

Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	Metformina: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 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 ₀₋₂₄ : ↑ 8% C _{max} : ↓ 14%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis
Anticoagulantes		
Dabigatán etexilato (Sustrato de P-gp)	No estudiado. Las concentraciones de dabigatán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp)	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Dabigatán 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 ₀₋₂₄ : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC ₀₋₂₄ : ↑ 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 ₀₋₂₄ : ↓ 27% C _{min,ss} : ↓ 16%a) Ritonavir: AUC ₀₋₂₄ : ↓ 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 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 ₀₋₂₄ : ↓ 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 antivírica y, si fuera necesario, el ajuste de la dosis.
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 ₀₋₂₄ : ↑ 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 ₀₋₂₄ : ↑ 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 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 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.
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.
Antiarrítmicos		
Digoxina (Sustrato de P-gp)	Digoxina: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 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 ₀₋₂₄ : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretisterona AUC ₀₋₂₄ : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No es necesario ajustar la dosis de isavuconazol. Etinilestradiol y noretisterona: no es necesario ajustar la dosis.
Antitussivo		
Dextrometorfano (Sustrato de la CYP2D6)	Dextrometorfano: AUC ₀₋₂₄ : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrotrófano (metabolito activo): AUC ₀₋₂₄ : ↑ 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 ₀₋₂₄ : ↑ 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 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 isavuconazol. 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 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. AUC₀₋₂₄ = área bajo la curva de concentraciones plasmáticas extrapolada al infinito desde el último tiempo de extracción disponible; AUC_{0-∞} = 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.

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. 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. 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.

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.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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 isavuconazol 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); poco frecuente (de ≥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 2 Resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema 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 ^A , pancitopenia, leucopenia ^A , anemia ^A
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes Hipersensibilidad ^A
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes Hipocalcemia, disminución del apetito Poco frecuentes Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición ^A
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Delirio ^A #, Poco frecuentes Depresión, insomnio ^A
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Dolor de cabeza, somnolencia Poco frecuentes Convulsiones ^A , síncope, mareos, parestesia ^A , Encefalopatía, presíncope, neuropatía periférica, disgeusia
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes Vértigo
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes Fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitaciones Áleteo auricular, QT del electrocardiograma acortado, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares, extrasístoles supraventriculares
Trastornos vasculares	Frecuentes Tromboflebitis ^A Poco frecuentes Colapso circulatorio, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes Disnea, ^A insuficiencia respiratoria aguda ^A Poco frecuentes Broncoespasmo, taquipnea, hemoptisis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal ^A , Poco frecuentes Dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal
Trastornos hepato biliares	Frecuentes Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas ^A #, Poco frecuentes Hepatomegalia, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Erupción cutánea ^A , prurito Poco frecuentes Petequias, alopecia, erupción farmacológica, dermatitis ^A
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 ^A , fatiga Poco frecuentes Edema periférico, ^A malestar general, astenia

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

Ver la siguiente sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

* RAM identificada durante la poscomercialización

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 apartato 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.

Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supratrapéuticas 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 boca, diarrea, 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.

En caso de intoxicación comunicarse con el C.I.A.T. Tel: (02) 1722

Periodo de validez

30 meses

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Naturaleza y contenido del envase

14 cápsulas duras (en dos blísters de aluminio), la bolsa del blíster que contiene la cápsula está conectada con una bolsa que contiene el desecante.

Precauciones especiales de eliminación

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. 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.

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN DEL TEXTO: 07/2022

GBT Grupo Biotoscana

basilea

En Uruguay: Importa y representa **GBT - Grupo Biotoscana S.A.**
D.T. Q.F. Ximena Pagano Sansone
Edificio Multipropósito, Macromanzana 3D, oficina N° 15,
Parque de las Ciencias, Canelones - Uruguay

Distribuidor exclusivo en territorio no franco: **Biotoscana Uruguay S.A.**

37000000-R