

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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.

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 adultos 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

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 esté 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

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 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 polietersulfona (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

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].

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

Transaminasas hepáticas elevadas

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

Insuficiencia hepática grave

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. 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 CRESEMBA 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 CYP CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El 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 CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA 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

El isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA 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 CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice 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 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 del isavuconazol

El 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 del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

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

Posibilidad de que CRESEMBA afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA 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

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

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

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

Medicamentos transportados por la BCRP

El 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 CRESEMBA de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de CRESEMBA 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)

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
<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 CRESEMBA 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 CRESEMBA y rifampicina está contraindicada.
Rifabutina	No estudiado.	La administración concomitante

(Inductor potente de la CYP3A4/5)	Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	de CRESEMBA y rifabutin 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA, 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 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 _{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 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 _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición 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)	Prednisolona (metabolito activo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibidor de la CYP3A4) Las concentraciones de	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.

	isavuconazol pueden disminuir. (Inducción de la CYP3A4/5)	
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 _{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 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 _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroximetabolito: AUC _{inf} : ↑ 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 _{inf} : ↑ 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 _{inf} : ↓ 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 _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 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 _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16% 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 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 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 CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.
Efavirenz (Inductor moderado de la	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está

CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	<p>pueden disminuir.</p> <p>(Inducción de la CYP2B6)</p> <p>Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	<p>contraindicada.</p>
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	<p>La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.</p>
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	<p>Indinavir:b)</p> <p>AUC_{inf}: ↓ 36%</p> <p>C_{max}: ↓ 52%</p> <p>(Mecanismo desconocido)</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar.</p> <p>(Inhibición de la CYP3A4/5)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar.</p> <p>Indinavir: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia antivírica y, si fuera necesario, el aumento de la dosis.</p>
Saquinavir (Inhibidor potente de la CYP3A4)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de saquinavir pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar (inhibición de la CYP3A4).</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar.</p> <p>(Inhibición de la CYP3A4/5).</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar.</p> <p>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</p>
Otros inhibidores de la proteasa (p. ej. amprenavir, nelfinavir) (Inhibidores y sustratos potentes o moderados de la CYP3A4/5)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones del inhibidor de proteasa pueden disminuir (como se observó con lopinavir/ritonavir) o aumentar.</p> <p>(Inhibidor de la CYP3A4)</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar.</p> <p>(Inhibición de la CYP3A4/5).</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>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.</p>
Otro NNRTI (p. ej. delavirdina y nevirapina) (Inductores y sustratos de las CYP3A4/5 y 2B6)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de NNRTI pueden disminuir (inducción de la CYP2B6 mediante isavuconazol) o aumentar.</p> <p>(Inhibición de la CYP3A4/5)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>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.</p>
Antiácidos		

Esomeprazol (Sustrato y pH gástrico de la CYP2C19 ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 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 ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 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 _{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 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.
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 _{inf} : ↑ 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		
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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 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.	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. La colchicina tiene un estrecho

	(Inhibición de P-gp)	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 _{inf} : ↑ 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 _{inf} : ↓ 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.

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 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 del 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, 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 ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ 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 [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
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 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
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.

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 nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supraterapéuticas 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 hemodiálisis 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 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.

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 nidulans*: 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 (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 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 esterazas 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).

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio del isavuconazol tras la administración oral de CRESEMBA

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.

Tabla 4 Comparación farmacocinética de la dosis vía oral e intravenosa (Media)

	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 [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 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 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 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 (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 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 (2,1 veces la dosis clínica de mantenimiento recomendada, basada en comparaciones de mg/m²/día).

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

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 Período 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 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. Se debe agitar el vial hasta disolver completamente el polvo. La solución reconstituída 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 eliminarán 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/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 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>.

▼ 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.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRESEMBA, cápsulas duras de 100 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

Cuerpo de la cápsula de color naranja sueco (marrón rojizo) con la inscripción "100" marcada en tinta negra y tapa blanca con la inscripción "C" marcada en tinta negra. Longitud de las cápsulas: 24,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

CRESEMBA está indicado en adultos 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

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada son dos cápsulas (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 son dos cápsulas (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 perfusión intravenosa

CRESEMBA también está disponible en polvo para concentrado para solución para perfusión que contiene 200 mg de isavuconazol, que equivalen a 372 mg de sulfato de isavuconazonio.

Dada su alta biodisponibilidad oral (98%; ver sección 5.2), cuando clínicamente esté 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

CRESEMBA cápsulas puede tomarse con o sin comida.

CRESEMBA cápsulas se tragar entera. 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

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 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].

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

Transaminasas hepáticas elevadas

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

Insuficiencia hepática grave

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. 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 CRESEMBA 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 CYP CYP3A4/5 incluyendo los inmunosupresores

El 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 CRESEMBA. El uso concomitante de CRESEMBA 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

El isavuconazol es un inductor de la CYP2B6. La exposición sistémica a los medicamentos metabolizados por la CYP2B6 puede disminuir al administrarse junto con CRESEMBA. Por lo tanto, se recomienda precaución al administrar junto con sustratos de la CYP2B6, especialmente medicamentos con un estrecho índice terapéutico, como ciclofosfamida, con CRESEMBA. El uso del sustrato de la CYP2B6 efavirenz con CRESEMBA 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 CRESEMBA, puede ser necesario ajustar la dosis de los medicamentos que son sustratos de P-gp, especialmente los medicamentos con un estrecho índice 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 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 del isavuconazol

El 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 del isavuconazol. La administración conjunta de los medicamentos que son inductores de la CYP3A4 y/o la CYP3A5 puede disminuir las concentraciones en plasma del isavuconazol.

Medicamentos que inhiben la CYP3A4/5

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

Posibilidad de que CRESEMBA afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderados de la CYP3A4/5, la administración de CRESEMBA 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

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

Medicamentos transportados por el P-gp en el intestino

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

Medicamentos transportados por la BCRP

El 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 CRESEMBA de forma concomitante con los sustratos de la BCRP.

Medicamentos excretados por vía renal mediante proteínas de transporte

El isavuconazol es un inhibidor leve del transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2). La administración de CRESEMBA 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)

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
<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 CRESEMBA 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 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.
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 CRESEMBA 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 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 _{tau} : ↑ 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 _{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 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 _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibición 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)	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 (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 _{inf} : ↓ 35%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario

	<p>C_{max}: ↑ 1%</p> <p>40% de reducción en la semivida terminal</p> <p>R-metadona (isómero de opiáceo activo).</p> <p>AUC_{inf}: ↓ 10%</p> <p>C_{max}: ↑ 4%</p> <p>(Inducción de la CYP2B6)</p>	ajustar la dosis.
Antineoplásico		
Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina) (Sustratos de P-gp)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones del alcaloide de la vinca pueden aumentar.</p> <p>(Inhibición de P-gp)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Alcaloides de la vinca: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si fuera necesario, la reducción de la dosis.</p>
Ciclofosfamida (Sustrato de la CYP2B6)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de ciclofosfamida pueden disminuir.</p> <p>(Inducción de la CYP2B6)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Ciclofosfamida: supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la falta de eficacia y, si fuera necesario el aumento de la dosis.</p>
Metotrexato (Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)	<p>Metotrexato:</p> <p>AUC_{inf}: ↓ 3%</p> <p>C_{max}: ↓ 11%</p> <p>7-hidroximetabolito:</p> <p>AUC_{inf}: ↑ 29%</p> <p>C_{max}: ↑ 15%</p> <p>(Mecanismo desconocido)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán) (Sustratos de la BCRP)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán pueden aumentar.</p> <p>(Inhibición de la BCRP)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>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.</p>
Antieméticos		
Aprepitant (inductor leve de la CYP3A4/5)	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
Antidiabéticos		
Metformina (Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)	<p>Metformina:</p> <p>AUC_{inf}: ↑ 52%</p> <p>C_{max}: ↑ 23%</p> <p>(Inhibición del OCT2)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Metformina: reducción de la dosis si fuera necesario.</p>

Repaglinida (Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)	Repaglinida: AUC _{inf} : ↓ 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 _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarina AUC _{inf} : ↑ 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 _{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 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 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 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.	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.

	(Inducción de la CYP3A4/5)	
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 CRESEMBA; 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 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 antivírica 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 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 antivírica 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 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 CRESEMBA. 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 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	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% No se estudiaron otras estatinas. Las concentraciones de estatinas	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Basándose en los resultados con atorvastatina, no es necesario ajustar la dosis de estatina. Se

de la BCRP)	pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5 o la BCRP)	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 _{inf} : ↑ 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		
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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 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 _{inf} : ↑ 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 _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31%	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.

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 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 ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente (de $\geq 1/1,000$ 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 [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Hipersensibilidad [^]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	Hipomagnesemia, hipoglucemia, hipoalbuminemia, malnutrición [^] ,
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 hepatobiliares	
Frecuentes	Pruebas bioquímicas hepáticas elevadas^#
Poco frecuentes	Hepatomegalia
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	Malestar general, astenia

^ 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

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 nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

Los síntomas descritos con más frecuencia a dosis supraterapéuticas 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 hemodiálisis 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 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.

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 nidulans*: 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 (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 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).

Tabla 3 Parámetros farmacocinéticos en equilibrio del isavuconazol tras la administración oral de CRESEMBA

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.

Tabla 4 Comparación farmacocinética de la dosis vía oral e intravenosa (Media)

	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 [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 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 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 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 (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).

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

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

Cubierta de la cápsula

hipromelosa
agua
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

propilenglicol

hidróxido de potasio

óxido de hierro negro (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

30 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio), la bolsa del blíster que contiene la cápsula está conectada con una bolsa 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 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/1/15/1036/002

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>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) 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. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
United Kingdom

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 informes periódicos de seguridad 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 publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El 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 de 25 ml 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

EXP

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

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

Ver el prospecto

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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, cápsulas duras de 100 mg
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

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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, cápsulas duras de 100 mg

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 BLÍSTERS O TIRAS

Blíster para cápsulas duras de 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CRESEMBA, cápsulas duras de 100 mg
isavuconazol

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Basilea Medical Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte 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 utilizar 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 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 utilice Cresemba:

- si es alérgico al isavuconazol o a cualquiera 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 (400 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 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:

- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica (hipersensibilidad).

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

Cresemba no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años porque no hay información sobre el uso en este grupo de edad.

Uso de Cresemba con otros medicamentos

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 (400 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 después de recibir un trasplante, llamados ‘inmunosupresores’,
- 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 rodilla,
- Claritromicina, usado para infecciones bacterianas,
- saquinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delavirdina, nevirapina, lopinavir/ritonavir combinación utilizada para el HIV,
- 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. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice máquinas.

3. Cómo utilizar Cresemba

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

Dosis inicial para los dos primeros días (48 horas)

La dosis recomendada es de un vial tres veces al día (cada 8 horas).

Dosis habitual después de los primeros dos días

Esta comenzará de 12 a 24 horas después de su última dosis inicial. La dosis recomendada es de un vial una vez al día.

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 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:

- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica (hipersensibilidad).

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,
- alucinaciones (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,
- 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),
- 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,
- 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).

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

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
United Kingdom

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: 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

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)10 406 43 01

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: 85295042

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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: 010 325 2015

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este prospecto ha sido aprobado en**Otras fuentes de información**

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

--

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

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. 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 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).

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 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 debe lavar una línea intravenosa existente con una solución para inyección de cloruro de sodio a 9 mg/m (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.

Prospecto: información para el paciente

CRESEMBA, cápsulas duras de 100 mg Isavuconazol

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte 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 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 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 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 cualquiera 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 (400 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:

- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica (hipersensibilidad).

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

Cresemba no se debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años porque no hay información sobre el uso en este grupo de edad.

Uso de Cresemba con otros medicamentos

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 (400 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 después de recibir un trasplante, llamados ‘inmunosupresores’,
- 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 rodilla,
- Claritromicina, usado para infecciones bacterianas,
- saquinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delavirdina, nevirapina, lopinavir/ritonavir combinación utilizada para el HIV,
- 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. Si esto ocurre, no conduzca ni utilice máquinas.

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.

Dosis inicial para los dos primeros días (48 horas)

La dosis recomendada es de dos cápsulas tres veces al día (cada 8 horas).

Dosis habitual después de los primeros dos días

Esta comenzará de 12 a 24 horas después de su última dosis inicial. La dosis recomendada es de dos cápsulas una vez al día.

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:

- erupción cutánea, hinchazón de los labios, boca, lengua o garganta con dificultad para respirar, pueden ser signos de una reacción alérgica (hipersensibilidad).

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,
- alucinaciones (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,
- 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),
- 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,
- problemas cutáneos, puntos rojos o púrpura en la piel (petequias), inflamación cutánea, caída de pelo,
- dolor de espalda,
- sensación de debilidad, mucho cansancio, somnolencia, sensación de estar indispuesto (malestar).

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 del sistema nacional de notificación incluido en [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 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 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio, correspondiente a 100 mg de isavuconazol.
- Lo otros ingredientes son:
 - Contenido de la cápsula: citrato de magnesio (anhidra), celulosa microcristalina, talco, sílice coloidal anhidra, ácido esteárico.
 - Cubierta de la cápsula: hipromelosa, agua, 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, propilenglicol, hidróxido de potasio, óxido de hierro negro (E-172).

Aspecto de Cresemba y contenido del envase

Cresemba, cápsulas duras de 100 mg, son cápsulas con un cuerpo de color naranja sueco con la inscripción "100" marcada en tinta negra y tapa blanca con la inscripción "C" marcada en tinta negra.

Cresemba está disponible en cajas con 14 cápsulas. Cada caja contiene 2 blísters 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 Medical Ltd
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
United Kingdom

Responsable de la fabricación:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
United Kingdom

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

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

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf: 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Pfizer Italia 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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: 85295042

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: 010 325 2015

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Este prospecto ha sido aprobado en**Otras fuentes de información**

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