

GBT Grupo Biotoscana	basilea	Producto: Cresemba 200 (Isavuconazol 200 mg) - Bolivia	V-01
Materia l: Pl	Código materia l: 370000005-R	Soporte: Según Especificación	Colores: Pantone Black C (80%) Pantone 322 C
Medida: 360 x 250 mm	Código Visual: XXXXXXX	Gramaje: Según Especificación	

GBT Grupo Biotoscana

Cresemba®

Isavuconazol 200 mg

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

- NOMBRE DEL MEDICAMENTO** CRESEMBA 200 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
- 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.
- FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para concentrado para solución para perfusión Polvo blanco a amarillo
- DATOS CLÍNICOS**
 - Indicaciones terapéuticas** CRESEMBA está indicado en adultos para el tratamiento de
 - aspergilosis invasiva
 - muicormicosis 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.

- Posología y forma de administración**
Posología
Dosis de carga La dosis de carga recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 horas durante las primeras 48 horas (6 administraciones en total).
Dosis de mantenimiento La dosis de mantenimiento recomendada es un vial después de su reconstitución y dilución (equivalente a 200 mg de isavuconazol) una vez al día, comenzando de 12 a 24 horas después de la última dosis de carga. 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 también está disponible en cápsulas duras que contienen 100 mg de isavuconazol, que equivalen a 186 mg de sulfato de isavuconazonio. Dada su alta biodisponibilidad oral (98%, ver sección 5.2), cuando clínicamente está indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

- 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 con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal (ver sección 5.2).
- Insuficiencia hepática** No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B) (ver las secciones 4.4 y 5.2). CRESEMBA 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. Ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2.
- Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de CRESEMBA en niños menores de 18 años. No se dispone de datos en niños.
- Forma de administración** Va intravenosa.
- Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento** CRESEMBA se debe reconstituir y a continuación diluirse de nuevo a una concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol antes de su administración por perfusión intravenosa a lo largo de un mínimo de 1 hora para reducir el riesgo de reacciones relacionadas con 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 polietilsulfona (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.

- 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, nafcilaína y etravirina (ver sección 4.5). Pacientes con síndrome de QT corto familiar (ver sección 4.4).

- Advertencias y precauciones especiales de empleo**
Hipersensibilidad Se recomienda tener precaución al recetar isavuconazol a pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos antifúngicos azólicos. La hipersensibilidad al isavuconazol podría causar reacciones adversas como por ejemplo: hipotensión, insuficiencia respiratoria, disnea, erupción farmacológica, prurito y erupción cutánea.
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 QT CRESEMBA 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, el 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].

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 del 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) del isavuconazol del 40% y 48% menores respectivamente que la población sana.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Cresemba 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. Ver las secciones 4.2 y 4.4.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad En ratas y ratones, se asoció el isavuconazol a exposiciones sistémicas inferiores al nivel terapéutico con aumentos relacionados con la dosis en la incidencia de anomalías esqueléticas (costillas super-numerarias 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 (2,3 veces la dosis de mantenimiento en humanos [200 mg] basados en mg/m²/día) durante el embarazo en el periodo de destete mostró un aumento de la mortalidad perinatal de las crías. La exposición in utero a la fracción activa isavuconazol, no afectó la fertilidad 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. El isavuconazol no afectó a la fertilidad de ratas macho o hembra tratados con dosis orales superiores a 90 mg/kg/día (2,3 veces la dosis clínica de mantenimiento basada en comparaciones de mg/m²/día). 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*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad. El 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 (2,1 veces la dosis clínica de mantenimiento recomendada, basada en comparaciones de mg/m²/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol

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

24 meses

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 asepticas 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. 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 y administración

Tras la reconstitución, se debe extraer del vial la totalidad del contenido del concentrado reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión con al menos 250 ml de solución para inyección 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 1,5 mg/ml de sulfato de isavuconazonio (correspondiente a aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por ml). 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 eliminaran mediante la filtración en línea). La solución diluida se debe mezclar suavemente, la bolsa no se debe enrollar 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). 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 del 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 para inyección de cloruro de sodio a 9 mg/ml (0.9%) o con una solución de dextrosa a 50 mg/m (5%). Este medicamento es de un solo uso. Deseche los viales parcialmente usados. 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.

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 (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, *Actionmucor elegans* n=1).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos con CRESEMBA en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la aspergilosis invasiva y en el tratamiento de la mucormicosis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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 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 3).

Parámetro Estadística	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Media	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Rango	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h*ng/ml)		
Media	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

Como se muestra en la siguiente tabla 4, la biodisponibilidad absoluta del 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.

	ISA 400 mg oral	ISA 400 mg intravenosa
AUC (h*ng/ml)	189462,8	193906,8
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} del isavuconazol en un 9% y aumenta el AUC en un 9%. CRESEMBA se puede tomar con o sin comida.

Distribución

El isavuconazol se distribuye extensamente, con un volumen de distribución medio en estado estacionario (V_{ss}) de aproximadamente 450 l. El 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 del isavuconazol. Tras una dosis única de sulfato de [ciano¹⁴C] isavuconazonio y sulfato de [piridinilmetil¹⁴C] 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 radiactiva 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 del isavuconazol es proporcional hasta 600 mg al día.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha evaluado todavía la farmacocinética en pacientes pediátricos (< 18 años). No se dispone de datos en niños.

Insuficiencia renal

No se han observado cambios clínicos relevantes en el total de la C_{max} y el AUC de isavuconazol en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada o grave en comparación con sujetos con la función renal normal. De los 403 pacientes que recibieron CRESEMBA 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).

Insuficiencia hepática

Tras haber administrado una dosis única de 100 mg de isavuconazol a 32 pacientes 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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited), Langwood House, 63–81 High Street, Rickmansworth, Hertfordshire WD3 1EQ, United Kingdom

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

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 <http://www.ema.europa.eu>.

GBT Grupo Biotoscana

