El isavuconazol (IVZ) es la fracción activa del profármaco: sulfato de isavuconazonio. Es un antifúngico triazólico de amplio espectro aprobado en 2015, con efecto fungicida mediante la inhibición de la síntesis de ergosterol. Es activo frente a: *Candida* spp. (incluyendo *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei)*, *Cryptococcus* spp., hongos dimórficos, *Aspergillus* spp. (incluyendo *A. fumigatus, A. flavus, A. niger y A. terreus*) y hongos mucorales; presenta menor actividad frente a *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.
Tiene una amplia distribución a órganos y tejidos, una buena biodisponibilidad oral, tiene menor variabilidad de concentraciones plasmáticas (CP) y es mejor tolerado que otros antifúngicos triazólicos. Se transporta mediante proteínas plasmáticas (>99%), presenta metabolismo hepático mediante el citocromo P450 y excreción mediante orina y heces.

USO CLÍNICO

- Tratamiento de la aspergilosis invasiva en adultos (**E:** *off-label*).
- Mucormicosis en pacientes para los que anfotericina B no es apropiada (**E:** *off-label*).

Para estos usos no está aprobado en niños menores de 18 años y solamente debe ser considerado en casos altamente seleccionados.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

En ficha técnica, la posología no está definida en la población pediátrica. Adultos:

- Dosis de carga: 200 mg de IVZ cada 8 horas durante 48 horas (6 administraciones).
- Dosis de mantenimiento: 200 mg de IVZ cada 24 horas, comenzando 12-24 horas después de la última dosis de carga.
- El cambio de la vía intravenosa a vía oral puede realizarse a las mismas dosis cuando se considere clínicamente adecuado.

En otras fuentes, pacientes de 1 a 17 años:

- Dosis de carga: 10 mg/kg de sulfato de isavuconazonio (máximo de 372 mg) cada 8 horas durante 48 horas (6 administraciones). Dosis equivalente: 5,38 mg/kg de isavuconazol cada 8 horas (máximo de 200 mg cada 8 horas).
- Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg de sulfato de isavuconazonio (máximo de 372 mg) cada 24 horas. Dosis equivalente: 5,38 mg/kg de isavuconazol cada 24 horas (máximo de 200 mg).

Insuficiencia renal o hepática:

No hay datos en población pediátrica, en caso de insuficiencia renal ni hepática. En pacientes adultos:

- Insuficiencia renal: no es necesario ajuste, incluyendo a los pacientes con nefropatía terminal.
- Insuficiencia hepática: no es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child- Pugh A y B). No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Monitorización:

No hay consenso sobre la necesidad de monitorización de sus concentraciones plasmáticas. Por el momento, se recomienda en pacientes con mala respuesta al tratamiento, aparición de efectos adversos, interacciones farmacológicas o tratamiento de microorganismos con concentración inhibitoria mínima elevada o infecciones del sistema nervioso central, con un objetivo terapéutico de concentraciones plasmáticas en valle de 2-3 mg/l a partir del quinto día de tratamiento.

Administración:

- **Vía intravenosa:** reconstituir cada vial con 5 ml de agua para inyectables y agitar hasta disolverlo completamente. Extraer del vial la dosis necesaria y añadir en una bolsa con 250 ml de suero fisiológico o suero glucosado al 5% (la concentración correspondiente a 0,8 mg/ml de isavuconazol). La perfusión se debe administrar a través de un equipo de perfusión con un filtro en línea con una membrana microporosa fabricada en polietersulfona y con un tamaño de poro de 0,2 µm a 1,2 µ Administrar durante 1 hora de infusión.
- **Vía oral:** puede tomarse con o sin comida. Las cápsulas se deben tragar enteras. No deben masticarse, machacarse, disolverse o abrirse.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.
- Pacientes con síndrome de QT corto familiar.
- Administración junto con ketoconazol.
- Administración junto con altas-dosis de ritonavir (>200 mg cada 12 horas).
- Administración junto con potentes inductores de la CYP3A4/5 como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada (fenobarbital), fenitoína o con inductores moderados de CYP3A4/5 como efavirenz, etravirina.

PRECAUCIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a otros antifúngicos azólicos y en pacientes que están tomando medicamentos que pueden disminuir el intervalo QT, como la rufinamida.
- Interrumpir la administración si se producen reacciones asociadas con la perfusión (náuseas, hipotensión, mareo, parestesia, cefalea, disnea). Se aconseja administrar por perfusión intravenosa lenta.
- Suspender en caso de reacciones cutáneas graves (síndrome de Steven-Johson).
- Monitorizar enzimas hepáticas.

EFECTOS SECUNDARIOS

No hay datos específicos en niños. Se describen solo los frecuentes (1-10%) , muy frecuentes (>10%) o de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

- Frecuentes: delirio, dolor de cabeza, somnolencia, hipocalcemia, disminución del apetito, tromboflebitis, pruebas hepáticas elevadas, fallo renal, dolor torácico, fatiga, erupción cutánea, prurito, vómitos, diarrea, disnea, insuficiencia respiratoria, reacción en el lugar de inyección.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El isavuconazol se considera inhibidor moderado de la CYP3A4/5, inhibidor leve de la glucoproteína P (gp-P), inhibidor leve de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) e inductor de la CYP2B6, entre otros, lo cual genera interacciones farmacológicas (ver también la sección "Contraindicaciones"):

- El uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4/5 (ketoconazol, lopinavir/ritonavir, claritromicina,) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de isavuconazol.
- El uso concomitante con inductores potentes de la CYP3A4/5 (rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, fenitoína, hierba de San Juan), y los inductores moderados de CYP3A4/5 (efavirenz, etravirina), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de isavuconazol.
- Evitar la a administración junto con inductores leves de la CYP3A4/5 (aprepitant, prednisona, pioglitazona) a menos que el posible beneficio supere el riesgo.
- El uso concomitante con sustratos de la CYP3A4 (tacrolimus, sirolimus, ciclosporina, midazolam) puede aumentar la exposición sistémica a estos medicamentos. Se recomienda una monitorización de sus concentraciones plasmáticas y ajustar la dosis durante la administración conjunta.
- El uso concomitante con sustratos de la CYP2B6 (ciclofosfamida), puede disminuir la exposición sistémica de estos sustratos. El uso con efavirenz está contraindicado.
- El uso concomitante con sustratos de gp-P (vincristina, vinblastina, digoxina, colchicina y dabigatrán etexilato) puede aumentar la exposición a estos medicamentos, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de estos medicamentos; con digoxina también se recomienda controlar las concentraciones séricas para ajustar dosis.
- El uso concomitante con sustratos de la mofetil micofenolato (UGT) puede causar un aumento leve de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Se recomienda monitorizar la toxicidad.

DATOS FARMACÉUTICOS

El vial de 200 mg equivale a 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio.

Excipientes:

- Vía intravenosa: manitol, ácido sulfúrico (para ajuste del pH).
- Cápsulas duras de 100 mg: equivalen a 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio.
- Vía oral: citrato de magnesio (anhidra), celulosa microcristalina, talco, sílice coloidal anhidra, ácido esteárico, hipromelosa, agua, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171), goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico, goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E-172).

Compatibilidad: suero fisiológico o suero glucosado al 5%. No se debe administrar por perfusión en la misma línea o cánula junto con otros productos intravenosos.

Conservación:

- Oral: conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. Se puede tomar con o

sin comida.
- Vial inyectable: conservar en nevera (2-8 °C). Dilución: es estable 24 h en nevera (2-8 °C) o 6 horas en temperatura ambiente.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- A Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. En: ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado el 19/12/2019]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03241550?cond=isavuconazole+pediatric&draw=1&rank=1
- A Study to Evaluate Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Participants. En: ClinicalTrials.gov [Internet] [consultado el 19/12/2019]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03816176?cond=isavuconazole+pediatric&draw=1&rank=2
- Arendrup MC, Jensen RH, Meletiadis J. In Vitro Activity of Isavuconazole and Comparators against Clinical Isolates of the Mucorales Order. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(12):7735-42.
- Arrieta A, Frangoul H, Steinbach W, *et al.* An open-label, phase I, multi-centre study to evaluate the pharmacokinetic, safety and tolerability profile of intravenous isavuconazonium sulfate in paediatric patients. ECCMID 29th Conf Amsterdam, Netherlands April 2019. 2019;[O0110](April):13-6.
- Barg AA, Malkiel S, Bartuv M, *et al*. Successful treatment of invasive mucormycosis with isavuconazole in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(10):e27281.
- Cornely OA, Mullane KM, Ostrosky-Zeichner L, *et al.* Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases. Mycoses. 2018;61(8):518-33.
- Cornu M, Bruno B, Loridant S, *et al.* Successful outcome of disseminated mucormycosis in a 3-year-old child suffering from acute leukaemia: the role of isavuconazole? A case report. BMC Pharmacol Toxicol. 2018;19(1):81.
- Cresemba (R). EPAR - Product information. European Medicines Agency [Internet]. 2018 [consultado el 15/11/2018]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cresemba-epar-product-information_en.pdf
- Cresemba (R). Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 27/07/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151036001/FT_1151036001.pdf
- De Leonardis F, Novielli C, Giannico B, *et al.* Isavuconazole Treatment of Cerebral and Pulmonary Aspergillosis in a Pediatric Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Pediatr Hematol Oncol. 2019;00(00):1.
- Desai A, Kovanda L, Lademacher C, *et al*. 1396. Predictions of Isavuconazonium Sulfate Dosage in Patients Aged 6 Months: < 18 Years by Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling.

Open Forum Infect Dis. 2018;5(suppl_1):S429-30.
- European Medicines Agency. EMA decision of 7 June 2017 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for isavuconazonium (sulfate), (Cresemba) (EMEA-001301-PIP02-12-M01) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament [Internet] [consultado el 23/12/2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0151/2017-ema-decision-7-june-2017-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf
- Guinea J, Peláez T, Recio S, *et al*. In vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, Candida, Aspergillus, Fusarium, and Scedosporium species. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(4):1396-400.
- Maertens J, Selleslag D, Heinz WJ, *et al.* Treatment outcomes in patients with proven/probable vs possible invasive mould disease in a phase III trial comparing isavuconazole vs voriconazole. Mycoses. 2018;61(11):868-76.
- Maertens JA, Raad II, Marr KA, *et al.* Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): A phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016;387(10020):760-9.
- Marty FM, Cornely OA, Mullane KM, *et al.* Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species. Mycoses]. 2018;61(7):485-97.
- Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, *et al*. Isavuconazole treatment for mucormycosis: A single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):828-37.
- McCarthy MW, Kalasauskas D, Petraitis V, *et al*. Fungal Infections of the Central Nervous System in Children. J Pediatric Infect Dis Soc . 2017;6(3):e123-33.
- Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. Clin Infect Dis. 2015;61(10):1558-65.
- Muggeo P, Calore E, Decembrino N, *et al*. Invasive mucormycosis in children with cancer: A retrospective study from the Infection Working Group of Italian Pediatric Hematology Oncology Association. Mycoses. 2019;62(2):165-70.
- Pomorska A, Malecka A, Jaworski R, *et al*. Isavuconazole in a Successful Combination Treatment of Disseminated Mucormycosis in a Child with Acute Lymphoblastic Leukaemia and Generalized Haemochromatosis: A Case Report and Review of the Literature. Mycopathologia. 2019 Feb;184(1):81-88.
- Russel L, Brüggemann R, Padoin C, *et al*. Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. Presented at: 6th European Conference on Infections in Leukaemia. Sophia Antipolis, France, 11–12 September 2015 [Internet]. Disponible en: http://portal.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015 ECIL6/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf
- Rybak JM, Marx KR, Nishimoto AT, *et al*. Isavuconazole: Pharmacology, Pharmacodynamics, and Current Clinical Experience with a New Triazole Antifungal Agent. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther. 2015;35(11):1037-51.
- Thompson GR, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, *et al.* Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. Clin Infect Dis. 2016;63(3):356-62.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018;24 Suppl 1:e1-38.

Fecha de actualización: septiembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).