de las enzimas hepáticas. Se han notificado casos de hepatitis con antifúngicos azólicos incluyendo isavuconazol.

Insuficiencia hepática grave

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo. Se debe realizar un estrecho seguimiento de los pacientes para controlar la toxicidad potencial del fármaco (ver las secciones 4.2, 4.8 y 5.2).

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado el uso de isavuconazol en pacientes pediátricos con insuficiencia renal o hepática.

Los pacientes pediátricos de 6 a menos de 18 años de edad, con al menos 32 kg de peso corporal, pueden recibir Cresemba 100 mg cápsulas. No obstante, no se ha estudiado el uso de Cresemba 100 mg cápsulas en pacientes pediátricos.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado (ver sección 4.3). Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4/5, cabe esperar un efecto menos pronunciado. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.5).

Inductores de la CYP3A4/5

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de

isavuconazol, y se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

Isavuconazol se puede considerar un inhibidor moderado de la CYP3A4/5, y la exposición sistémica a medicamentos metabolizados por la CYP3A4 puede aumentar si se administra junto con isavuconazol. El uso concomitante de isavuconazol con sustratos de la CYP3A4 como los inmunosupresores tacrolimus, sirolimus o ciclosporina puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Puede que sea necesario realizar una monitorización terapéutica del medicamento y ajustar la dosis durante la administración conjunta (ver sección 4.5).

Sustratos de la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con isavuconazol. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como ciclofosfamida, con isavuconazol. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con isavuconazol está contraindicado debido a que efavirenz es un inductor moderado de la CYP3A4/5 (ver sección 4.3).

Sustratos de P-gp

Isavuconazol puede aumentar la exposición de los medicamentos que son sustratos de P-gp. Al administrar de forma concomitante con isavuconazol, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho margen terapéutico, como digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato (ver sección 4.5).

Limitaciones sobre los datos clínicos

Los datos clínicos para isavuconazol en el tratamiento de mucormicosis están limitados a un estudio clínico prospectivo no controlado en 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable que recibieron isavuconazol como tratamiento primario, o porque otros tratamientos antifúngicos (anfotericina B) no son apropiados.

Para especies individuales de *Mucorales*, los datos sobre la eficacia clínica están muy limitados, a menudo a uno o dos pacientes (ver sección 5.1). Los datos sobre la sensibilidad están disponibles solo en un pequeño subconjunto de casos. Estos datos indican que las concentraciones de isavuconazol necesarias para la inhibición *in vitro* son muy variables entre géneros y especies del orden de los *Mucorales*, y generalmente superiores a las concentraciones necesarias para inhibir las especies *Aspergillus*. Se debe tener en cuenta que, para la mucormicosis, no existe ningún estudio de determinación de dosis, por lo que se administró a los pacientes la misma dosis de isavuconazol que se utilizó para el tratamiento de aspergilosis invasiva.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibles medicamentos que pueden afectar la farmacocinética de isavuconazol

Isavuconazol es un sustrato de la CYP3A4 y la CYP3A5 (ver sección 5.2). La co-administración de los medicamentos que son inhibidores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede aumentar las concentraciones en plasma de isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 como el ketoconazol está contraindicada, dado que este medicamento puede aumentar significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Para los inhibidores potentes de la CYP3A4 como lopinavir/ritonavir, se observó el doble de aumento en la exposición al isavuconazol. Para otros inhibidores potentes de la CYP3A4 como la claritromicina, indinavir y saquinavir, cabe esperar un efecto menos pronunciado, basado en su potencia relativa. No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol al administrarlo junto con inhibidores potentes de la CYP3A4/5, no obstante, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas a los medicamentos pueden aumentar (ver sección 4.4).

No está garantizado el ajuste de la dosis para los inhibidores moderados o leves de la CYP3A4/5.

Medicamentos que inducen la CYP3A4/5

La administración conjunta de isavuconazol con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina está contraindicada, dado que estos medicamentos pueden disminuir significativamente las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

La administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 como aprepitant, prednisona y pioglitazona puede causar una disminución de leve a moderada de los niveles en plasma de isavuconazol, se debe evitar la administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver sección 4.4).

La administración junto con dosis altas de ritonavir (200 mg o más dos veces al día) está contraindicada, dado que el ritonavir a altas dosis puede inducir la CYP3A4/5 y disminuir las concentraciones en plasma de isavuconazol (ver sección 4.3).

Posibilidad de que isavuconazol afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

Isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la CYP3A4/5 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Medicamentos metabolizados por la CYP2B6

Isavuconazol es un inductor leve de la CYP2B6, la administración conjunta de isavuconazol puede causar una disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de la CYP2B6.

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

Isavuconazol es un inhibidor leve de la glucoproteína P (P-gp), la administración junto con isavuconazol puede causar la disminución de las concentraciones en plasma de los sustratos de P-gp.

Medicamentos transportados por la BCRP

Isavuconazol es un inhibidor *in vitro* de la BCRP, y las concentraciones en plasma de los sustratos de la BCRP pueden, por consiguiente, aumentar. Se debe proceder con precaución al administrar isavuconazol de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

Isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos del OCT2 puede causar un aumento de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Isavuconazol es un inhibidor leve de la UGT. La administración de isavuconazol junto con medicamentos que son sustratos de la UGT puede causar un aumento leve de las concentraciones en plasma de estos medicamentos.

Tabla de interacciones

Las interacciones entre isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la Tabla 3 (el aumento se indica así “↑”, la disminución se indica “↓”), ordenado por clase terapéutica. A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados en la Tabla 1 se han realizado con la dosis recomendada de isavuconazol.

Tabla 3 Interacciones

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
<i>Anticonvulsivos</i>		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de isavuconazol y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
<i>Antibacterianos</i>		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y rifabutina está contraindicada.
Nafcilina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y nafcilina está contraindicada.
Claritromicina (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar.
<i>Antifúngicos</i>		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9%	La administración concomitante de isavuconazol y ketoconazol está contraindicada.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
	(Inhibición de la CYP3A4/5)	
Medicamentos a base de plantas		
Hierba de San Juan (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4)	La administración concomitante de isavuconazol y la hierba de San Juan está contraindicada.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: si fuera necesario realizar un control de los niveles en plasma y del ajuste de la dosis apropiada.
Mofetil micofenolato (MMF) (Sustrato de la UGT)	Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Opioides		
Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo) (Sustrato de la CYP3A4/5)	No estudiado. Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Opiáceos de acción corta (alfentanilo, fentanilo): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Metadona	S-metadona (isómero del opiáceo inactivo)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
(Sustrato de la CYP3A4/5, 2B6 y 2C9)	AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
Antineoplásicos		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6, CYP3A4)	No estudiado. Los metabolitos activos de ciclofosfamida pueden aumentar o disminuir. (Inducción de la CYP2B6, inhibición de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Ciclofosfamida: seguimiento estrecho por si ocurre una falta de eficacia o aumento de la toxicidad y, en caso necesario, el ajuste de dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroxi-metabolito: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	No estudiado. Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar. (Inhibición de la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
Pioglitazona (inductor leve de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Anticoagulantes		
Dabigatrán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho margen terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Warfarina: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos antirretrovirales		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Lopinavir/ritonavir: no es necesario ajustar la dosis para lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg cada 12 horas, pero se debe supervisar cuidadosamente cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica.
Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	No estudiado. El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de isavuconazol y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanismo desconocido) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	No estudiado. Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej., fosamprenavir) (Sustratos e inhibidores potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de los inhibidores de la proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Inhibidores de la proteasa: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antiviral y, si fuera necesario, el ajuste de la dosis.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
Otro NNRTI (p. ej. nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	No estudiado. Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. NNRTI: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y/o sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipolipemiantes		
Atorvastatina y otras estatinas (sustratos de la CYP3A4 p. ej., simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (Sustratos de la CYP3A4/5 y/o de la BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se recomienda hacer un seguimiento de control de las reacciones adversas típicas de las estatinas.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		
Midazolam	Midazolam oral:	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol.

Medicamento administrado de forma conjunta por área terapéutica	Efectos en concentraciones de medicamento/ Cambio de media geométrica (%) en AUC, C_{max} (Modo de acción)	Recomendación sobre la administración conjunta
(Sustrato de la CYP3A4/5)	AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibidor de la CYP3A4)	Midazolam: se recomienda la supervisión cuidadosa de signos clínicos y síntomas y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Medicamento para el tratamiento de la gota		
Colchicina (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de colchicina pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. La colchicina tiene un estrecho margen terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Productos naturales		
Cafeína (Sustrato de la CYP1A2)	Cafeína: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Bupropión: aumento de la dosis si fuera necesario.

NNRTI, inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos; P-gp, P-glicoproteína.

a) % de reducción de la media de los valores de concentración mínima

b) Indinavir solo se estudió después de una dosis única de 400 mg de isavuconazol.

AUC_{inf} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{tau} = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante el intervalo de 24 h en el estado estacionario; C_{max} = concentración plasmática máxima; C_{min,ss} = concentración mínima en el estado estacionario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Cresemba en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Cresemba no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

Cresemba no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Cresemba.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de isavuconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar maquinaria si experimentan síntomas de estado de confusión, somnolencia, síncope y/o mareos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes en adultos fueron pruebas bioquímicas hepáticas elevadas (7,9%), náuseas (7,4%), vómitos (5,5%), disnea (3,2%), dolor abdominal (2,7%), diarrea (2,7%), reacción en el lugar de inyección (2,2%), dolor de cabeza (2,0%), hipocalcemia (1,7%) y erupción cutánea (1,7%).

Las reacciones adversas que con frecuencia condujeron a suspender de forma permanente el tratamiento con isavuconazol en adultos fueron estado de confusión (0,7%), insuficiencia renal aguda (0,7%), aumento de la bilirrubina en sangre (0,5%), convulsiones (0,5%), disnea (0,5%), epilepsia (0,5%), insuficiencia respiratoria (0,5%) y vómitos (0,5%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 4 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en adultos según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 4.- Resumen de las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA y la frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] , hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^{^#} ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio [^]
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones [^] , síncope, mareos, parestesia [^] , encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis [^]
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea [^] , insuficiencia respiratoria aguda [^]
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal [^]
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepato biliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^{^#}
Poco frecuentes	Hepatomegalia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea [^] , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis [^]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Dolor torácico [^] , fatiga
Poco frecuentes	Edema periférico [^] , malestar general, astenia

[^] Indica que se ha producido la agrupación de términos adecuados preferidos en un concepto médico único.

* RAM identificada durante la poscomercialización.

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El delirio incluye reacciones de estado de confusión.

Las pruebas bioquímicas hepáticas elevadas incluyen acontecimientos de aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre, incremento de la lactato deshidrogenasa en la sangre, aumento de la gamma-glutamil transferasa, aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal, hiperbilirrubinemia, prueba anómala de la función hepática y aumento de las transaminasas.

Efectos de laboratorio

En un estudio clínico de doble ciego, aleatorizado controlado con placebo que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos, se notificaron transaminasas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa) más de 3 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN) al finalizar el tratamiento del estudio en el 4,4% de los pacientes que fueron tratados con isavuconazol. Se desarrollaron elevaciones marcadas de las transaminasas hepáticas de más de 10 veces superior al Límite Superior de la Normalidad (ULN) en el 1,2% de pacientes que fueron tratados con isavuconazol.

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral. De ellos, 46 eran pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol como dosis única y que también recibieron otros antifúngicos como profilaxis, y 31 eran pacientes con aspergilosis invasiva o mucormicosis, probadas o probables, que recibieron isavuconazol como tratamiento primario durante un máximo de 181 días. En general, el perfil de seguridad de isavuconazol en la población pediátrica fue similar al de los adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supraterapéuticas de isavuconazol (equivalente a 600 mg/día de isavuconazol) evaluados en un estudio sobre el síndrome de QT en comparación con el grupo de dosis terapéutica (equivalente a 200 mg/día de isavuconazol) son: dolor de cabeza, mareos, parestesia, somnolencia, trastornos de la atención, disgeusia, sequedad de boca, diarrea, hipoestesia oral, vómitos, sofoco, ansiedad, agitación, palpitaciones, taquicardia, fotofobia y artralgia

Tratamiento de la sobredosis

La hemodiálisis no elimina isavuconazol. No existe un antídoto específico para isavuconazol. En caso de sobredosis, se debe instaurar un tratamiento complementario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol y tetrazol, código ATC: J02AC05.

Mecanismo de acción

Isavuconazol es la fracción activa formada tras la administración oral o intravenosa del sulfato de isavuconazonio (ver sección 5.2).

Isavuconazol demostró un efecto fungicida al bloquear la síntesis del ergosterol, un componente principal de la membrana celular fúngica, mediante la inhibición de la enzima dependiente del citocromo P450 lanosterol 14-alfa-desmetilasa, responsable de la conversión de lanosterol en ergosterol. Esto da como resultado una acumulación de los precursores de esteroides metilados y una reducción del ergosterol en el interior de la membrana celular, debilitando así la estructura y función de la membrana celular del hongo.

Microbiología

En modelos animales de aspergilosis diseminada y pulmonar, el índice farmacodinámico (PD) importante para la eficacia es la exposición dividida por la concentración inhibitoria mínima (MIC) (AUC/MIC).

No se puede establecer una clara correlación entre las MIC *in vitro* y la respuesta clínica para las especies diferentes (*Aspergillus* y *Mucorales*).

Las concentraciones *in vitro* de isavuconazol necesarias para inhibir las especies *Aspergillus* y los géneros y especies del orden de *Mucorales* han sido muy variables. Generalmente, las concentraciones de isavuconazol necesarias para inhibir *Mucorales* son superiores a la dosis necesaria para inhibir la mayoría de las especies *Aspergillus*.

Se ha demostrado la eficacia clínica para las siguientes especies de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, y *A. terreus* (ver más adelante)

Mecanismo(s) de resistencia

La susceptibilidad reducida a los medicamentos antifúngicos triazólicos se ha asociado con mutaciones en los genes fúngicos *cyp51A* y *cyp51B* que codifican la proteína diana 14-alfa-desmetilasa implicada en la biosíntesis del ergosterol. Se han notificado cepas fúngicas con sensibilidad *in vitro* al isavuconazol, y no se puede excluir la resistencia cruzada con el voriconazol y otros medicamentos antifúngicos triazólicos.

Tabla 5 Puntos de corte EUCAST

Especies de <i>Aspergillus</i>	Punto de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI) (mg/l)	
	≤ S (sensible)	> R (resistente)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Actualmente no hay datos suficientes para establecer puntos de corte clínicos para otras especies de *Aspergillus*.

Eficacia clínica y seguridad

Tratamiento de la aspergilosis invasiva

Se evaluó la seguridad y eficacia de isavuconazol para el tratamiento de pacientes adultos con aspergilosis invasiva en un estudio clínico -controlado que incluyó 516 pacientes con enfermedad fúngica invasiva causada por especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos. En la población con intención de tratar (ITT), 258 pacientes recibieron isavuconazol y 258 pacientes recibieron voriconazol. Se administró isavuconazol por vía intravenosa (el equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas, y después el tratamiento intravenoso u oral (equivalente a 200 mg de isavuconazol). La duración máxima del tratamiento definida por el protocolo fue de 84 días. La duración media del tratamiento fue de 45 días.

La respuesta global al finalizar el tratamiento (EOT) en la población con intención de tratar (myITT) (pacientes con aspergilosis invasiva probada y probable basada en pruebas citológicas, histológicas, de cultivo o de galactomanano) fue evaluada por un Comité de Revisión de Datos independiente ciego. La población myITT compuesta por 123 pacientes que recibieron isavuconazol y 108 pacientes que recibieron voriconazol. La respuesta global en esta población fue de n = 43 (35%) para isavuconazol y n = 42 (38,9%) para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (voriconazol–isavuconazol) fue de 4,0% (95% intervalo de confianza: -7,9; 15,9).

La mortalidad por todas las causas en el día 42 en esta población fue del 18,7% para isavuconazol y del 22,2% para voriconazol. La diferencia del tratamiento ajustado (isavuconazol-voriconazol) fue de -2,7 (95% intervalo de confianza: -12,9; 7,5).

Tratamiento de la mucormicosis

En un estudio abierto no controlado, 37 pacientes adultos con mucormicosis probada o probable recibieron isavuconazol con la misma pauta de dosis que la utilizada para la aspergilosis invasiva. La duración media del tratamiento fue de 84 días para toda la población de pacientes con mucormicosis, y de 102 días para los 21 pacientes con mucormicosis no tratados previamente. Para los pacientes con mucormicosis probable o probada como lo define el Comité de Revisión de Datos (DRC), la mortalidad por todas las causas a día 84 fue del 43,2% (16/37) para la población global de pacientes, 42,9% (9/21) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol como tratamiento primario y el 43,8% (7/16) para los pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol, que fueron resistentes, o intolerantes a la terapia antifúngica anterior (tratamientos basados principalmente en anfotericina B-). El DRC determinó que la tasa de éxito global al finalizar el tratamiento fue de 11/35 (31,4%), con 5 pacientes considerados completamente curados y 6 pacientes parcialmente curados. Se observó una respuesta estable en 10/35 pacientes más (28,6%). De 9 pacientes con mucormicosis por *Rhizopus* spp., 4 pacientes mostraron una respuesta favorable al isavuconazol. De 5 pacientes con mucormicosis por *Rhizomucor* spp., no se observaron respuestas favorables. La experiencia clínica en otras especies es muy limitada (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Población pediátrica

La seguridad clínica de isavuconazol se evaluó en 77 pacientes pediátricos que recibieron al menos una dosis de isavuconazol por vía intravenosa u oral, incluyendo los 31 pacientes pediátricos que recibieron isavuconazol en un estudio clínico para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis. Isavuconazol fue seguro y se toleró bien en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis en las duraciones de tratamiento previstas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El sulfato de isavuconazonio es un profármaco hidrosoluble que puede administrarse como perfusión intravenosa o vía oral como cápsulas duras. Después de la administración, el sulfato de isavuconazonio se hidroliza rápidamente por esterases plasmáticas a la fracción activa isavuconazol, las concentraciones plasmáticas del profármaco son muy bajas y solo detectables durante un periodo corto de tiempo después de la dosis intravenosa.

Absorción

Tras la administración oral de Cresemba en sujetos adultos sanos, se absorbe la fracción activa isavuconazol y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) aproximadamente 2-3 horas después de la dosis única o múltiple (ver Tabla 6).

Tabla 6 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio de isavuconazol tras la administración oral de Cresemba en adultos sanos

Parámetro Estadística	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Media	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Rango	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Media	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV%	29,5	20,4

Como se muestra en la siguiente tabla 7, la biodisponibilidad absoluta de isavuconazol tras la administración oral de una dosis única de Cresemba es del 98%. Basándose en estos hallazgos, la dosis intravenosa y oral se puede intercambiar.

Tabla 7 Comparación farmacocinética de la dosis vía oral e intravenosa (Media) en adultos

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg intravenoso
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV%	36,5	37,2
Vida media (h)	110	115

Efecto de los alimentos en la absorción

La administración oral de Cresemba equivalente a 400 mg de isavuconazol con una comida rica en grasa reduce la C_{max} de isavuconazol en un 9% y aumenta el AUC en un 9%. Cresemba se puede tomar con o sin comida.

Distribución

Isavuconazol se distribuye extensamente, con un volumen de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 450 l. Isavuconazol se une en un alto porcentaje (> 99%) a las proteínas plasmáticas humanas, especialmente a la albúmina.

Biotransformación

Los estudios *In vitro/in vivo* indican que tanto CYP3A4 como CYP3A5 y los subsiguientes sustratos de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) están involucrados en el metabolismo de isavuconazol.

Tras una dosis única de sulfato de [ciano-¹⁴C] isavuconazonio y sulfato de [piridinilmetil-¹⁴C] isavuconazonio en humanos, además de la fracción activa (isavuconazol) y del producto escindido inactivo, se identificaron varios metabolitos menores más. Excepto por la fracción activa isavuconazol, no se observó ningún metabolito individual con un AUC > 10% de material total marcado como radioactivo.

Eliminación

Tras la administración oral de sulfato de isavuconazonio marcado como radioactivo a sujetos sanos, se recuperó una media del 46,1% de la dosis radioactiva en las heces y el 45,5% en la orina.

La excreción renal de isavuconazol intacto fue menor al 1% de la dosis administrada.

El producto de degradación inactivo se elimina principalmente por el metabolismo y la posterior excreción renal de los metabolitos.

Linealidad/no linealidad

Los estudios en sujetos sanos han demostrado que la farmacocinética de isavuconazol es proporcional hasta 600 mg al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Las pautas posológicas en pacientes pediátricos se han confirmado mediante un modelo farmacocinético poblacional (popPK por sus siglas en inglés) desarrollado a partir de los datos de tres estudios clínicos (N = 97); se incluyeron dos estudios clínicos (N = 73) con pacientes pediátricos de 1 a 18 años de edad, de los cuales 31 recibieron isavuconazol para tratar la aspergilosis invasiva o la mucormicosis.

En la Tabla 8 se muestran las exposiciones a isavuconazol en estado estacionario previstas en los pacientes pediátricos según los distintos grupos de edad, peso, vía de administración y dosis.

Tabla 8 Valores de AUC (h•mg/l) de isavuconazol en estado estacionario por grupo de edad, peso, vía de administración y dosis.

Grupo de edad (años)	Vía	Peso (kg)	Dosis ¹	AUC _{ss} (h•mg/L)
1 – < 3	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenosa	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
> 18	Intravenosa y oral	≥ 37	200 mg	101 (10 - 343)

Las exposiciones previstas en pacientes pediátricos, independientemente de la vía de administración y del grupo de edad, fueron comparables con las exposiciones en estado estacionario (AUC_{ss}) observadas en un estudio clínico realizado en pacientes adultos con infecciones provocadas por

especies de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos (AUCss media = 101,2 h•mg/l con una desviación estándar [DE] = 55,9, ver tabla 8).

Las exposiciones previstas con la pauta posológica para pacientes pediátricos fueron inferiores a las exposiciones de adultos que recibieron múltiples dosis supraterapéuticas diarias de 600 mg de isavuconazol (Tabla 6), con las que había una mayor incidencia de acontecimientos adversos (ver sección 4.9).

Insuficiencia renal

No se han observado cambios clínicos relevantes en el total de la C_{max} y el AUC de isavuconazol en sujetos adultos con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con sujetos con la función renal normal. De los 403 pacientes que recibieron isavuconazol en estudios de fase 3, 79 (20%) pacientes tuvieron una tasa de filtración glomerular (GFR) menor que 60 ml/min/1,73 m². No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal. Isavuconazol no está disponible para diálisis (ver sección 4.2).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Tras haber administrado una dosis única de 100 mg de isavuconazol a 32 pacientes adultos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y a 32 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) (16 pacientes por vía intravenosa y 16 pacientes por vía oral por Clase de Child-Pugh), la exposición sistémica media por mínimos cuadrados (AUC) aumentó un 64% en el grupo de Child-Pugh Clase A y un 84% en el grupo de Child-Pugh Clase B en relación a 32 sujetos sanos emparejados por edad y peso con función hepática normal. Las concentraciones plasmáticas medias (C_{max}) fueron el 2% menores en el grupo de Child-Pugh Clase A y el 30% menores en el grupo de Child-Pugh Clase B. La evaluación farmacocinética poblacional de isavuconazol en sujetos sanos y en pacientes con disfunción hepática leve o moderada demostró que la población con insuficiencia hepática leve y moderada obtuvo unos valores de eliminación (CL) de isavuconazol del 40% y 48% menores respectivamente que la población sana.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes adultos con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Isavuconazol no se ha estudiado en pacientes adultos con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se recomienda el uso en estos pacientes a menos que el posible beneficio supere el riesgo (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se dispone de datos en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas y ratones, se asoció isavuconazol a exposiciones sistémicas inferiores al nivel terapéutico con aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de anomalías esqueléticas (costillas supernumerarias rudimentarias) en la descendencia. En ratas, también se observó el aumento relacionado con la dosis en la incidencia de fusión del arco cigomático en la descendencia (ver sección 4.6).

La administración del sulfato de isavuconazonio en ratas a una dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol) durante el embarazo en el periodo de destete mostró un aumento de la mortalidad perinatal de las crías. La exposición *in útero* a la fracción activa isavuconazol, no afectó la fertilidad ni al desarrollo normal de las crías supervivientes.

La administración intravenosa del sulfato de isavuconazonio marcado como ¹⁴C a las ratas lactantes dio lugar a la recuperación del radiomarcador en la leche.

Isavuconazol no afectó a la fertilidad de ratas macho o hembra tratados con dosis orales superiores a 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Isavuconazol no tiene potencial mutagénico o genotóxico apreciable. Isavuconazol dio negativo en un ensayo de mutación inversa en bacterias, resultó débilmente clastogénico a concentraciones citotóxicas ensayo de aberración cromosómicas con células de linfoma de ratón L5178Y tk+/- y no mostró un aumento biológicamente importante o estadísticamente significativo en la frecuencia de micronúcleos en una prueba de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Isavuconazol ha demostrado potencial carcinogénico en estudios de carcinogenicidad en roedores de 2 años. Es probable que los tumores de hígado y tiroides sean causados por un mecanismo específico de los roedores que no es relevante para los humanos. Se observaron fibromas cutáneos y fibrosarcomas en ratas macho. Se desconoce el mecanismo subyacente a este efecto. Se observaron adenomas endometriales y carcinomas de útero en ratas hembra, lo que probablemente se deba a una alteración hormonal. No hay margen de seguridad para estos efectos. No se puede excluir la relevancia para los humanos de los tumores cutáneos y uterinos.

Isavuconazol inhibió el canal de potasio hERG y el canal de calcio tipo L con una IC₅₀ de 5,82 μM y 6,57 μM respectivamente (34 y 38 veces la C_{max} de la unión no proteica humana a la dosis máxima humana recomendada [MRHD], respectivamente). Los estudios de toxicidad con dosis repetidas *in vivo* de 39 semanas en monos no mostraron prolongación de QTcF a dosis de hasta 40 mg/kg/día (aproximadamente 1,0 veces la exposición sistémica a la dosis clínica de mantenimiento en humanos de 200 mg de isavuconazol).

Estudios en animales jóvenes

El sulfato de isavuconazonio, cuando se administró a ratas jóvenes, demostró tener un perfil toxicológico similar al observado en animales adultos. En ratas jóvenes, se observó toxicidad relacionada con el tratamiento en el hígado y la tiroides que se consideró específica para los roedores. Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. De acuerdo con el nivel sin efecto adverso observado en ratas jóvenes, los márgenes de seguridad del sulfato de isavuconazonio fueron aproximadamente de 0,2 a 0,5 veces la exposición sistémica con la dosis clínica de mantenimiento en pacientes pediátricos, similar a la observada en ratas adultas.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA, por sus siglas en inglés)

La evaluación del riesgo medioambiental ha mostrado que isavuconazol puede suponer un riesgo para el entorno acuático.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

Contenido de la cápsula

citrato de magnesio (anhidro)
celulosa microcristalina (E460)
talco (E553b)
sílice coloidal anhidra
ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

hipromelosa

óxido de hierro rojo (E172)
dióxido de titanio (E171)

Tinta impresa

goma laca (E904)
propilenglicol (E1520)
hidróxido de potasio
óxido de hierro negro (E172)

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

Contenido de la cápsula

citrato de magnesio (anhidro)
celulosa microcristalina (E460)
talco (E553b)
sílice coloidal anhidra
ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

hipromelosa
óxido de hierro rojo (E172) (solo en el cuerpo de la cápsula)
dióxido de titanio (E171)
goma gellan
acetato de potasio
edetato disódico
laurilsulfato sódico

Tinta impresa

goma laca (E904)
propilenglicol (E1520)
hidróxido de potasio
óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

35 cápsulas duras (en siete blísteres de aluminio), cada alvéolo con la cápsula está conectado con otro alvéolo que contiene el desecante.

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio), cada alvéolo con la cápsula está conectado con otro alvéolo que contiene el desecante..

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH.
Marie-Curie-Strasse 8.
79539 Lörrach.
Alemania.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cresemba 40 mg cápsulas duras: EU/1/15/1036/003.
Cresemba 100 mg cápsulas duras: EU/1/15/1036/002.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Cresemba 40 mg cápsulas duras:

Fecha de la primera autorización: 22 Agosto 2024.
Fecha de la última renovación:

Cresemba 100 mg cápsulas duras:

Fecha de la primera autorización: 15 octubre 2015.
Fecha de la última renovación: 13 agosto 2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos,
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil

beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja para el vial para 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
isavuconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 200 mg de isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E421) y ácido sulfúrico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para vía intravenosa después de la reconstitución y la dilución.
Utilice un filtro en línea para la perfusión.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1036/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta en el vial para 200 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Cresemba 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
isavuconazol

Vía intravenosa después de la reconstitución y la dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartón para cápsulas duras de 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 100 mg cápsulas duras
isavuconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de isavuconazol (como 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

El envase del blíster también contiene desecante. No ingiera el desecante.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1036/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cresemba 100 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster para cápsulas duras de 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 100 mg cápsulas duras
isavuconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

No ingiera el desecante

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Cartón para cápsulas duras de 40 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 40 mg cápsulas duras
isavuconazol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 40 mg de isavuconazol (como 74,5 mg de sulfato de isavuconazonio)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

35 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

El envase del blíster también contiene desecante. No ingiera el desecante.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1036/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cresemba 40 mg cápsulas duras

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

Blíster para cápsulas duras de 40 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cresemba 40 mg cápsulas duras
isavuconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

No ingiera el desecante

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Cresemba 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión isavuconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cresemba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cresemba
3. Cómo usar Cresemba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cresemba
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cresemba y para qué se utiliza

Qué es Cresemba

Cresemba es un medicamento antifúngico que contiene el principio activo isavuconazol.

Cómo actúa Cresemba

Isavuconazol actúa matando o deteniendo el crecimiento del hongo que provoca la infección.

Para qué se utiliza Cresemba

Cresemba se utiliza en pacientes a partir de 1 año de edad para tratar las siguientes infecciones fúngicas:

- aspergilosis invasiva, provocada por un hongo del grupo ‘Aspergillus’,
- mucormicosis, provocada por un hongo perteneciente al grupo ‘Mucorales’, en pacientes en los que un tratamiento con anfotericina B no es apropiado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cresemba

No use Cresemba

- si es alérgico al isavuconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene un problema con el ritmo cardíaco llamado ‘síndrome de QT corto’,
- **si está usando alguno de los siguientes medicamentos:**
 - ketoconazol, usado para infecciones fúngicas,
 - altas dosis de ritonavir (más de 200 mg cada 12 horas), usado para el VIH,
 - rifampicina, rifabutina, usados para la tuberculosis,
 - carbamazepina, usada para la epilepsia,
 - barbitúricos como fenobarbital, usado para la epilepsia y trastornos del sueño,
 - fenitoína, usada para la epilepsia,
 - hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas usado para la depresión,
 - efavirenz, etravirina, usados para el VIH,
 - nafcilina, usado para infecciones bacterianas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Cresemba:

- si ha tenido una reacción alérgica a otro tratamiento antifúngico con ‘azol’, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol en el pasado,
- si padece una enfermedad hepática grave. Su médico debe controlar los posibles efectos adversos.

Vigilancia de efectos adversos

Interrumpa el uso de Cresemba y llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- sibilancias repentinas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua, picor intenso, sudoración, mareos o desmayos, latidos cardiacos rápidos o palpitaciones en el pecho: estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia).

Problemas con Cresemba y su administración por vía intravenosa (goteo)

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- presión arterial baja, dificultad para respirar, náuseas, mareos, dolor de cabeza, hormigueo, su médico decidirá si detener la perfusión.

Cambios en la función hepática

Cresemba puede afectar a veces la función hepática. Su médico podrá realizarle análisis de sangre mientras está tomando este medicamento.

Problemas de la piel

Llame inmediatamente a su médico si padece descamación grave de la piel, boca, ojos o genitales.

Niños y adolescentes

No administre Cresemba a niños menores de 1 año de edad, porque no hay información sobre el uso en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Cresemba

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden modificar la forma en la que Cresemba actúa o Cresemba puede modificar la forma en que actúan otros medicamentos, si se toman al mismo tiempo.

En concreto, no tome este medicamento e informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- ketoconazol, usado para infecciones fúngicas,
- altas dosis de ritonavir (más de 200 mg cada 12 horas), usado para el VIH,
- rifampicina, rifabutina, usados para la tuberculosis,
- carbamazepina, usada para la epilepsia,
- barbitúricos como fenobarbital, usado para la epilepsia y trastornos del sueño,
- fenitoína, usada para la epilepsia,
- hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas usado para la depresión,
- efavirenz, etravirina, usados para el VIH,
- nafcilina, usado para infecciones bacterianas.

A menos que su médico le indique lo contrario, no tome este medicamento e informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- rufinamida o cualquier otro medicamento que disminuya el intervalo QT en el electrocardiograma (ECG),
- aprepitant, usado para evitar las náuseas y vómitos en el tratamiento para el cáncer,
- prednisona, usada para la artritis reumatoide,
- pioglitazona, usada para la diabetes.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario ajustar o supervisar la dosis para comprobar que los medicamentos siguen teniendo el efecto deseado:

- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, usados para prevenir el rechazo de un trasplante,
- ciclofosfamida, usada para el cáncer,
- digoxina, usada para tratar la insuficiencia cardíaca o un ritmo cardíaco irregular,
- colchicina, usada para tratar los ataques de gota,
- dabigatrán etexilato, usado para detener los coágulos de sangre después de realizar la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla,
- claritromicina, usado para infecciones bacterianas,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, combinación lopinavir/ritonavir, utilizados para el VIH,
- alfentanilo, fentanilo, usados para el dolor fuerte,
- vincristina, vinblastina, usados para el cáncer,
- mofetil micofenolato (MMF), usado en pacientes trasplantados,
- midazolam, usado para el insomnio grave y el estrés,
- bupropión, usado para la depresión,
- metformina, usada para la diabetes,
- daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán, usados para diferentes tipos de cáncer.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No tome Cresemba si está embarazada, a menos que su médico le indique lo contrario. Ya que se desconoce si puede afectar o perjudicar al feto.

Cresemba no se debe utilizar durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Cresemba puede hacerle sentir confuso, cansado o somnoliento. También puede provocar desmayos. Por lo tanto, tenga mucho cuidado al conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo usar Cresemba

Cresemba se le administrará bajo la dirección de un médico o enfermero.

La dosis recomendada es la siguiente:

	Dosis de inicio durante los dos primeros días (cada 8 horas durante las primeras 48 horas)¹	Dosis de mantenimiento después de los dos primeros días (una vez al día)²
Adultos	200 mg de isavuconazol (1 vial)	200 mg de isavuconazol (1 vial)
Adolescentes y niños entre 1 y 18 años de edad		
Peso corporal <37 kg	5,4 mg/kg de isavuconazol	5,4 mg/kg de isavuconazol
Peso corporal ≥37 kg	200 mg de isavuconazol (1 vial)	200 mg de isavuconazol (1 vial)
¹ Seis administraciones en total.		
² Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de inicio.		

Se debe administrar esta dosis hasta que su médico le indique lo contrario. La duración del tratamiento con Cresemba puede ser superior a 6 meses, si su médico lo considera necesario.

Su médico o enfermero le administrará el vial en forma de goteo en una vena.

Si usa más Cresemba del que debe

Si cree que le han administrado demasiado Cresemba consulte inmediatamente con su médico o enfermero. Puede provocar más efectos adversos como:

- dolor de cabeza, sensación de mareo, agitación o somnolencia,
- hormigueo, disminución de la sensibilidad o sensación táctil,
- problemas para percatarse de las cosas, sofocos, ansiedad, dolor articular,
- alteración del gusto, sequedad de boca, diarrea, vómitos,
- palpitaciones, frecuencia cardíaca elevada, mayor sensibilidad a la luz.

Si olvidó tomar Cresemba

Dado que este medicamento se le administrará bajo estrecha supervisión médica, es poco probable que olvide la dosis. No obstante, informe a su médico o enfermero si piensa que se ha olvidado de una dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Cresemba

El tratamiento con Cresemba continuará durante el tiempo que su médico indique. Esto es para asegurarse de que la infección fúngica ha desaparecido.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el uso de Cresemba y llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- una reacción alérgica grave (anafilaxia) como, por ejemplo, sibilancias repentinas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua, picor intenso, sudoración, mareos o desmayos, latidos cardíacos rápidos o palpitaciones en el pecho.

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- formación de ampollas grave de la piel, boca, ojos o genitales.

Otros efectos adversos

Llame a su médico, farmacéutico o enfermero si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas

- concentraciones reducidas de potasio en la sangre,
- disminución del apetito,
- confusión (delirios),
- dolor de cabeza,
- somnolencia,
- venas inflamadas que pueden provocar coágulos de sangre,
- falta de aire o problema respiratorio repentino y grave,
- náuseas, vómitos, diarrea y dolor de estómago,
- cambios en los análisis de sangre de la función hepática,
- erupción cutánea, picor,
- insuficiencia renal (los síntomas pueden incluir hinchazón de las piernas),
- dolor torácico, sentirse cansado o somnoliento,
- problemas donde se aplicó la inyección.

Poco frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas

- recuento reducido de glóbulos blancos, puede aumentar el riesgo de infección y fiebre,

- recuento reducido de glóbulos sanguíneos denominados 'plaquetas', puede aumentar el riesgo de sangrado o hematomas,
- recuento reducido de glóbulos rojos, puede hacerle sentir debilidad o falta de aliento o palidez,
- reducción grave del número de glóbulos sanguíneos, puede hacerle sentir debilidad, provocar hematomas o aumentar la probabilidad de infecciones,
- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, (hipersensibilidad),
- niveles bajos de azúcar en sangre,
- niveles bajos de magnesio en sangre,
- niveles bajos de una proteína llamada 'albúmina' en sangre,
- falta de asimilación de los nutrientes presentes en los alimentos (malnutrición),
- niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia),
- depresión, dificultad para dormir,
- apoplejía, desfallecimiento o sensación de desfallecimiento, mareo,
- sensación de hormigueo, cosquilleo o pinchazos en la piel (parestesia),
- alteraciones del estado mental (encefalopatía),
- alteración del gusto (disgeusia),
- sensación 'giratoria' o de mareo (vértigo),
- problemas del ritmo cardíaco, puede ser demasiado rápido, o irregular, o latido cardíaco extra, esto puede aparecer en el su electrocardiograma o ECG,
- problemas circulatorios,
- presión arterial baja,
- sibilancia, respiración muy rápida, tos con sangre o esputos con sangre, sangrado nasal,
- indigestión,
- estreñimiento,
- hinchazón (distensión abdominal),
- agrandamiento del tamaño del hígado,
- inflamación del hígado,
- problemas cutáneos, puntos rojos o púrpura en la piel (petequias), inflamación cutánea, caída de pelo,
- dolor de espalda,
- hinchazón de las extremidades,
- sensación de debilidad, mucho cansancio, somnolencia, sensación de estar indispuerto (malestar).

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

- anafilaxia (reacción alérgica grave).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cresemba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cresemba

- El principio activo es isavuconazol. Cada vial contiene 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio, correspondiente a 200 mg de isavuconazol.
- Los demás componentes (excipientes) son: manitol (E421) y ácido sulfúrico.

Aspecto de Cresemba y contenido del envase

Cresemba 200 mg se presenta en un vial de vidrio de un solo uso como polvo para concentrado para solución para perfusión.

Titular de la autorización de comercialización:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: + 32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: + 420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf.: + 46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: + 372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: + 30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: + 1800 633 363 (toll free)
+ 44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB
Sími: + 46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: + 357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: + 46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: + 351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: + 40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB
Puh/Tel: + 46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB
Tel: + 46 (0) 10-130 99 50

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Cresemba 200 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión se debe reconstituir y diluirse antes de la perfusión.

Reconstitución

Para reconstituir un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión se debe añadir 5 ml de agua para preparaciones inyectables al vial. El concentrado reconstituido contiene 40 mg de isavuconazol por ml. Se debe agitar el vial hasta disolver completamente el polvo. La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar posibles partículas y cambios de color. El concentrado reconstituido debe ser transparente y sin partículas visibles. Se debe diluir antes de la administración.

Dilución

Adultos y pacientes pediátricos con más de 37 kg de peso corporal:

Tras la reconstitución, se debe extraer del vial la totalidad del contenido del concentrado reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión con 250 ml de solución inyectable de cloruro de sodio a 0,9 mg/ml (0,9%) o solución de dextrosa a 50 mg/ml (5%). La solución de perfusión contiene aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por ml.

Pacientes pediátricos con menos de 37 kg de peso corporal:

La concentración final de la solución para perfusión debe estar en el intervalo de 0,4 a 0,8 mg/ml de isavuconazol. Se debe evitar el uso de concentraciones mayores, puesto que pueden provocar irritación en el lugar de la perfusión.

Para obtener la concentración final, se debe extraer el volumen adecuado del concentrado reconstituido del vial de acuerdo con las recomendaciones posológicas para pacientes pediátricos (ver sección 3) y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga la cantidad adecuada de diluyente. El volumen adecuado de la bolsa de perfusión se calcula del modo siguiente:

$$[\text{Dosis necesaria (mg)/concentración final (mg/ml)}] - \text{Volumen del concentrado (ml)}$$

El concentrado se puede diluir con solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9 %) o con solución de dextrosa a 50 mg/ml (5 %).

Administración

Después de diluir de nuevo el concentrado reconstituido, la solución diluida puede mostrar partículas finas de isavuconazol de color blanco a translúcido que no sedimentan (pero se eliminarán mediante la filtración en línea). La solución diluida se debe mezclar suavemente, o la bolsa puede rodarse para minimizar la formación de partículas. Evitar agitar y sacudir excesivamente la solución. La solución para la perfusión se debe administrar mediante un equipo de perfusión con un filtro en línea (tamaño del poro de 0,2 µm a 1,2 µm) fabricado en sulfonas de poliéter (PES). Se pueden utilizar bombas de perfusión que deben colocarse antes del equipo de perfusión. Independientemente del tamaño del envase de la solución para perfusión utilizada, se debe administrar todo el volumen del envase para garantizar que se ha administrado la dosis completa.

Isavuconazol no se debe administrar por perfusión en la misma línea o cánula junto con otros productos intravenosos.

Se ha demostrado estabilidad química y física tras la reconstitución y dilución en el uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, o 6 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, el medicamento se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben ser superiores a 24 horas entre 2 y 8 °C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

Si fuera posible, la administración intravenosa de isavuconazol se debe realizar en las 6 horas siguientes a la reconstitución y la dilución a temperatura ambiente. Si esto no fuera posible, tras la dilución, la solución de perfusión se debe refrigerar inmediatamente, y se debe realizar la perfusión dentro de las 24 horas.

Se debe lavar una línea intravenosa existente con una solución inyectable de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0,9%) o con una solución de dextrosa a 50 mg/ml (5%).

Este medicamento es de un solo uso. Deseche los viales parcialmente usados.

Prospecto: información para el paciente

Cresemba, cápsulas duras de 40 mg Cresemba, cápsulas duras de 100 mg isavuconazol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cresemba y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cresemba
3. Cómo tomar Cresemba
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cresemba
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cresemba y para qué se utiliza

Qué es Cresemba

Cresemba es un medicamento antifúngico que contiene el principio activo isavuconazol.

Cómo actúa Cresemba

Isavuconazol actúa matando o deteniendo el crecimiento del hongo que provoca la infección.

Para qué se utiliza Cresemba

Cresemba se utiliza en adultos y pacientes pediátricos a partir de 6 años de edad para tratar las siguientes infecciones fúngicas:

- aspergilosis invasiva, provocada por un hongo del grupo ‘Aspergillus’,
- mucormicosis, provocada por un hongo perteneciente al grupo ‘Mucorales’, en pacientes en los que un tratamiento con anfotericina B no es apropiado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cresemba

No tome Cresemba

- si es alérgico al isavuconazol o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- si tiene un problema con el ritmo cardiaco llamado ‘síndrome de QT corto’,
- **si está usando alguno de los siguientes medicamentos:**
 - ketoconazol, usado para infecciones fúngicas,
 - altas dosis de ritonavir (más de 200 mg cada 12 horas), usado para el VIH,
 - rifampicina, rifabutina, usados para la tuberculosis,
 - carbamazepina, usada para la epilepsia,
 - barbitúricos como fenobarbital, usado para la epilepsia y trastornos del sueño,
 - fenitoína, usada para la epilepsia,
 - hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas usado para la depresión,
 - efavirenz, etravirina, usados para el VIH,
 - nafcilina, usado para infecciones bacterianas.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Cresemba:

- si ha tenido una reacción alérgica a otro tratamiento antifúngico con ‘azol’, como ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol en el pasado,
- si padece una enfermedad hepática grave. Su médico debe controlar los posibles efectos adversos.

Vigilancia de efectos adversos

Interrumpa el uso de Cresemba y llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- sibilancias repentinas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua, picor intenso, sudoración, mareos o desmayos, latidos cardíacos rápidos o palpitaciones en el pecho: estos pueden ser signos de una reacción alérgica grave (anafilaxia).

Cambios en la función hepática

Cresemba puede afectar a veces la función hepática. Su médico podrá realizarle análisis de sangre mientras está tomando este medicamento.

Problemas de la piel

Llame inmediatamente a su médico si padece descamación grave de la piel, boca, ojos o genitales.

Niños y adolescentes

No dé cápsulas de Cresemba a niños entre 1 y menos de 6 años de edad, ya que este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad. A los niños desde 6 años y adolescentes con al menos 32 kg de peso corporal, su médico puede prescribirles Cresemba de 100 mg cápsulas. Otras formas del medicamento son más adecuadas para niños o adolescentes que no puedan tragar las cápsulas; consulte a su médico o farmacéutico.

Otros medicamentos y Cresemba

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos pueden modificar la forma en la que Cresemba actúa o Cresemba puede modificar la forma en que actúan otros medicamentos, si se toman al mismo tiempo.

En concreto, no tome este medicamento e informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- ketoconazol, usado para infecciones fúngicas,
- altas dosis de ritonavir (más de 200 mg cada 12 horas), usado para el VIH,
- rifampicina, rifabutina, usados para la tuberculosis,
- carbamazepina, usada para la epilepsia,
- barbitúricos como fenobarbital, usado para la epilepsia y trastornos del sueño,
- fenitoína, usada para la epilepsia,
- hierba de San Juan, un medicamento a base de plantas usado para la depresión,
- efavirenz, etravirina, usados para el VIH,
- nafcilina, usado para infecciones bacterianas.

A menos que su médico le indique lo contrario, no tome este medicamento e informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

- rufinamida o cualquier otro medicamento que disminuya el intervalo QT en el electrocardiograma (ECG),
- aprepitant, usado para evitar las náuseas y vómitos en el tratamiento para el cáncer,
- prednisona, usada para la artritis reumatoide,
- pioglitazona, usada para la diabetes.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, ya que puede ser necesario ajustar o supervisar la dosis para comprobar que los medicamentos siguen teniendo el efecto deseado:

- ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, usados para prevenir el rechazo de un trasplante,
- ciclofosfamida, usada para el cáncer,
- digoxina, usada para tratar la insuficiencia cardíaca o un ritmo cardíaco irregular,
- colchicina, usada para tratar los ataques de gota,
- dabigatrán etexilato, usado para detener los coágulos de sangre después de realizar la cirugía de reemplazo de cadera o rodilla,
- claritromicina, usado para infecciones bacterianas,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, combinación lopinavir/ritonavir, utilizados para el VIH,
- alfentanilo, fentanilo, usados para el dolor fuerte,
- vincristina, vinblastina, usados para el cáncer,
- mofetil micofenolato (MMF), usado en pacientes trasplantados,
- midazolam, usado para el insomnio grave y el estrés,
- bupropión, usado para la depresión,
- metformina, usada para la diabetes,
- daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán, usados para diferentes tipos de cáncer.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No tome Cresemba si está embarazada, a menos que su médico le indique lo contrario. Ya que se desconoce si puede afectar o perjudicar al feto.

Cresemba no se debe utilizar durante la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Cresemba puede hacerle sentir confuso, cansado o somnoliento. También puede provocar desmayos. Por lo tanto, tenga mucho cuidado al conducir o manejar maquinaria.

3. Cómo tomar Cresemba

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es la siguiente:

Pacientes adultos		
Dosis de carga (3 veces al día)¹		Dosis de mantenimiento (1 vez al día)²
Cada 8 horas durante los días 1 y 2	Dosis diaria total durante los días 1 y 2	
2 cápsulas de 100 mg	6 cápsulas de 100 mg	2 cápsulas de 100 mg

¹ Seis administraciones en total.

² Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.

Pacientes pediátricos de 6 a 18 años de edad			
Peso corporal (kg)	Dosis de carga (cada 8 horas durante las primeras 48 horas)¹	Dosis diaria total durante los días 1 y 2	Dosis de mantenimiento (una vez al día)²
De 16 kg a <18 kg	2 cápsulas de 40 mg	6 cápsulas de 40 mg	2 cápsulas de 40 mg
De 18 kg a <25 kg	3 cápsulas de 40 mg	9 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 40 mg
De 25 kg a <32 kg	4 cápsulas de 40 mg	12 cápsulas de 40 mg	4 cápsulas de 40 mg
≥32 kg a <37 kg	1 cápsula de 100 mg y 2 cápsulas de 40 mg	3 cápsulas de 100 mg y 6 cápsulas de 40 mg	1 cápsula de 100 mg y 2 cápsulas de 40 mg
≥37 kg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg	15 cápsulas de 40 mg o 6 cápsulas de 100 mg	5 cápsulas de 40 mg o 2 cápsulas de 100 mg
¹ Seis administraciones en total.			
² Comienza entre 12 y 24 horas después de la última dosis de carga.			

Uso en niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso de cápsulas de 100 mg de Cresemba en niños y adolescentes. El médico podría prescribir cápsulas de 100 mg de Cresemba a niños y adolescentes con al menos 32 kg de peso corporal.

Existen otras presentaciones del medicamento más adecuadas para niños o adolescentes que no puedan tragar las cápsulas; consulte a su médico o farmacéutico.

Se debe tomar esta dosis hasta que su médico le indique lo contrario. La duración del tratamiento con Cresemba puede ser superior a 6 meses, si su médico lo considera necesario.

Las cápsulas puede tomarse con o sin comida. Trague las cápsulas enteras. No debe masticar, machacar, disolver o abrir las cápsulas.

Si toma más Cresemba del que debe

Si toma más Cresemba del que debe, consulte con un médico o vaya inmediatamente al hospital. Lleve el envase del medicamento con usted para que el médico sepa lo que ha tomado.

Puede provocar más efectos adversos como:

- dolor de cabeza, sensación de mareo, agitación o somnolencia,
- hormigueo, disminución de la sensibilidad o sensación táctil,
- problemas para percatarse de las cosas, sofocos, ansiedad, dolor articular,
- alteración del gusto, sequedad de boca, diarrea, vómitos,
- palpitaciones, frecuencia cardíaca elevada, mayor sensibilidad a la luz.

Si olvidó tomar Cresemba

Tome la cápsula en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si es casi la hora de la siguiente dosis, omita la dosis olvidada.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Cresemba

No interrumpa el tratamiento con Cresemba a menos que su médico lo haya indicado. Es importante continuar el tratamiento de este medicamento hasta que su médico lo indique. Esto es para asegurarse de que la infección fúngica ha desaparecido.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Interrumpa el uso de Cresemba y llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- una reacción alérgica grave (anafilaxia) como, por ejemplo, sibilancias repentinas, dificultad para respirar, hinchazón de la cara, los labios, la boca o la lengua, picor intenso, sudoración, mareos o desmayos, latidos cardíacos rápidos o palpitaciones en el pecho.

Llame inmediatamente a su médico si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- formación de ampollas grave de la piel, boca, ojos o genitales.

Otros efectos adversos

Llame a su médico, farmacéutico o enfermero si observa cualquiera de los siguientes efectos adversos:

Frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 10 personas

- concentraciones reducidas de potasio en la sangre,
- disminución del apetito,
- confusión (delirios),
- dolor de cabeza,
- somnolencia,
- venas inflamadas que pueden provocar coágulos de sangre,
- falta de aire o problema respiratorio repentino y grave,
- náuseas, vómitos, diarrea y dolor de estómago,
- cambios en los análisis de sangre de la función hepática,
- erupción cutánea, picor,
- insuficiencia renal (los síntomas pueden incluir hinchazón de las piernas),
- dolor torácico, sentirse cansado o somnoliento.

Poco frecuentes: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas

- recuento reducido de glóbulos blancos, puede aumentar el riesgo de infección y fiebre,
- recuento reducido de glóbulos sanguíneos denominados 'plaquetas', puede aumentar el riesgo de sangrado o hematomas,
- recuento reducido de glóbulos rojos, puede hacerle sentir debilidad o falta de aliento o palidez,
- reducción grave del número de glóbulos sanguíneos, puede hacerle sentir debilidad, provocar hematomas o aumentar la probabilidad de infecciones,
- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, (hipersensibilidad),
- niveles bajos de azúcar en sangre,
- niveles bajos de magnesio en sangre,
- niveles bajos de una proteína llamada 'albúmina' en sangre,
- falta de asimilación de los nutrientes presentes en los alimentos (malnutrición),
- niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia),
- depresión, dificultad para dormir,
- apoplejía, desfallecimiento o sensación de desfallecimiento, mareo,
- sensación de hormigueo, cosquilleo o pinchazos en la piel (parestesia),
- alteraciones del estado mental (encefalopatía),
- gusto cambiado (disgeusia),
- sensación 'giratoria' o de mareo (vértigo),
- problemas del ritmo cardíaco, puede ser demasiado rápido, o irregular, o latido cardíaco extra, esto puede aparecer en el su electrocardiograma o ECG,
- problemas circulatorios,
- presión arterial baja,

- sibilancia, respiración muy rápida, tos con sangre o esputos con sangre, sangrado nasal,
- indigestión,
- estreñimiento,
- hinchazón (distensión abdominal),
- agrandamiento del hígado,
- inflamación del hígado,
- problemas cutáneos, puntos rojos o púrpura en la piel (petequias), inflamación cutánea, caída de pelo,
- dolor de espalda,
- hinchazón de las extremidades,
- sensación de debilidad, mucho cansancio, somnolencia, sensación de estar indispuesto (malestar).

Efectos adversos con frecuencia no conocida:

- anafilaxia (una reacción alérgica grave).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cresemba

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cresemba

- El principio activo es isavuconazol. Cada cápsula contiene 74,5 mg de sulfato de isavuconazonio, correspondiente a 40 mg de isavuconazol (para Cresemba 40 mg cápsulas duras) o 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio, correspondiente a 100 mg de isavuconazol (para Cresemba 100 mg cápsulas duras).
- Lo otros ingredientes son:
 - Contenido de la cápsula: citrato de magnesio (anhidra), celulosa microcristalina (E460), talco (E553b), sílice coloidal anhidra, ácido esteárico.
 - Cubierta de la cápsula para Cresemba 40 mg cápsulas duras: hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171).
 - Cubierta de la cápsula para Cresemba 100 mg cápsulas duras: hipromelosa, óxido de hierro rojo (E172) (solo en el cuerpo de la cápsula), dióxido de titanio (E171), goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico.

- Tinta impresa: goma laca (E904), propilenglicol (E1520), hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Cresemba y contenido del envase

Cresemba 40 mg cápsulas duras son cápsulas de color marrón-rojizo cuya tapa está marcada con "CR40" en tinta negra.

Cresemba, cápsulas duras de 100 mg, son cápsulas con el cuerpo de color marron-rojizo marcada con "100" en tinta negra y tapa blanca marcada con "C" en tinta negra.

Cresemba 40 mg cápsulas duras está disponible en cajas con 35 cápsulas. Cada caja contiene 7 blísteres de aluminio con 5 cápsulas cada uno.

Cresemba 100 mg cápsulas duras está disponible en cajas con 14 cápsulas. Cada caja contiene 2 blísteres de aluminio con 7 cápsulas cada uno.

Cada cápsula está conectada a una bolsa con 'desecante' para proteger la cápsula de la humedad.

No perforo el blíster con el desecante.

No ingiera o use el desecante.

Titular de la autorización de comercialización:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Alemania

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Reino Unido (Irlanda del Norte)

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: + 32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: + 359 2 970 4333

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: + 32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: + 420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB

Tlf.: + 46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: + 49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: + 372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: + 30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: + 34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: + 1800 633 363 (toll free)

+ 44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: + 46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: + 39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: + 357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: + 35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: + 31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB

Tlf: + 46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: + 43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: + 48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: + 351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: + 40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutvske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: + 421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

Puh/Tel: + 46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB

Tel: + 46 (0) 10-130 99 50

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Anexo IV

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para isavuconazol, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre la hiponatremia procedentes de los ensayos clínicos, las publicaciones e informes espontáneos que incluyen 23 casos con una relación temporal cercana, 11 casos con una prueba de retirada positiva y 1 caso con reexposición positiva, el PRAC considera que existe, al menos, una posibilidad razonable de una relación causal entre isavuconazol y la hiponatremia. El PRAC concluyó que la información del producto de los productos que contienen isavuconazol debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para isavuconazol, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) isavuconazol no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.