

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

Tabla de interacción

Las interacciones entre el isavuconazol y los medicamentos administrados de forma conjunta aparecen en la Tabla 1 (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 CRESEMBA.

Tabla 1 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
Anticonvulsivos		
Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (inductores potentes de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir (la inducción de la CYP3A4 mediante carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital).	La administración concomitante de CRESEMBA y carbamazepina, fenitoína y barbitúricos de acción prolongada como el fenobarbital está contraindicada.
Antibacterianos		
Rifampicina (inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC ₀₋₂₄ : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA 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 CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.
Nafclina (inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y nafclina está contraindicada.
Clarithromicina (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 CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas al fármaco pueden aumentar.
Antifúngicos		
Ketoconazol (Inhibidores potentes de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibición de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA 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 CRESEMBA y la hierba de San Juan está contraindicada.
Inmunosupresores		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC ₀₋₁₂ : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC ₀₋₁₂ : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC ₀₋₁₂ : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibidor de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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 ₀₋₁₂ : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibidor de la UGT)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.
Prednisona (Sustrato de la CYP3A4)	Prednisona (metabolito activo): AUC ₀₋₂₄ : ↑ 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 (alfentanil, fentanil) (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 CRESEMBA. Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): 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 ₀₋₂₄ : ↓ 35% C _{max} : ↓ 1% R-metadona (isómero de opiáceo activo). AUC ₀₋₂₄ : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.
Antineoplásico		
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 CRESEMBA. 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)	No estudiado. Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC ₀₋₂₄ : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroxi-metabolito: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanismo desconocido)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 ₀₋₁₂ : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibición del OCT2)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.
Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC ₀₋₁₂ : ↑ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.
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 CRESEMBA. Dabigatrán etexilato tiene un estrecho índice terapéutico y se debe realizar un seguimiento y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.
Warfarina (Sustrato de la CYP2C9)	S-warfarina AUC ₀₋₁₂ : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC ₀₋₁₂ : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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 ₀₋₂₄ : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} ss: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC ₀₋₁₂ : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanismo desconocido) Isavuconazol: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, 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 antiviral.
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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir (b) AUC ₀₋₁₂ : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar. Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antiviral 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 CRESEMBA, 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 antiviral y, si fuera necesario el ajuste de la dosis.
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, nelfinavir) (Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones del inhibidor de la proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar. (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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. delavirdina y 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 CRESEMBA. NNRTI: 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.
Antiácidos		
Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 T)	Isavuconazol: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Esomeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Omeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 T)	Omeprazol: AUC ₀₋₂₄ : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Omeprazol: no es necesario ajustar la dosis.
Medicamentos hipoglucemiantes		
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 ₀₋₂₄ : ↑ 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 CRESEMBA. 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.
Proglitazona (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.
Antiartríticos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Digoxina: Se deben controlar las concentraciones séricas de digoxina y se deben usar para el ajuste de la dosis de digoxina.
Anticonceptivos orales		
Ethinilestradiol y noretisterona (Sustratos de la CYP3A4/5)	Ethinilestradiol AUC ₀₋₂₄ : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC ₀₋₂₄ : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Ethinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitusivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC ₀₋₁₂ : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroorfano (metabolito activo): AUC ₀₋₂₄ : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Dextrometorfano: no es necesario ajustar la dosis.
Benzodiazepinas		

Midazolam (Sustrato de la CYP3A4/5)	Midazolam oral: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibición de la CYP3A4)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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 CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho índice 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 ₀₋₂₄ : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
Ayudas para dejar de fumar		
Bupropión (Sustrato de la CYP2B6)	Bupropión: AUC ₀₋₂₄ : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Inducción de la CYP2B6)	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. 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.

AUC₀₋₂₄ = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{0-5h} = 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 el 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

La frecuencia de las reacciones adversas que aparecen en la Tabla 2 está basada en datos recopilados a partir de 403 pacientes con infecciones fúngicas invasivas tratados con CRESEMBA en estudios de fase 3.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento más frecuentes 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 CRESEMBA 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 2 presenta las reacciones adversas con isavuconazol en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas presentada según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente manera: muy frecuente (≥1/10); frecuente (de ≥1/100 a <1/10); y poco frecuente (de ≥1/1,000 a <1/100). Dentro de cada grupo por frecuencias, las reacciones adversas se muestran en orden descendente de gravedad.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas a medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Neutropenia, trombocitopenia ^Δ , pancitopenia, leucopenia ^Δ , anemia ^Δ
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad ^Δ
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición ^Δ
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Delirio ^Δ ,
Poco frecuentes	Depresión, insomnio ^Δ
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Dolor de cabeza, somnolencia
Poco frecuentes	Convulsiones ^Δ , síncope, mareos, parestesia ^Δ , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones, Aleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supra-ventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	
Frecuentes	Tromboflebitis ^Δ
Poco frecuentes	Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Disnea ^Δ , insuficiencia respiratoria aguda ^Δ
Poco frecuentes	Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal ^Δ ,
Poco frecuentes	Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^Δ
Poco frecuentes	Hepatomegalia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción cutánea ^Δ , prurito
Poco frecuentes	Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis ^Δ
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 ^Δ , fatiga
Poco frecuentes	Malestar general, astenia

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

^Δ 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 CRESEMBA. 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.

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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supratrapéuticas de CRESEMBA (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 hemodilísis no elimina el isavuconazol. No existe un antídoto específico para el 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, código ATC: J02AC05

Mecanismo de acción

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

El 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 esterol 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.

Puntos de corte

Los puntos de corte EUCAST MIC se definen para las siguientes especies (sensible S, Resistente R):

- *Aspergillus fumigatus*: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- *Aspergillus ndulans*: S ≤ 0,25 mg/L, R > 0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

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 del isavuconazol para el tratamiento de pacientes 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 CRESEMBA 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 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 (DR), 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