



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8816-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 28 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000296-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000296-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N°150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DABIXA y nombre/s genérico/s DABIGATRAN ETEXILATO ,la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2018 17:15:15, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 06/07/2018 17:15:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 11/10/2017 09:47:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 11/10/2017 09:47:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 11/10/2017 09:47:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 11/10/2017 09:47:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 11/10/2017 09:47:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION03.PDF - 11/10/2017 09:47:15 .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000296-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.28 17:36:10 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DABIXA

DABIGATRÁN ETEXILATO 75 mg, 110 mg y 150 mg

**Cápsulas con microgránulos
Vía de administración oral**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

DABIXA 75

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán Etexilato 75 mg (como Dabigatrán Etexilato Mesilato 86.5 mg).

Excipientes: Acido tartárico 87.3 mg; Goma arábica 3.8 mg; Talco 21.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 17.3 mg. Cápsula: Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.540 mg; Gelatina c.s.p. 63.0 mg.

DABIXA 110

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán Etexilato 110 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 126.8 mg).

Excipientes: Acido tartárico 128 mg; Goma arábica 5.6 mg; Talco 31.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg. Cápsula: Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.190 mg; Colorante Azul brillante (C.I. 42090) 0.002 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.271 mg; Gelatina c.s.p. 76.0 mg

DABIXA 150

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán etexilato 150 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 173.0 mg).

Excipientes: Acido tartárico 174.5 mg; Goma arábica 7.6 mg; Talco 42.8 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg. Cápsula: Colorante Amarillo de Quinolina (D Y C N° 10) (C.I. 47005) 0.020 mg; Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.019 mg; Colorante Rojo Alfura FD&C N° 40 (C.I. 16035) 0.043 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.616 mg; Gelatina c.s.p. 98.0 mg

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO INDICACION MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA

- **Lea atentamente las instrucciones de esta hoja de información antes de comenzar a usar este medicamento y cada vez que usted renueve su receta porque contiene información importante para usted. Puede haber nueva información.**

- Si usted tiene dudas, pregúntele a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento ha sido prescrito para usted para su problema médico actual. No se lo entregue ni lo recomiende a otras personas porque puede ser peligroso para ellos aún cuando tengan síntomas iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos que manifiesta es serio o si observa cualquier efecto que no esté listado en este prospecto, por favor, comuníquese a su médico o farmacéutico.
- No repita el tratamiento sin indicación de su médico.
- Esta información no reemplaza la conversación con su médico sobre su condición médica o su tratamiento.
- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Guarde este folleto porque puede necesitar leerlo nuevamente.
- Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.
- Sepa qué medicamentos está tomando. Tenga una lista de ellos para mostrarle a su médico y farmacéutico cuando usted necesite un medicamento nuevo o cuando es admitido a un hospital. También es una información importante en casos de emergencia.
- Si usted está embarazada o amamantando, consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

¿QUÉ ES DABIXA?

Es un medicamento anticoagulante, o sea que ayuda a prevenir la formación de coágulos de sangre.

¿PARA QUÉ SE UTILIZA?

DABIXA se utiliza para tratar o prevenir la formación de trombos (coágulos) en las venas de las piernas o de los pulmones. También se utiliza para prevenir la formación de coágulos en los pacientes con fibrilación auricular (arritmia cardíaca) y reducir el riesgo de accidente cerebrovascular.

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- Lea estas instrucciones antes de empezar a tomar este medicamento.
- No tome DABIXA si:
 - si es alérgico a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
 - si su función renal está muy reducida.
 - si actualmente padece hemorragias.
 - si tiene alguna enfermedad en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves.
 - si es propenso a sangrar. Esta tendencia puede ser de nacimiento, de causa desconocida o provocada por otros medicamentos.
 - si la función de su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad del hígado que pueda ser mortal.
 - si está tomando ketoconazol oral o itraconazol, medicamentos utilizados en el tratamiento de las infecciones por hongos.
 - si está tomando ciclosporina, un medicamento utilizado para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante.

- si está tomando dronedarona, un medicamento utilizado para prevenir que su problema de latido cardíaco irregular se repita.
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos en la sangre (p. ej. warfarina, rivaroxabán, apixabán o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras tenga un catéter venoso o arterial y se le administre heparina a través de este catéter para mantenerlo abierto.
- si se le ha implantado una válvula cardíaca artificial.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Dabixa.

Durante el tratamiento con Dabixa también puede necesitar consultar a su médico si experimenta algún síntoma o si se tiene que someter a cirugía.

Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si padece una enfermedad del hígado asociada a cambios en los análisis de sangre, el uso de Dabixa no se recomienda.
- Si presenta un riesgo aumentado de hemorragia, lo cual puede suceder en las siguientes situaciones:
 - si recientemente ha padecido hemorragias.
 - si se ha sometido a una extracción quirúrgica de tejido (biopsia) en el último mes.
 - si ha sufrido una lesión grave (p.ej. una fractura ósea, una lesión en la cabeza o cualquier lesión que haya requerido tratamiento quirúrgico).
 - si padece una inflamación del esófago o del estómago.
 - si tiene problemas de reflujo del jugo gástrico en el esófago.
 - si está recibiendo medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia como por ejemplo aspirina (ácido acetilsalicílico), clopidogrel o ticagrelor.
 - si está utilizando medicamentos antiinflamatorios como por ejemplo diclofenaco, ibuprofeno o piroxicam.
 - si padece una infección en el corazón (endocarditis bacteriana).
 - si sabe que tiene el funcionamiento de los riñones deteriorado o si sufre deshidratación (los síntomas incluyen sensación de sed y eliminación de pequeñas cantidades de orina de color oscuro (concentrada)).
 - si es mayor de 75 años.
 - si pesa 50 kg o menos.
 - si ha sufrido un ataque al corazón o si le han diagnosticado enfermedades que aumentan el riesgo de desarrollar un ataque al corazón.
 - si se somete a una cirugía programada. Dabixa debe interrumpirse temporalmente debido a un mayor riesgo de hemorragia durante y poco después de una intervención quirúrgica. Si es posible, Dabixa se debe interrumpir al menos 24 horas antes de la intervención. En pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, su médico puede decidir suspender el tratamiento antes.
 - si se somete a una cirugía no programada. Si es posible, se debe retrasar la cirugía hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, puede haber un mayor riesgo de hemorragia. Su médico valorará este riesgo frente a la urgencia de la cirugía.
- si tiene un tubo (catéter) insertado en su espalda:

Es posible que le inserten un tubo en su espalda, p. ej. para la administración de anestesia o para aliviar el dolor durante o después de una intervención. Si se le

administra Dabixa después de la extracción de un catéter, su médico le examinará de manera regular.

- si se cae o lesiona durante el tratamiento, especialmente si se golpea la cabeza, solicite asistencia médica urgente. Puede necesitar que un médico le examine, ya que puede tener un mayor riesgo de sangrado.

Niños y adolescentes

Dabixa no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

USO DE OTROS MEDICAMENTOS

No olvide mencionarle a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos incluyendo medicamentos adquiridos sin receta médica, especialmente otros medicamentos utilizados para prevenir o tratar coágulos. Esto es debido a que el dabigatrán puede afectar al mecanismo por el que actúan algunos medicamentos y algunos medicamentos pueden tener efecto sobre el dabigatrán.

Informe a su médico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

Medicamentos para reducir la coagulación de la sangre (p. ej. warfarina, fenprocumón, heparina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, rivaroxabán)

- Medicamentos antiinflamatorios y calmantes del dolor (p. ej. aspirina)
- Hierba de San Juan, una planta medicinal para la depresión
- Medicamentos antidepresivos llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina
- Rifampicina o claritromicina, dos antibióticos
- Medicamentos utilizados en el tratamiento del latido anormal del corazón (p. ej. amiodarona, dronedarona, quinidina, verapamilo)

Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo, se le deberá indicar la dosis reducida de Dabixa de 150 mg una vez al día tomados en 2 cápsulas de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar. Dabixa y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis reducida de Dabixa de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

- Medicamentos para el tratamiento de infecciones por hongos (p. ej. ketoconazol, itraconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel.
- Medicamentos para la prevención del rechazo de órganos después de un trasplante (p. ej. tacrolimus, ciclosporina).
- Medicamentos antivirales para el SIDA (p.ej. ritonavir)
- Medicamentos para el tratamiento de la epilepsia (p.ej. carbamazepina, fenitoína)

Embarazo y lactancia

Se desconocen los efectos de Dabixa sobre el embarazo y el feto. No debe utilizar Dabixa si está embarazada a menos que su médico le indique que es seguro hacerlo. Si está en edad fértil debe evitar quedarse embarazada durante el tratamiento con Dabixa.

No se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento con Dabixa.

Conducción y uso de máquinas

Dabixa no tiene efectos conocidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Dabixa a contiene amarillo anaranjado (E110)

Este medicamento contiene un colorante llamado amarillo anaranjado (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

CÓMO TOMAR ESTE MEDICAMENTO:

- Tome este medicamento exactamente como se lo indicó su médico. No lo tome en cantidades mayores, con una mayor frecuencia o por un tiempo más prolongado que el recomendado por su médico. Siga todas las instrucciones que le indicaron.
- Puede tomar este medicamento con comida o con el estómago vacío, con ayuda de un vaso de agua.
- Su médico le dirá cuántas cápsulas debe tomar y durante cuánto tiempo.
- No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique, dado que suspender sin consejo médico puede aumentar el riesgo de accidentes cerebrovasculares.

Las dosis habituales recomendadas son:

220 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Si su función renal está disminuida más de la mitad o si tiene 75 años de edad o más, la dosis recomendada es de 150 mg al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen amiodarona, quinidina o verapamilo la dosis recomendada es de 150 mg una vez al día (administrados en forma de 2 cápsulas de 75 mg).

Si está usando medicamentos que contienen verapamilo y su función renal está disminuida más de la mitad, se le deberá indicar una dosis de Dabixa reducida de 75 mg debido a que su riesgo de sangrado puede aumentar.

Adultos

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor La dosis recomendada es de 220 mg 1 vez por día, (administrados en forma de 2 cápsulas de 110 mg).

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) luego de cirugía de reemplazo de rodilla:

El tratamiento con dabigatrán debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 a 4 horas de completada la cirugía con una sola cápsula (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas (220 mg) una vez al día durante 10 días en total. Si la hemostasia (coagulación) no es adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 220 mg 1 vez por día.

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) luego de cirugía de reemplazo de cadera:

El tratamiento con dabigatrán debe iniciarse por vía oral dentro de las 1 a 4 horas de completada la cirugía con una cápsula única (110 mg) y posteriormente continuarse con 2 cápsulas (220 mg) 1 vez por día durante un total de 28 - 35 días. En caso de que la hemostasia no sea adecuada, el inicio del tratamiento debe postergarse. Si el tratamiento no se comienza en el día de la cirugía, el mismo debe iniciarse con 220 mg 1 vez por día.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular: La dosis diaria recomendada de dabigatrán es de 300 mg por día vía oral, administrando una cápsula de 150 mg 2 veces al día. El tratamiento debe continuarse según criterio médico.

Dabixa puede tomarse con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua, para asegurar la liberación en el estómago. No rompa, mastique, ni abra la cápsula para

tomar sólo su contenido ya que ello puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Cambio del tratamiento anticoagulante

- Cambio del tratamiento con Dabixa a un tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección:

No inicie un tratamiento con medicamentos anticoagulantes inyectables (por ejemplo, heparina) hasta 24 horas después de la última dosis de Dabixa.

- Cambio del tratamiento anticoagulante administrado mediante inyección al tratamiento con Dabixa:

Empiece a tomar Dabixa 0-2 horas antes del momento en que debería administrarse la siguiente inyección.

Si toma más Dabixa del que debe

Si toma más Dabixa de lo recomendado, podría presentar un mayor riesgo de hemorragia.

Su médico puede realizar un análisis de sangre para evaluar el riesgo de hemorragia.

Informe a su médico inmediatamente si toma una cantidad superior a la dosis prescrita de Dabixa. Si se presenta una hemorragia, puede ser necesario un tratamiento quirúrgico o una transfusión de sangre.

Si olvidó tomar Dabixa

Tome las restantes dosis diarias de Dabixa a la misma hora del siguiente día.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Dabixa

Tome Dabixa exactamente como le ha sido prescrito. No interrumpa su tratamiento con Dabixa sin consultar primero a su médico. Interrumpir el tratamiento con Dabixa puede aumentar el riesgo de desarrollar un coágulo de sangre en pacientes tratados tras cirugía de reemplazo de cadera o de rodilla.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Poblaciones especiales: Ajuste de dosis

Insuficiencia hepática: Si usted presenta insuficiencia hepática moderada y severa.

No se recomienda el uso de dabigatrán, excepto que su médico lo considere adecuado.

Insuficiencia renal:

No se recomienda el uso de DABIXA en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

En pacientes con insuficiencia renal moderada, el tratamiento con dabigatrán debe iniciarse entre 1- 4 horas de completada la cirugía con una dosis inicial de 75 mg, administrada en una sola cápsula (el día de la cirugía). Luego continuar con 150 mg de Dabigatrán 1 vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la función renal debe ser evaluada por lo menos 1 vez al año.

No es necesario ajustar la dosis; los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria oral de 300 mg administrando 1 cápsula de 150 mg, 2 veces al día.

Pacientes de edad avanzada:

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes mayores de 75 años, dabigatrán debe ser administrado con precaución y debe considerarse una dosis diaria de 150 mg, administrada como 2 cápsulas de 75 mg 1 vez al día, *Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:*

Los pacientes de 80 años o más, deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como 1 cápsula de 110 mg 2 veces al día.

QUE EFECTOS SECUNDARIOS PODRIA PROVOCAR ESTE MEDICAMENTO

Al igual que todos los medicamentos, DABIXA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si nota cualquiera de los siguientes efectos colaterales graves, acuda inmediatamente a su médico o al servicio de urgencias del hospital más cercano:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre (la sustancia presente en los glóbulos rojos de la sangre)
- Anomalías en las pruebas de función hepática.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- El sangrado puede ser por la nariz, del estómago o de los intestinos, del pene/vagina o del tracto urinario (incluyendo sangre en la orina que tiñe la orina de rosa o rojo), de hemorroides, en el recto, bajo la piel, de una articulación, de o tras una lesión o después de una operación
- Formación de hematomas o de cardenales tras una operación
- Detección de sangre en heces en una prueba de laboratorio
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre
- Disminución de la proporción de glóbulos rojos en la sangre
- Reacción alérgica
- Vómitos
- Deposiciones frecuentes o movimientos intestinales líquidos
- Sentir ganas de vomitar
- Supuración de pequeñas cantidades de líquido de una incisión hecha para un procedimiento quirúrgico
- Supuración de heridas (secreción de líquido de una herida quirúrgica)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Sangrado
- El sangrado puede ser en el cerebro, en el lugar de una incisión quirúrgica, en el lugar de entrada de una inyección o en el lugar de entrada de un catéter en una vena
- Supuración sanguinolenta del lugar de entrada de un catéter en una vena
- Tos con sangre o esputo con manchas de sangre
- Disminución del número de plaquetas en sangre
- Disminución del número de glóbulos rojos en la sangre después de una operación
- Reacción alérgica grave que provoca dificultad para respirar o mareo
- Reacción alérgica grave que provoca hinchazón de la cara o la garganta
- Sarpullido de la piel con bultos rojos oscuros, prominentes y con picor, causados por una reacción alérgica

- Cambio repentino de la piel que afecta al color y al aspecto físico
- Picor
- Úlcera en el estómago o el intestino (incluyendo úlcera en el esófago)
- Inflamación del esófago y el estómago
- Reflujo del jugo gástrico al esófago
- Dolor en el ombligo o dolor del estómago
- Indigestión
- Dificultad para tragar
- Fluido saliendo de una herida
- Fluido saliendo de una herida tras una operación

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Dificultad para respirar o respiración sibilante

QUE HACER SI TOMO UNA SOBREDOSIS

La sobredosis después de la administración de dabigatrán puede causar complicaciones hemorrágicas. Busque atención médica inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

QUE HACER SI ME SALTEO UNA DOSIS

Si pasaron menos de 6 horas del horario habitual de su dosis, tome la dosis tan pronto se acuerde. Sáltese la dosis si el tiempo transcurrido es mayor y tome la siguiente dosis en su horario habitual.

- No tome dos (2) dosis al mismo tiempo para compensar la dosis olvidada.

COMO ALMACENAR O DESECHAR ESTE MEDICAMENTO

Mantenga este producto en su envase original (blister), perfectamente cerrado y fuera del alcance y la vista de los niños. Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

Deseche todos los medicamentos vencidos o que ya no necesite.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica en el envase.

CONTENIDO DEL ENVASE

DABIXA 75, 110 y 150: Envase con 10, 30, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso exclusivo de hospitales.

- Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires- República Argentina.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San Fernando, Prov. de Buenos Aires.

Acondicionamiento: Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26, CABA. República Argentina. / Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84, CABA, República Argentina

Fecha de última revisión: /.../.....

Laboratorios Dominguez S.A.



RISMONDO Sandra Carina



Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

DABIXA

DABIGATRÁN ETEXILATO 75 mg, 110 mg y 150 mg

**Cápsulas con Microgránulos
Vía de administración oral**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

DABIXA 75

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán Etexilato 75 mg (como Dabigatrán Etexilato Mesilato 86.5 mg).

Excipientes: Acido tartárico 87.3 mg; Goma arábica 3.8 mg; Talco 21.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 17.3 mg. Cápsula: Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.540 mg; Gelatina c.s.p. 63.0 mg.

DABIXA 110

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán Etexilato 110 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 126.8 mg).

Excipientes: Acido tartárico 128 mg; Goma arábica 5.6 mg; Talco 31.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg. Cápsula: Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.190 mg; Colorante Azul brillante (C.I. 42090) 0.002 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.271 mg; Gelatina c.s.p. 76.0 mg

DABIXA 150

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatrán etexilato 150 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 173.0 mg).

Excipientes: Acido tartárico 174.5 mg; Goma arábica 7.6 mg; Talco 42.8 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg. Cápsula: Colorante Amarillo de Quinolina (D Y C N° 10) (C.I. 47005) 0.020 mg; Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.019 mg; Colorante Rojo Allura FD&C N° 40 (C.I. 16035) 0.043 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.616 mg; Gelatina c.s.p. 98.0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anticoagulante.

Código ATC: B01A E07.

INDICACIONES

- Prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar
- Fibrilación auricular: reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica.

ACCION FARMACOLOGICA

Dabigatrán etexilato es un inhibidor directo de trombina.

Dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no tiene actividad farmacológica. Luego de la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se convierte en dabigatrán por medio de la hidrólisis catalizada por esterasas en el plasma y el hígado, siendo ésta la forma activa. Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo reversible.

Dado que la trombina (proteasa de la serina) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos.

Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Los estudios en animales "in vivo" y "ex vivo" demostraron la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante de dabigatrán etexilato luego de la administración oral en varios modelos animales de trombosis.

Existe una estrecha correlación entre la concentración plasmática de dabigatrán y el grado de efecto anticoagulante. Dabigatrán prolonga el tiempo parcial de la tromboplastina activada (TPTa), el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) y el tiempo de trombina (TT).

FARMACOCINETICA

Absorción: Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se absorbe rápidamente y se transforma rápida y completamente en dabigatrán, por la hidrólisis mediada por esterasas que es la forma activa en plasma. La biodisponibilidad absoluta de dabigatrán tras la administración oral fue del 6.5%, aproximadamente.

Tras la administración oral de dabigatrán en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la C_{max} entre las 0.5 y 2.0 horas posteriores a la administración.

La biodisponibilidad absoluta del dabigatrán luego de la administración oral de etexilato de dabigatrán como cápsulas recubiertas con hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), fue de aproximadamente 6.5%.

La biodisponibilidad oral puede incrementarse por un factor de 1.8 (+ 75%) en comparación con la formulación de la cápsula de referencia al tomar los pellets sin la cubierta de la cápsula de HPMC. Por tal motivo la integridad de las cápsulas debe preservarse para evitar el aumento no intencionado de la biodisponibilidad de dabigatrán etexilato.

T_{máx}: Un estudio que evaluó la absorción postoperatoria de dabigatrán etexilato, llevado a cabo 1-3 horas después de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta comparada con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática / tiempo sin concentraciones plasmáticas máximas altas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración o a las 7 o 9 horas luego de la cirugía (Estudio BISTRO), con muy amplia variabilidad interindividual. Los factores como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos producirán en algunos pacientes un retraso en la absorción independiente de la formulación oral del fármaco. Aunque este estudio no predice si la disminución en la absorción persiste con las dosis subsiguientes, se demostró en un estudio posterior que la absorción lenta y retrasada está presente habitualmente sólo en el día de la cirugía. En los días subsiguientes la absorción de dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan 2 horas después de la administración del fármaco.

Los alimentos no afectan la cantidad total absorbida de dabigatrán etexilato, pero incrementan en 2 hs el tiempo requerido para alcanzar la C_{max}

Metabolismo - Biotransformación: El metabolismo y la excreción del dabigatrán se estudiaron luego de una dosis intravenosa única de dabigatrán radiomarcado en sujetos varones sanos. Luego de la administración oral el dabigatrán etexilato se convierte rápida y completamente en dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La metabolización del profármaco de dabigatrán etexilato por medio de la hidrólisis catalizada por esterasas al principio

activo dabigatrán, es la reacción metabólica predominante. El dabigatrán es conjugado formando acil-glucuronidos farmacológicamente activos y que se eliminan primariamente por orina, a una tasa de aproximadamente 100 mL/min correspondiendo al índice de filtrado glomerular.

Vida media: Luego de la administración oral de dabigatrán etexilato en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma se caracteriza por un rápido incremento de las concentraciones plasmáticas con un pico de concentración (Cmax) alcanzado dentro de las 0.5 y 2.0 horas post-administración. La Cmax y el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática / tiempo, fueron proporcionales a las dosis. Luego de la Cmax, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una declinación bi-exponencial con una vida media terminal de aproximadamente 11 hs en sujetos sanos añosos. Después de dosis múltiples se observó una vida media final de aproximadamente 12 – 14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Sin embargo, la vida media se prolonga si la función renal se deteriora (ver poblaciones especiales) La media geométrica de la concentración máxima de dabigatrán en plasma en estado estacionario (después del día 3), determinada cerca de las 2 horas posteriores a la administración de 220 mg de dabigatrán etexilato, fue 70.8 ng/mL con un rango de 35.2 - 162 ng/mL (rango entre los percentilos 25 y 75), La media geométrica de la concentración mínima de dabigatrán al final del intervalo de dosificación (esto es 24 horas después de la administración de una dosis de 220 mg de dabigatrán), fue de media 22.0 ng/mL, con un rango de 13.0 – 35.7 ng/mL (rango entre los percentiles 25 y 75).

Eliminación: Luego de una dosis intravenosa, la radioactividad derivada de dabigatrán se eliminó primariamente en la orina (85%) y de forma inalterada. La excreción fecal representó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total varió entre 88 y 94% de la dosis administrada a las 168 horas post-dosis.

Su semivida de eliminación es de 14-17 hs.

El dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 mL/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Unión a proteínas: Se observó una baja unión a proteínas plasmáticas (34 % – 35%).

Volumen de distribución: El volumen de distribución de dabigatrán es de 60 – 70 litros.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal el área bajo la curva es aproximadamente 2.7 veces mayor que en sujetos sin insuficiencia renal.

En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr 10- 30 mL/min), la exposición (ABC) a dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal.

Semivida de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal.

Tasa de filtrado glomerular (ClCr)	Media geométrica (CV geométrico %; rango) semivida
(mL/min)	h
> 80	13.4 (25.37%; 11.0 – 21.6)
> 50 ≤ 80	15.3 (42.7 %; 11.7 – 34.1)
> 30 ≤ 50	18.4 (18.5%; 13.3 – 23.0)
≤ 30	27.2 (15.3 %; 21.6 – 35.0)



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Se investigó el clearance de dabigatrán mediante hemodiálisis en 7 pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con un flujo de dializado de 700 mL/min, con una duración de 4 horas y un flujo sanguíneo de 200 mL/min o 350 – 390 mL/min. Esto resultó en una eliminación del 50% a 60% de las concentraciones de dabigatrán, respectivamente. La cantidad de fármaco eliminado mediante diálisis es proporcional al flujo sanguíneo, hasta un flujo sanguíneo de 300 mL/min. La actividad anticoagulante de dabigatrán disminuyó con concentraciones plasmáticas decrecientes y la relación FC/FD no se vio afectada por el procedimiento.

Uso concomitante de dabigatrán con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica). Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de dabigatrán, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante. En esta situación, dabigatrán y estos medicamentos se deben tomar a la vez. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de dabigatrán a 75 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada: Los estudios farmacocinéticos específicos de fase I efectuados en pacientes de edad avanzada mostraron un incremento del 40% al 60% del ABC y de más del 25% de la C_{max}, en comparación con sujetos jóvenes. Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

Puesto que la insuficiencia renal puede ser frecuente en pacientes de edad avanzada (> 75 años), antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe evaluar la función renal calculando el ACr, con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes, etc.)

Insuficiencia hepática: No se apreció ningún cambio en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles.

Peso corporal: Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron un 29% inferiores en pacientes con un peso corporal mayor de 100 Kg en comparación con 50 - 100 Kg. La mayoría (80.8 %) de los sujetos estuvo en la categoría entre 50 Kg y 100 Kg, sin haberse detectado ninguna diferencia clara. Los datos clínicos disponibles en pacientes con menos de 50 Kg son limitados.

Sexo: La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria de TEV fue de aproximadamente un 40% a 50% mayor en pacientes mujeres. No se recomienda ningún ajuste de la dosis.

Origen étnico: En lo referente a la farmacocinética y la farmacodinámica de dabigatrán, no se observaron diferencias interétnicas clínicamente significativas entre pacientes caucásicos, afroamericanos, hispanos, japoneses o chinos.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Prevención Primaria del Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica (pTEVp cirugía ortopédica)

Pacientes tras una artroplastia de rodilla programada.

La dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Pacientes tras una artroplastia de cadera programada

La dosis recomendada de dabigatrán es de 220 mg una vez al día, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 110 mg y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 28-35 días en total.

Para los siguientes grupos, la dosis diaria recomendada de dabigatrán es de 150 mg administrados una vez al día en 2 cápsulas de 75 mg.

El tratamiento se debe iniciar por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula de 75 mg, y se debe continuar posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en total (artroplastia de rodilla) o 28-35 días en total (artroplastia de cadera):

- Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, ACr 30-50 ml/min) [ver Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)]
- Pacientes que reciben verapamilo, amiodarona o quinidina de forma concomitante [ver Uso concomitante de dabigatrán con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)]
- Pacientes de 75 años o mayores [ver Pacientes de edad avanzada (pTEVp cirugía ortopédica)]

En ambos casos, si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si el tratamiento no se inicia el mismo día de la intervención quirúrgica, debe empezarse con 2 cápsulas una vez al día.

Evaluación de la función renal (pTEVp cirugía ortopédica):

En todos los pacientes:

- Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán se debe evaluar la función renal calculando el aclaramiento de creatinina (ACr), con el fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr < 30 ml/min). dabigatrán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave
- También se debe evaluar la función renal cuando durante el tratamiento se sospeche de una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

El método utilizado para estimar la función renal (ACr en ml/min) durante el desarrollo clínico de dabigatrán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$1,23 \times (140 - \text{edad}[\text{años}]) \times \text{peso} [\text{kg}] \times 0,85 \text{ si es mujer} / \text{creatinina sérica} [\mu\text{mol/l}]$$

- Para la creatinina en mg/dl:

$$(140 - \text{edad} [\text{años}]) \times \text{peso} [\text{kg}] \times 0,85 \text{ si es mujer} / 72 \times \text{creatinina sérica} [\text{mg/dl}]$$

Este método es el que se recomienda cuando se evalúe el ACr de los pacientes antes y durante el tratamiento con dabigatrán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal (pTEVp cirugía ortopédica)

El tratamiento con dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min) está contraindicado.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50 ml/min), la experiencia clínica es limitada.

Estos pacientes deben tratarse con precaución. La dosis recomendada es de 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Uso concomitante de dabigatrán con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica).

Debe reducirse la dosis a 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg de dabigatrán, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante. En esta situación, dabigatrán y estos medicamentos se deben tomar a la vez

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de dabigatrán a 75 mg diarios.

Pacientes de edad avanzada:

Los estudios farmacocinéticos en ancianos demuestran un aumento en la exposición al fármaco en pacientes con disminución de la función renal relacionada con la edad. (Ver también dosis y administración en insuficiencia renal).

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

En los pacientes mayores de 75 años, dabigatrán debe ser administrado con precaución y debe considerarse una dosis diaria de 150 mg, administrada como 2 cápsulas de 75 mg 1 vez al día, debido a que, con frecuencia, el aumento en la edad se relaciona con deterioro de la función renal. Se deben de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, ACr<30ml/min).

Durante el tratamiento, también se debe evaluar la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, con determinadas medicaciones concomitantes, etc.).

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes de 80 años o más, deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg administrada por vía oral como 1 cápsula de 110 mg 2 veces al día.

Insuficiencia hepática (pTEVp cirugía ortopédica)

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de dabigatrán en esta población. Este medicamento está contraindicado en caso de insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia.

Peso corporal:

En pacientes con peso corporal <50kg o >110kg la experiencia clínica con la posología recomendada es muy limitada. Con base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles el ajuste de dosis no es necesario, pero se recomienda una estrecha monitorización clínica

Sexo (pTEVp cirugía ortopédica):

En base a los datos clínicos y farmacocinéticos disponibles, el ajuste de dosis no es necesario.

Cambio del tratamiento con dabigatrán a anticoagulantes parenterales:

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con un anticoagulante parenteral a dabigatrán:

Dabigatrán debe administrarse de 0 a 2 horas antes de que corresponda la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo, o al momento de la interrupción en caso de tratamiento continuo (por ejemplo, Heparina no fraccionada intravenosa).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a dabigatrán:

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Debe suspenderse la administración del antagonista de la vitamina K. Debe administrarse dabigatrán tan pronto como el RIN sea menor de 2.0.

Cambio del tratamiento con dabigatrán a un tratamiento con antagonistas de la vitamina K:

El momento de inicio de los antagonistas de la vitamina K (AVK) debe ajustarse sobre la base

Población pediátrica (pTEVp cirugía ortopédica)

El uso de dabigatrán en la población pediátrica para la indicación de prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla no es relevante.

Forma de administración (pTEVp cirugía ortopédica)

Dabigatrán puede tomarse con o sin alimentos. Las cápsulas de dabigatrán deben tragarse enteras con un vaso de agua, para facilitar la liberación en el estómago. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar

Cardioversión:

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Los pacientes pueden continuar con dabigatrán al momento de la cardioversión.

Dosis perdida:

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

Continuar con su dosis diaria restante de dabigatrán a la misma hora del día siguiente. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

Una dosis perdida de dabigatrán puede tomarse hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la próxima dosis programada, debe omitirse la dosis perdida. No tome doble dosis para compensar la dosis individual perdida. Para la eficacia y seguridad óptima, es importante tomar la dosis regularmente 2 veces al día, a intervalos de aproximadamente 12 horas.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Uso concomitante de dabigatrán con inhibidores fuertes de glicoproteína P:

Los inhibidores de la gp-P como el verapamilo, quinidina y amiodarona podrían incrementar la exposición sistémica al dabigatrán.

Uso concomitante de Dabigatrán con inhibidores de leves a moderados de la glicoproteína-P (gp-P), esto es amiodarona, quinidina o verapamilo (pTEVp cirugía ortopédica)

Debe reducirse la dosis a 150mg una vez al día, tomados en 2cápsulas de 75mg de dabigatrán, en aquellos pacientes que reciban dabigatrán etexilato y amiodarona, quinidina o verapamilo de forma concomitante. En esta situación, dabigatrán y estos medicamentos se deben tomar a la vez.

En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de dabigatrán a 75mg diarios

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

No es necesario el ajuste de las dosis en pacientes que reciben en forma concomitante amiodarona, quinidina o verapamilo. Los mismos deben tratarse con una dosis diaria oral de 300 mg administrando 1 cápsula de 150 mg, 2 veces al día.

Para minimizar el riesgo potencial de interacción, dabigatrán debe ser administrado al menos 2 horas antes que el verapamilo. Se recomienda estrecha vigilancia clínica.

Pacientes con riesgo de sangrado:

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los siguientes factores puede incrementar el riesgo de sangrado: 75 años o más de edad, insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 mL/min), tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la glicoproteína P, antiplaquetarios o sangrado gastrointestinal previo. En el caso de los pacientes que tengan uno o varios de estos factores de riesgo, puede considerarse una dosis diaria reducida de 220 mg administrada como 1 cápsula de 110 mg dos veces al día, lo cual quedará sujeto al criterio del médico.

Los pacientes con un mayor riesgo potencial de sangrado deben ser observados clínicamente en forma estricta buscando signos de sangrado o anemia. Pruebas de coagulación como el TPTa pueden ayudar a identificar pacientes con un riesgo de sangrado incrementado causado por un aumento en la exposición a dabigatrán.

Como con cualquier anticoagulante, dabigatrán no está indicado en pacientes con un excesivo riesgo de sangrado.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a dabigatrán, a dabigatrán etexilato o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Insuficiencia renal severa (CICr < de 30 mL/min).
- Insuficiencia renal grave (ACr<30ml/min)
- Manifestaciones hemorrágicas, pacientes con diátesis hemorrágica o pacientes con alteración de la hemostasia. Hemorragia activa. Lesiones en órganos con riesgo de sangrado incluyendo ACV hemorrágico ocurrido dentro de los últimos 6 meses.
- Lesiones o enfermedades que se consideren un factor de riesgo significativo de sangrado mayor, incluyendo úlcera gastroduodenal activa o reciente, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de várices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, por ejemplo, heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.), excepto bajo las circunstancias de cambio de tratamiento a o desde dabigatrán etexilato (Ver Posología y Modo de administración) o cuando se administra HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (Ver interacciones).
- Pacientes con catéter espinal o epidural o durante la primera hora posterior al retiro de este.
- Se contraindica el uso de dabigatrán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.
- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y dronedarona.
- Prótesis valvulares cardíacas que requieran tratamiento anticoagulante.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Insuficiencia hepática

Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas >2LSN se excluyeron de los ensayos clínicos que investigaban la prevención del TEV tras una artroplastia de cadera o de rodilla programadas. No se dispone de experiencia en el tratamiento para esta subpoblación de pacientes y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Dabigatrán en esta población.

Riesgo de hemorragia:

Como con todos los anticoagulantes, dabigatrán debe utilizarse con precaución en condiciones con mayor riesgo de sangrado. El sangrado puede ocurrir en cualquier lugar durante el tratamiento con dabigatrán. Una caída inexplicable de la hemoglobina y/o el hematocrito o la presión sanguínea debe conducir a la búsqueda del sitio de sangrado. Los pacientes con alto riesgo de sangrado no deben recibir dabigatrán.

Factores que incrementan el riesgo de hemorragia identificados en los estudios clínicos:

Factores que aumentan concentraciones plasmáticas dabigatrán	<p><i>Principales:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 mL/min). • Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P. <p><i>Secundarios</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso corporal (Menos de 50 Kg)
--	---

Interacción farmacodinámica	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina (AAS) • AINEs • Clopidogrel • IRSS ó ISRSNs • Otros medicamentos que pueden deteriorar la hemostasia
Enfermedades / Procedimientos con riesgo especial de sangrado	<ul style="list-style-type: none"> • Desórdenes de la coagulación congénitos o adquiridos. • Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas. • Enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa. • Esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico. • Sangrado gastrointestinal reciente. • Biopsia reciente o trauma mayor. • Sangrado intracraneal reciente. • Cirugía cerebral, de médula espinal u oftálmica. • Endocarditis bacteriana.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Edad \geq 75 años

Cuando se aumenta significativamente el riesgo de sangrado, se requiere una evaluación riesgo/ beneficio cuidadosa. Dabigatrán únicamente se debe administrar si el beneficio supera los riesgos del sangrado.

El tratamiento con dabigatrán no requiere de un monitoreo anticoagulante. Sin embargo, la medición del grado de anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a la droga en presencia de factores de riesgo adicionales.

La prueba de RIN no es confiable en los pacientes tratados con dabigatrán, ya que se han reportado falsos positivos en sus valores. Por lo tanto, no deben realizarse pruebas de RIN.

Existen diversas pruebas, como ser el tiempo de trombina (TT), la prueba de tiempo de coagulación con ecarina (TCE) y la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa), que pueden utilizarse para detectar una actividad excesiva de dabigatrán. La actividad anticoagulante relacionada con el dabigatrán puede evaluarse mediante la prueba de TCE o la de TT. En el caso de que no estuvieran disponibles los métodos de TCE o TT, la prueba de TPTa, brindará una aproximación de la actividad anticoagulante de dabigatrán.

El TPTa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TPTa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TPTa deben interpretarse con precaución.

La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas.

Estas pruebas son relativamente insensibles a la actividad de dabigatrán y no son adecuadas por sí mismas para la medición de la actividad anticoagulante. Sin embargo, en pacientes con sangrado activo, el TPTa puede ayudar a determinar la existencia de un exceso de la actividad anticoagulante.

El TT exhibe una relación lineal con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y por su alta sensibilidad puede utilizarse para conocer si existe alguna concentración presente del mismo. Sin embargo, como los reactivos de laboratorio utilizados para su determinación no se encuentran estandarizados, la utilidad clínica del método aún no ha sido establecida.

El TCE presenta relación lineal con las concentraciones plasmáticas de la droga con adecuada sensibilidad y precisión, sin embargo, debido a la falta de estandarización del método, la utilidad clínica aún no ha sido establecida. El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina.

En general se puede suponer que estas mediciones de la actividad anticoagulante pueden



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

reflejar los niveles de dabigatrán y pueden proporcionar una ayuda para la evaluación del riesgo de hemorragia: esto es, se considera que superar el percentil 90 de los niveles de en el valle o una prueba de coagulación, como por ejemplo el TPTa, determinada en el valle está asociado a un mayor riesgo de hemorragia.

En los pacientes con fibrilación auricular del estudio RE-LY, tratados con 150 mg dos veces al día, los valores de la prueba TPTa, obtenidos en el valle de la concentración de dabigatrán, entre 2.0 y 3.0 veces más altos que el rango normal, estuvieron asociados con un riesgo incrementado de sangrado.

Los estudios farmacocinéticos demostraron un aumento de la exposición a la droga en los pacientes con la función renal reducida, incluyendo aquellos con deterioro de la función renal relacionado con la edad. Dabigatrán está contraindicado en casos de disfunción renal severa (ClCr < 30 mL/min).

Los pacientes que desarrollan disfunción renal aguda deben discontinuar el tratamiento con dabigatrán.

Los factores como la disminución de la función renal (30-50 mL/min ClCr), edad \geq 75 años, o el tratamiento concomitante con fuertes inhibidores de la Gp-P, se asocian con niveles plasmáticos aumentados de dabigatrán. La presencia de uno o más de estos factores puede incrementar el riesgo de sangrado.

La Tabla 2 muestra los valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Tabla 2: Valores umbrales de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	
TTd [ng/ml]	>67
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponibles
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	>1,3
INR	No se debe realizar

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben interrumpir el tratamiento con Dabigatrán.

En pacientes <50kg los datos disponibles son limitados

Si se presentaran hemorragias graves, debe interrumpirse el tratamiento e investigarse la causa de la hemorragia.

Los medicamentos que pueden incrementar el riesgo de hemorragia no deben administrarse de forma concomitante con Dabigatrán o deben ser administrados con precaución

El uso concomitante de dabigatrán con los siguientes tratamientos, no se ha estudiado y puede aumentar el riesgo de sangrado: Heparinas no fraccionadas (excepto a dosis necesarias para mantener permeable una vena central o catéter arterial) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondapanirux, desidurina, agentes trombolíticos, antagonistas del receptor gpIIb/IIIa, ticlopidina, dextran, sulfpirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K y los inhibidores de la gp-P, itraconazol, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, nelfinavir y saquinavir.

El uso concomitante de la dronedarona incrementa la exposición a dabigatrán y, por ende, aumenta el riesgo de sangrado.

El uso concomitante de ticagrelor aumenta la exposición a dabigatrán y puede mostrar interacción farmacodinámica que puede resultar en un incremento del riesgo de sangrado.

El riesgo de sangrado puede estar incrementado en los pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores selectivos de la captación de serotonina (ISRS) o inhibidores



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (ISRSN).

Uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo:

Puede considerarse el uso de fibrinolíticos para el tratamiento del accidente cerebrovascular isquémico agudo si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT) o un tiempo de coagulación con ecarina (TCE) o un tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTa), que no supere el límite superior del rango normal (LSN) según los valores de referencia del laboratorio local.

En situaciones donde existe un riesgo mayor de hemorragia (por ejemplo, una biopsia reciente o trauma mayor, endocarditis bacteriana) generalmente se requiere una observación más exhaustiva (búsqueda de señales de sangrado o anemia).

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica mayor:

Los AINEs administrados por un corto plazo durante la analgesia perioperatoria, han mostrado no estar asociados con aumento del riesgo de sangrado cuando se administran junto con dabigatrán. Hay evidencia limitada respecto al uso de AINEs con vidas medias de menos de 12 horas en forma regular durante el tratamiento con dabigatrán y la misma no ha sugerido riesgo adicional de sangrado.

Prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiagregantes (inclusive aspirina y clopidogrel) y tratamientos con AINEs aumentan el riesgo de sangrado. Específicamente con la ingesta concomitante de antiplaquetarios o inhibidores fuertes de la Gp-P, en pacientes de 75 años o más de edad, se incrementa el riesgo de sangrado mayor, incluyendo sangrado gastrointestinal. Si se sospecha clínicamente la presencia de sangrado, se sugiere tomar medidas apropiadas para su evaluación, como análisis de sangre oculta en heces o análisis de sangre para detectar una disminución eventual del nivel de hemoglobina.

Interacción con inductores de la gp-P

Se espera que la administración concomitante de inductores de la gp-P (tales como la rifampicina, la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la carbamazepina o la fenitoína) cause una disminución de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y se deben evitar

Cirugía e intervenciones:

Los pacientes tratados con dabigatrán que se someten a una cirugía o procedimientos invasivos se encuentran en riesgo de sangrado. Por lo tanto, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la discontinuación temporaria de dabigatrán.

Intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. Cuando se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) de dabigatrán. La terapia de reversión de dabigatrán expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad subyacente. El tratamiento con dabigatrán se puede reiniciar 24 horas después de la administración de (idarucizumab), si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado una hemostasia adecuada.

Cirugía o intervenciones subagudas Se debe interrumpir, temporalmente, el tratamiento con dabigatrán etexilato. La cirugía/ intervención se debe retrasar, si es posible, al menos hasta 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención.

Fase preoperatoria:

Antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos, puede detenerse temporariamente la administración de dabigatrán en vista del mayor riesgo de sangrado que existe en dichos casos. De ser posible, dabigatrán debe discontinuarse al menos 24 hs antes de los procedimientos invasivos o quirúrgicos. En pacientes con un riesgo mayor de sangrado o con cirugía mayor donde puede requerirse una hemostasia completa, se recomienda detener el tratamiento con dabigatrán 2-4 días antes de la cirugía. En los pacientes con insuficiencia renal la eliminación de dabigatrán puede estar disminuida por lo que puede requerirse suspender el tratamiento con mayor anticipación. Esto debe considerarse previamente a cualquier procedimiento.

En la Tabla siguiente se resumen las recomendaciones para la suspensión de dabigatrán previo a la realización de procedimientos quirúrgicos o invasivos.

Función renal (CICr en mL/min)	Semivida estimada (horas)	Interrumpir la toma de dabigatrán antes de la cirugía programada	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13*	2 días antes	24 horas antes
≥ 50 a < 80	~15*	2 – 3 días antes	1 – 2 días antes
≥ 30 a < 50	~ 18*	4 días antes	2 – 3 días antes (> 48 horas)

Dabigatrán está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa (CICr < 30 mL/min) pero si se diera el caso, entonces la administración de dabigatrán debe interrumpirse al menos 5 días antes de la cirugía mayor.

Si se requiriera una intervención crítica, dabigatrán debe discontinuarse temporariamente.

Una cirugía / intervención debe demorarse de ser posible al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no puede demorarse puede aumentar el riesgo de sangrado.

El riesgo de sangrado debe balancearse con la urgencia de la intervención. Idarucizumab, es un agente que revierte específicamente la acción del dabigatrán. Debe ser considerado su uso (si se encuentra disponible), en las cirugías o procedimientos de urgencia, en donde se requiere revertir los efectos anticoagulantes del dabigatrán. La terapia con dabigatrán debe ser reiniciada lo antes posible.

Anestesia espinal /Anestesia epidural / Punción lumbar:

Procedimientos como la anestesia espinal pueden requerir una función hemostática completa. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede estar aumentado en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado de catéteres epidurales. Luego de la remoción de un catéter, debe pasar un intervalo de al menos 2 horas antes de administrar la primera dosis de dabigatrán. Estos pacientes requieren observación frecuente en busca de signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Período post-procedimiento:

Retomar el tratamiento después de realizada la hemostasis completa.

Los pacientes con riesgo de sangrado o los pacientes con riesgo de sobreexposición, en particular aquellos pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-50ml/min), deben ser tratados con precaución.

Pacientes con riesgo de mortalidad quirúrgica alto y con factores de riesgo intrínseco de episodios tromboembólicos.

Los datos de eficacia y seguridad de dabigatrán disponibles en estos pacientes son limitados y, por lo tanto, deben ser tratados con precaución.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Cirugía de fractura de cadera

No se dispone de datos sobre el uso de dabigatrán en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

Dabigatrán etexilato y dabigatrán no se metabolizan por el sistema del citocromo P450 y no tuvieron efectos *in vitro* sobre dicho sistema. Por lo tanto, no se esperan interacciones farmacológicas con dabigatrán etexilato o dabigatrán a este nivel.

Los estudios de interacción *in vitro* no mostraron ninguna inhibición o inducción de las isoenzimas principales del citocromo P450. Esto se ha confirmado mediante estudios *in vivo* efectuados en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre este tratamiento y los siguientes principios activos: atorvastatina (CYP3A4), digoxina (interacción con el transportador gp-P) y diclofenac (CYP2C9).

Medicaciones conjuntas con inhibidores plaquetarios:

Antiplaquetarios u otros anticoagulantes: El uso concomitante de dabigatrán etexilato y antiplaquetarios u otros anticoagulantes puede aumentar el riesgo de sangrado (Ver Advertencias y Precauciones). A partir de los datos reunidos del estudio RE-LY de Fase III, se observó que la medicación conjunta de AAS o clopidogrel con dabigatrán etexilato en dosis de 110 ó 150 mg dos veces al día puede aumentar el riesgo de sangrado mayor. Sin embargo, el aumento de la tasa de eventos de sangrado por la medicación conjunta de AAS o clopidogrel también se observó con warfarina.

Ácido acetilsalicílico (AAS): El efecto de la administración concomitante de dabigatrán etexilato y el ácido acetilsalicílico sobre el riesgo de sangrado, se estudió en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de Fase II en el que se aplicó una administración conjunta de AAS aleatorizada. Basado en análisis de regresión logística, la administración conjunta de AAS y dabigatrán etexilato 150 mg dos veces por día puede aumentar el riesgo de sangrado de 12% a 18% y 24%, con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente.

Clopidogrel: En un estudio en Fase I con hombres jóvenes voluntarios sanos, la administración concomitante de dabigatrán etexilato y clopidogrel dio por resultado no prolongar adicionalmente los tiempos de sangrado capilar (TSC) en comparación con la monoterapia con clopidogrel. Adicionalmente, el $ABC_{T,SS}$ y la $C_{max,SS}$ de dabigatrán y las mediciones de coagulación del efecto de dabigatrán, TPTa, TSC o TT (anti FIIa), o la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) como medición del efecto de clopidogrel, permanecieron sin cambios en comparación con el tratamiento combinado y los respectivos como monoterapia. Con una dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel, el $ABC_{T,SS}$ y la $C_{max,SS}$ de dabigatrán aumentaron por un factor de aproximadamente 1.3 a 1.4 (+ 30 % y + 40 %).

Ticagrelor: Cuando una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato fue coadministrada simultáneamente con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, el ABC y la C_{max} de dabigatrán se incrementaron en 1.73 veces y 1.95 veces (+73 % y + 95 %) respectivamente. Luego de múltiples dosis de ticagrelor 90 mg dos veces al día, el incremento de la exposición a dabigatrán se redujo a 1.56 veces y 1.46 veces (+ 56% y + 46%) para la C_{max} y el ABC, respectivamente.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Se ha demostrado que la administración de AINES para analgesia preoperatoria a corto plazo no está asociada a un aumento del riesgo de hemorragia cuando se administran juntamente con dabigatrán etexilato. Con el uso crónico, los AINES aumentaron el riesgo de hemorragia en aproximadamente un 50% en ambos, dabigatrán etexilato y warfarina. Por tanto, debido al riesgo de hemorragia, en especial con

AINES con semividas de eliminación >12horas, se recomienda una estrecha monitorización de signos de hemorragia.

HBPM: No se ha investigado específicamente el uso concomitante de HBPMs, como enoxaparina, y dabigatrán etexilato. Tras cambiar de un tratamiento de 3días de 40mg de enoxaparina subcutánea una vez al día, 24horas tras la última dosis de enoxaparina, la exposición a dabigatrán fue ligeramente inferior que tras la administración de dabigatrán etexilato (dosis única de 220mg) solo. Se observó una mayor actividad anti-FXa/FIIa tras la administración de dabigatrán etexilato con un pretratamiento con enoxaparina, en comparación con la observada tras un tratamiento con dabigatrán etexilato solo. Se considera que esto es debido al efecto residual del tratamiento con enoxaparina y no se considera relevante clínicamente. Otras pruebas de anticoagulación relacionadas con el dabigatrán no se modificaron significativamente por el pretratamiento con enoxaparina.

Interacciones relacionadas con el perfil metabólico del dabigatrán etexilato y el dabigatrán

El dabigatrán etexilato y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas relacionadas con dabigatrán. Interacciones con transportadores

Inhibidores de la gp-P

El dabigatrán etexilato es un sustrato del transportador de eflujo gp-P. Se espera que el uso concomitante de inhibidores de la gp-P (tales como amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol, dronedarona, claritromicina y ticagrelor) conduzca a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Si no se describe específicamente lo contrario, se requiere una estrecha monitorización clínica (en busca de signos de sangrado o anemia) cuando el dabigatrán se administra simultáneamente con inhibidores potentes de la gp-P. Una prueba de coagulación ayuda a identificar pacientes con un mayor riesgo de hemorragia debido a una mayor exposición a dabigatrán.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P están contraindicados: el ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol y la dronedarona. No se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus. Se debe tener precaución con inhibidores de leves a moderados de la gp-P (p. ej. amiodarona, posaconazol, quinidina, verapamilo y ticagrelor)

Ketoconazol

El ketoconazol aumentó los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} del dabigatrán en un 138% y 135%, respectivamente, tras una dosis oral única de 400mg, y en un 153% y 149%, respectivamente, tras dosis orales múltiples de 400mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar la concentración máxima, la semivida terminal y el tiempo medio de residencia no se vieron afectados por el ketoconazol. El tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico está contraindicado.

Dronedarona: Al administrar dabigatrán etexilato y dronedarona a la vez, los valores totales del AUC_{0-∞} y la C_{max} de dabigatrán aumentaron aproximadamente 2,4veces y 2,3veces (+136% y 125%), respectivamente, tras una dosis múltiple de 400mg de dronedarona dos veces al día, y aproximadamente 2,1veces y 1,9veces (+114% y 87%), respectivamente, tras una dosis única de 400mg. La semivida terminal y el aclaramiento renal de dabigatrán no se vieron afectados por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2h después de dabigatrán etexilato, los aumentos en el AUC_{0-∞} de dabigatrán fueron de 1,3veces y 1,6veces, respectivamente. El tratamiento concomitante con dronedarona está contraindicado.

Amiodarona: Al administrar dabigatrán simultáneamente con una dosis oral única de 600mg de amiodarona, el grado y la velocidad de absorción de la amiodarona y su metabolito activo DEA



**LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.**
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente. No se ha establecido claramente el mecanismo de la interacción. En base a la larga semivida de amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con amiodarona.

La dosis debe reducirse a 150mg de dabigatrán tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y amiodarona de forma concomitante. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con amiodarona y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Quinidina: Se administró quinidina en dosis de 200mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1.000mg. Se administró dabigatrán etexilato dos veces al día durante 3 días consecutivos, el tercer día con o sin quinidina. El AUC_{T,ss} y la Cmax,ss del dabigatrán incrementaron de media un 53% y un 56%, respectivamente, con quinidina concomitante.

La dosis debe reducirse a 150mg de dabigatrán tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75mg en pacientes tratados para la prevención del TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla si reciben dabigatrán etexilato y quinidina de forma concomitante. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con quinidina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Verapamilo: Al administrar dabigatrán etexilato (150mg) simultáneamente con verapamilo oral, la Cmax y el AUC de dabigatrán aumentaron, pero la magnitud de este cambio difiere en función del tiempo de administración y de la formulación de verapamilo

La mayor elevación en la exposición a dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamilo, administrada una hora antes de la dosis de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax en un 180% y del AUC en un 150%). El efecto disminuyó progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la Cmax en un 90% y del AUC en un 70%) o la administración de dosis múltiples de verapamilo (aumento de la Cmax en un 60% y del AUC en un 50%).

Por lo tanto, cuando se administra simultáneamente dabigatrán con verapamilo se requiere un control clínico exhaustivo (en busca de signos de sangrado y anemia). En pacientes con función renal normal tras cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla, que reciben dabigatrán etexilato y verapamilo de forma concomitante, la dosis de dabigatrán debe reducirse a 150mg tomados una vez al día en 2 cápsulas de 75mg. En pacientes con insuficiencia renal moderada y tratados concomitantemente con dabigatrán etexilato y verapamilo, se debe considerar una reducción de la dosis de dabigatrán a 75mg diarios. Se recomienda una estrecha monitorización clínica cuando el dabigatrán etexilato se combina con verapamilo y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No se observó ninguna interacción significativa al administrar verapamilo 2 horas después de dabigatrán etexilato (aumento de la Cmax en un 10% y del AUC en un 20%). La completa absorción de dabigatrán tras 2 horas explica este hecho.

Claritromicina: Al administrar claritromicina (500mg dos veces al día) simultáneamente con dabigatrán etexilato a voluntarios sanos, se observó un aumento del 19% en el AUC y del 15% en la Cmax sin relevancia para la seguridad clínica. Sin embargo, no se puede excluir una interacción clínica relevante en pacientes tratados con dabigatrán cuando se combina con claritromicina. Por tanto, se debe realizar una estrecha monitorización cuando el dabigatrán etexilato se combina con claritromicina y, particularmente, en la ocurrencia de hemorragias, en especial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

Ticagrelor: Al administrar una dosis única de 75mg de dabigatrán etexilato simultáneamente con una dosis de carga de 180mg de ticagrelor, el AUC y la Cmax de dabigatrán aumentaron



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552 - Capital

Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332

Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar

www.labdominguez.com.ar

1,73 veces y 1,95 veces (+73% y 95%), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de 90mg dos veces al día de ticagrelor el aumento de la exposición a dabigatrán es de 1,56 veces y 1,46 veces (+56% y 46%) para la C_{max} y el AUC, respectivamente.

La administración concomitante de una dosis de carga de 180mg de ticagrelor y 110mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario) aumentó el AUC_{τ,ss} y la C_{max,ss} de dabigatrán en 1,49veces y 1,65veces (+49% y 65%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Cuando se administró una dosis de carga de 180mg de ticagrelor 2horas después de 110mg de dabigatrán etexilato (en estado estacionario), el aumento del AUC_{τ,ss} y la C_{max,ss} de dabigatrán se redujo a 1,27veces y 1,23veces (+27% y 23%), respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo. Esta toma escalonada es la administración recomendada para iniciar ticagrelor con una dosis de carga.

La administración concomitante de 90mg de ticagrelor dos veces al día (dosis de mantenimiento) con 110mg de dabigatrán etexilato aumentó el AUC_{τ,ss} y la C_{max} ajustadas de dabigatrán en 1,26veces y 1,29veces, respectivamente, en comparación con dabigatrán etexilato administrado solo.

Los siguientes inhibidores potentes de la gp-P no se han estudiado clínicamente, pero a partir de resultados in vitro se puede esperar un efecto similar al del ketoconazol: Itraconazol y ciclosporina, los cuales están contraindicados.

Se ha encontrado que, in vitro, tacrolimus tiene un nivel de efecto inhibitorio sobre la gp-P similar al observado con itraconazol y ciclosporina. Dabigatrán etexilato no se ha estudiado clínicamente junto con tacrolimus. Sin embargo, datos clínicos limitados con otros sustratos de la gp-P (everolimus) sugieren que la inhibición de la gp-P con tacrolimus es más débil que la observada con inhibidores potentes de la gp-P. En base a estos datos, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus.

Posaconazol también inhibe en cierta medida la gp-P pero no se ha estudiado clínicamente. Se debe tener precaución cuando dabigatrán se administra simultáneamente con posaconazol.

Inductores de la gp-P

Se puede esperar que la administración concomitante de un inductor de la gp-P (tal como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina o fenitoína) cause una disminución de la concentración plasmática de dabigatrán y se debe evitar .

Rifampicina: La dosificación previa del inductor rifampicina en una dosis de 600mg una vez al día durante 7 días disminuyó la concentración máxima total de dabigatrán y la exposición total en un 65,5% y 67%, respectivamente. El efecto inductor disminuyó, resultando en una exposición de dabigatrán próxima a la referencia a día 7 tras el cese del tratamiento con rifampicina. Tras otros 7días, no se observó ningún otro aumento en la biodisponibilidad.

Otros medicamentos que afectan la gp-P

Los inhibidores de la proteasa, incluyendo ritonavir y sus combinaciones con otros inhibidores de la proteasa afectan a la gp-P (ya sea como inhibidores o como inductores). No se han estudiado y, por tanto, no se recomiendan para tratamiento concomitante con dabigatrán.

Sustrato de la gp-P

Digoxina: En un ensayo realizado en 24 voluntarios sanos, al administrar dabigatrán juntamente con digoxina no se observaron cambios en la digoxina ni cambios clínicamente relevantes en la exposición a dabigatrán.

Medicación concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSNs)

Los ISRSs y los ISRSNs aumentaron el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento del estudio RE-LY.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

Pantoprazol: al administrar dabigatrán juntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) se administraron simultáneamente con dabigatrán en ensayos clínicos y el tratamiento concomitante con IBP no mostró una reducción de la eficacia de dabigatrán.

Ranitidina: la administración de ranitidina juntamente con dabigatrán no ejerció ningún efecto clínicamente relevante sobre el grado de absorción de dabigatrán.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad: No hay datos clínicos disponibles. En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4veces superior al observado en pacientes).

Embarazo: No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar el embarazo durante el tratamiento con dabigatrán y cuando estén embarazadas no deben ser tratadas con dabigatrán a menos que el beneficio esperado sea mayor que el riesgo.

Lactancia: No se dispone de datos clínicos. Como precaución debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con dabigatrán etexilato.

Fertilidad: No hay datos disponibles en humanos.

En estudios en animales se observó un efecto sobre la fertilidad femenina en forma de una disminución en las implantaciones y un incremento en la pérdida pre-implantación a 70mg/kg (representando un nivel de exposición plasmática 5veces mayor en comparación al de los pacientes). No se observaron otros efectos sobre la fertilidad femenina. No hubo influencia sobre la fertilidad masculina. En ratas y conejos, a dosis que fueron tóxicas para las madres (representando un nivel de exposición plasmática de 5 a 10veces mayor en comparación al de los pacientes), se observaron una disminución del peso corporal fetal y de la viabilidad embriofetal junto con un aumento de las variaciones fetales. En el estudio pre y posnatal, se observó un aumento en la mortalidad fetal a dosis que fueron tóxicas para las crías (una dosis correspondiente a un nivel de exposición plasmática 4veces superior al observado en pacientes)

Pediatría: Dabigatrán no ha sido investigado en pacientes menores de 18 años, por lo cual no se recomienda el tratamiento con Dabigatrán en esta población.

Geriatria: Los estudios de fase I de la farmacocinética mostraron un incremento de 1.4 a 1.6 veces (+40% al 60%) en el ABC y de más de 1.25 veces (+ 25%) en la C_{max}, comparados con sujetos jóvenes.

El ABC_{T,SS} y la C_{max,SS} en hombres y mujeres mayores (más de 65 años) fue aproximadamente ente 1.9 y 1.6 más alto para mujeres mayores en comparación con mujeres



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

jóvenes y 2.2 y 2.0 más alto para hombres mayores que en hombres de 18- 40 años.

El aumento observado en la exposición a dabigatrán se correlacionó con la reducción en la depuración de creatinina relacionada con la edad.

El efecto por edad de la exposición de dabigatrán se confirmó en el estudio RE-LY, con una concentración plasmática valle de aproximadamente 1.3 veces (+31%) superior para sujetos de 75 años o más y de aproximadamente un 22% menor en sujetos menores de 65 años, en comparación con sujetos de edad entre 65 y 75 años.

Discontinuación del tratamiento con dabigatrán:

La discontinuación prematura y abrupta del tratamiento con dabigatrán aumenta el riesgo de eventos trombóticos. Si el dabigatrán debe ser discontinuado por razones diferentes a un sangrado patológico o terminación del tratamiento, se debe considerar utilizar otro anticoagulante durante el tiempo de interrupción.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

EFFECTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 10.795 pacientes fueron tratados en 6 ensayos clínicos de prevención del TEV, controlados con comparador activo, con al menos una dosis del medicamento. De ellos, 6.684 fueron tratados con 150mg ó 220mg diarios de Dabigatrán.

En el estudio pivotal para investigar la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular, un total de 12.042 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato. De ellos, 6.059 fueron tratados con 150mg de dabigatrán etexilato dos veces al día, mientras que 5.983 recibieron dosis de 110mg dos veces al día.

En los dos ensayos con control activo para el tratamiento de la TVP/EP, RE-COVER y RE-COVER II, se incluyeron un total de 2.553 pacientes en el análisis de seguridad de dabigatrán etexilato. Todos los pacientes recibieron dosis de 150mg de dabigatrán etexilato dos veces al día. Las reacciones adversas para ambos tratamientos, dabigatrán etexilato y warfarina, se cuentan desde la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina después de la interrupción del tratamiento parenteral (únicamente el período de tratamiento oral). Esto incluye todas las reacciones adversas que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Se incluyen todas las reacciones adversas que se produjeron con el tratamiento con warfarina excepto aquellas que se produjeron durante el período de solapamiento entre warfarina y el tratamiento parenteral.

En el ensayo de prevención de la TVP/EP con control activo, RE-MEDY, y en el ensayo de prevención de TVP/EP controlado con placebo, RE-SONATE, se trataron un total de 2.114 pacientes. Todos los pacientes recibieron dosis de 150mg de dabigatrán etexilato dos veces al día.

En total, sobre un 9% de los pacientes tratados para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla (tratamiento a corto plazo hasta 42 días), un 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica (tratamiento a largo plazo hasta 3 años), un 14% de los pacientes tratados para TVP/EP y un 15% de los pacientes tratados para la prevención de TVP/EP experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son episodios de sangrado, presentándose en total en aproximadamente un 14% de pacientes tratados a corto plazo para cirugía programada de reemplazo total de cadera o de rodilla, un 16,6% en pacientes con fibrilación auricular tratados a largo plazo para la prevención del ictus y de la embolia sistémica y un 14,4% en pacientes tratados para TVP/EP. Además, el sangrado se produjo en un 19,4% de los pacientes en el ensayo RE-MEDY de prevención de TVP/EP y en un 10,5% de los pacientes en el ensayo RE-SONATE de prevención de TVP/EP. Puesto que las poblaciones de pacientes tratadas para estas tres indicaciones no son comparables y los episodios de sangrado se distribuyen en varias clases de la Clasificación por Órganos y Sistemas, en las tablas 5, 6, 7, 8 y 9 se incluye una descripción a modo de resumen de los sangrados mayores y



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.

Avda. La Plata 2552 - Capital

Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332

Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar

www.labdominguez.com.ar

cualquier sangrado divididos según la indicación.

Aunque la frecuencia en los ensayos clínicos es baja, pueden producirse episodios de sangrado mayor o grave que, independientemente de su localización, pueden producir discapacidad, ser potencialmente mortales o incluso producir la muerte.

De acuerdo a los estudios realizados y a los casos reportados la frecuencia de efectos adversos presentados con el tratamiento con dabigatrán fue la siguiente y se encuentran clasificadas según el sistema de clasificación de órganos (COS) y el sistema de frecuencias siguiente: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).:

Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Disminución de hemoglobina	Frecuente
Anemia	Poco frecuente
Disminución de hematocrito	Poco frecuente
Trombocitopenia	Rara
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad medicamentosa	Poco frecuente
Reacción anafiláctica	Rara
Angioedema	Rara
Urticaria	Rara
Exantema	Rara
Prurito	Rara
Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hemorragia intracraneal	Rara
Trastornos vasculares	
Hematoma	Poco frecuente
Hemorragia de la herida	Poco frecuente
Hemorragia	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Poco frecuente
Hemoptisis	Rara
Trastornos gastrointestinales	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuente
Hemorragia rectal	Poco frecuente
Hemorragia hemorroidal	Poco frecuente
Diarrea	Poco frecuente
Náusea	Poco frecuente
Vómitos	Poco frecuente
Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica	Rara
Gastroesofagitis	Rara
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Rara
Dolor abdominal	Rara
Dispepsia	Rara
Disfagia	Rara
Trastornos hepatobiliares	
Función hepática anómala / Prueba de función hepática anómala	Frecuente
Incremento de alanina aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de aspartato aminotransferasa	Poco frecuente
Incremento de las enzimas hepáticas	Poco frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente

Página 20 de 22

20/22

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia de la piel	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemartrosis	Poco frecuente
Trastornos renales y urinarios	
Hemorragia genitourinaria, incluyendo hematuria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en el punto de inyección	Rara
Hemorragia en el punto de entrada del catéter	Rara
Secreción sanguinolenta	Rara
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia traumática	Poco frecuente
Hematoma post-intervención	Poco frecuente
Hemorragia post-intervención	Poco frecuente
Secreción post-intervención	Poco frecuente
Secreción de heridas	Poco frecuente
Hemorragia en el lugar de incisión	Rara
Anemia postoperatoria	Rara
Procedimientos médicos y quirúrgicos	
Drenaje de heridas	Rara
Drenaje post-intervención	Rara

Sangrado

La tabla 5 muestra el número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado durante el periodo de tratamiento de prevención del TEV en los dos ensayos clínicos principales, en relación con la dosis.

Tabla 5: Número (%) de pacientes que experimentaron la reacción adversa sangrado

	Dabigatrán etexilato 150 mg N (%)	Dabigatrán etexilato 220 mg N (%)	Enoxaparina N (%)
Tratados	1.866 (100,0)	1.825 (100,0)	1.848 (100,0)
Sangrados mayores	24 (1,3)	33 (1,8)	27 (1,5)
Cualquier sangrado	258 (13,8)	251 (13,8)	247 (13,4)

La definición de la reacción adversa sangrado mayor en los estudios RE-NOVATE y RE-MODEL fue la siguiente:

- sangrado mortal
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y asociado a un descenso en la hemoglobina ≥ 20 g/l (correspondiente con 1,24 mmol/l) por encima de lo esperado.
- sangrado clínicamente sintomático por encima de lo esperado y que requiere una transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de eritrocitos o sangre total por encima de lo esperado.
- sangrado retroperitoneal, intracraneal, intraocular o intraespinal sintomático.
- sangrado que requiera el cese del tratamiento.
- sangrado que requiera una reintervención

Se requirió una prueba objetiva para un sangrado retroperitoneal (ultrasonidos o escáner de Tomografía Computarizada (TC)) y para un sangrado intracraneal e intraespinal (escáner TC o Resonancia Magnética Nuclear).

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 de efectos adversos.



**LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.**
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email: Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis de dabigatrán etexilato superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar el riesgo de hemorragia. Una prueba de TTd calibrada y cuantitativa o mediciones repetidas de TTd permiten predecir el tiempo en el que se alcanzarán ciertos niveles de dabigatrán, también en el caso que se hayan iniciado medidas adicionales, p. ej. diálisis.

Una anticoagulación excesiva puede requerir la interrupción del tratamiento con dabigatrán. En caso de complicaciones hemorrágicas, debe suspenderse el tratamiento y debe investigarse el origen de la hemorragia. Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada. Dependiendo de la situación clínica y a criterio del médico, se debe llevar a cabo un tratamiento de apoyo adecuado, tal como hemostasia quirúrgica y reemplazo de volumen sanguíneo.

Para situaciones en las que se necesita una reversión rápida del efecto anticoagulante de dabigatrán, está disponible el agente de reversión específico (idarucizumab) que antagoniza el efecto farmacodinámico de dabigatrán.

Se puede considerar el uso de concentrados de los factores de coagulación (activados o no-activados) o de Factor VIIa recombinante. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos medicamentos en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados. Las pruebas de coagulación pueden ser poco fiables tras la administración de los concentrados de los factores de coagulación sugeridos. Se debe tener cuidado cuando se interpreten estas pruebas. También se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.

Todo el tratamiento sintomático se debe administrar a criterio del médico.

Dependiendo de la disponibilidad local, en caso de sangrado mayor se debe considerar consultar a un experto en coagulación.

Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable; se dispone de experiencia clínica limitada que demuestre la utilidad de esta actuación en ensayos clínicos. Todos los tratamientos sintomáticos deben ser realizados según el juicio del médico tratante.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, en su envase original, para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIONES

DABIXA 75, 110 y 150: Envase con 10, 30, 60, 100, 500 y 1000 cápsulas, siendo las tres últimas para uso exclusivo de hospitales.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.



LABORATORIO
DOMINGUEZ S.A.
Avda. La Plata 2552 - Capital
Tel: 4921-1030 Fax 4921-1332
Email. Labdominguez@labdominguez.com.ar
www.labdominguez.com.ar

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San Fernando, Prov. de Buenos Aires.

Acondicionamiento: Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26, CABA. República Argentina / Avda. La Plata 2548/52/54/56/58/82/84, CABA, República Argentina

Fecha de última revisión: -- / -- / --.



RISMONDO Sandra Carina



Canmat
Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULOS

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

**DABIXA 75
DABIGATRÁN ETEXILATO 75 mg**

Lote N°:.....

Vencimiento:.....

firma
Digital

RISMONDO Sandra Carina

firma
Digital

anmat
Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULOS

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

**DABIXA 110
DABIGATRÁN ETEXILATO 110 mg**

Lote N°:.....
Vencimiento:.....



RISMONDO Sandra Carina



Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULOS

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

**DABIXA 150
DABIGATRÁN ETEXILATO 150 mg**

Lote N°:.....

Vencimiento:.....



RISMONDO Sandra Carina



Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULOS EN ENVASE SECUNDARIO

Especialidad medicinal autorizada
por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Contenido: 10 cápsulas

Fecha de vencimiento:

DABIXA 75 DABIGATRÁN ETEXILATO 75 mg

**Cápsulas con microgránulos
Vía de administración oral**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatran Etexilato 75 mg (como Dabigatrán Etexilato Mesilato 86.5 mg).

Excipientes: Acido tartárico 87.3 mg; Goma arábica 3.8 mg; Talco 21.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 17.3 mg. Cápsula: Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.540 mg; Gelatina c.s.p. 63.0 mg.

Posología

Ver prospecto interno.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, en su envase original , para protegerlo de la humedad.

Lote N°

Vencimiento

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San Fernando, Prov. de Buenos Aires.

Acondicionamiento: Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26, CABA. República Argentina / Avda La Plata 2548/52/54/56/58/82/84, CABA, República Argentina

Nota: igual texto para los envases conteniendo 30, 60, siendo los 3 últimos de uso hospitalario.

CAPULAS Carlos Alberto
CUIL 20120911113



*firma
Digital*

RISMONDO Sandra Carina



*firma
Digital*

anmat
Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada
por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Contenido: 10 cápsulas

Fecha de vencimiento:

**DABIXA 110
DABIGATRÁN ETEXILATO 110 mg**

**Cápsulas con microgránulos
Vía de administración oral**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatran Etexilato 110 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 126.8 mg).

Excipientes: Acido tartárico 128 mg; Goma arábica 5.6 mg; Talco 31.4 mg; Hidroxipropilcelulosa 25.4 mg. Cápsula: Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.190 mg; Colorante Azul brillante (C.I. 42090) 0.002 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.271 mg; Gelatina c.s.p. 76.0 mg

Posología

Ver prospecto interno.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, en su envase original, para protegerlo de la humedad.

Lote N°.....

Vencimiento

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A

Avda. La Plata 2552.

Buenos Aires. República Argentina.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San

Acondicionamiento: Cnel. Martiniano Chilavert 1124/26, C

Plata 2548/52/54/56/58/82/84, CABA, República Argentina;

CHILE Buenos Aires
Argentina 201209 Avda La

Mismo texto para los envases conteniendo
según los 3 últimos de uso hospitalario.

RISMONDO Sandra Carina

anmat

10, cápsulas,
Laboratorio Dominguez S.A.
Directorio

PROYECTO DE ROTULOS

Especialidad medicinal autorizada
por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Contenido: 10 cápsulas

Fecha de vencimiento:

**DABIXA 150
DABIGATRÁN ETEXILATO 150 mg**

**Cápsulas con microgránulos
Vía de administración oral**

VENTA BAJO RECETA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

Cada cápsula con microgránulos contiene:

Principio activo: Dabigatran etexilato 150 mg (como Dabigatrán etexilato mesilato 173.0 mg).

Excipientes: Acido tartárico 174.5 mg; Goma arábica 7.6 mg; Talco 42.8 mg; Hidroxipropilcelulosa 34.6 mg. Cápsula: Colorante Amarillo de Quinolina (D Y C N° 10) (C.I. 47005) 0.020 mg; Colorante Rojo Carmoisina (C.I. 14720) 0.019 mg; Colorante Rojo Allura FD&C N° 40 (C.I. 16035) 0.043 mg; Colorante Dióxido de titanio (C.I. 77891) 0.616 mg; Gelatina c.s.p. 98.0 mg

Posología

Ver prospecto interno.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C, en su envase original , para protegerlo de la humedad.

Lote N°.....

Vencimiento

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A

Avda. La Plata 2552.

Director Técnico: Farm. Sandra Carina Rismondo

Elaboración: Santa Rosa 3676, Victoria, Pdo. de San Ferr

Condicionamiento: Cnel. Martiniano Chilavert 1124/96, C
a 2548/52/54/56/58/82/84, CABA, República A

Buen

ica Argentina

os Alberto
CUIL 20120911113

: Buenos Aires.

i Argentina / Avda La



Nota: El texto para los envases conteniendo 30, 50, 100, 500 y 1000 cápsulas, será el mismo que el que se encuentra en el prospecto hospitalario.

Directorio



5 de septiembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 8816

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58803

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000296-17-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,5 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS	653639
DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,8 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS	653642
DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 173 mg - CAPSULA CON MICROGRANULOS	653655

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 28 DE AGOSTO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8816

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58803

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6899

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DABIXA

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

DABIGATRAN ETEXILATO 75 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 86,5 mg

Excipiente (s)

ACIDO TARTARICO 87,3 mg MICROGRÁNULOS
GOMA ARABIGA 3,8 mg MICROGRÁNULOS
TALCO 21,4 mg MICROGRÁNULOS
HIDROXIPROPILCELULOSA 17,3 mg MICROGRÁNULOS
COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,54 mg CÁPSULA
GELATINA CSP 63 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 10 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

3 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 30 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

6 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 60 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

10 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 100 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

50 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 500 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

100 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 1000 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 10, 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

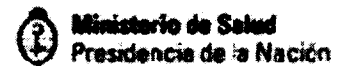
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Anticoagulante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Fibrilación auricular: reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO	DOCTOR ALBERT SCHWEITZER (PARA - BUENOS AIRES	REPUBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.	13337/16	AV. LA PLATA 2548/52/54/56/58/82/84	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DABIXA

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 110 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
DABIGATRAN ETEXILATO 110 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 126,8 mg

Excipiente (s)
ACIDO TARTARICO 128 mg MICROGRÁNULOS TALCO 31,4 mg MICROGRÁNULOS HIDROXIPROPILCELULOSA 25,4 mg MICROGRÁNULOS COLORANTE AZUL BRILLANTE (CI 42090) 0,002 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO CARMOISINA (CI 14720) 0,19 mg CÁPSULA COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,271 mg CÁPSULA GOMA ARABIGA 5,6 mg MICROGRÁNULOS GELATINA CSP 76 mg CÁPSULA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 10 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

3 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 30 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

6 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 60 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

10 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 100 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

50 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 500 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

100 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 1000 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 10, 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C:101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Anticoagulante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor. Tratamiento de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Fibrilación auricular: reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.A.	7384/17	SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO	DOCTOR ALBERT SCHWEITZER (PARA - BUENOS AIRES)	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

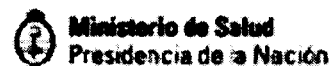
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.	13337/16	AV. LA PLATA 2548/52/54/56/58/82/84	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: DABIXA

Nombre Genérico (IFA/s): DABIGATRAN ETEXILATO

Concentración: 150 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA CON MICROGRANULOS

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

DABIGATRAN ETEXILATO 150 mg COMO DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO 173 mg

Excipiente (s)

ACIDO TARTARICO 174,5 mg MICROGRÁNULOS GOMA ARABIGA 7,6 mg MICROGRÁNULOS TALCO 42,8 mg MICROGRÁNULOS HIDROXIPROPILCELULOSA 34,6 mg MICROGRÁNULOS COLORANTE AMARILLO DE QUINOLINA (D Y C N~10) (CI 47005) 0,02 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO CARMOISINA (CI 14720) 0,019 mg CÁPSULA COLORANTE ROJO ALLURA FD&C Nº 40 (CI 16035) 0,043 mg CÁPSULA COLORANTE DIOXIDO DE TITANIO (CI 77891) 0,616 mg CÁPSULA GELATINA CSP 98 mg CÁPSULA

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-ALU-OPA

Contenido por envase primario: 1 BLISTER DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 10 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

3 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 30 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



6 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 60 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

10 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 100 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

50 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 500 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

100 BLISTERS DE 10 CÁPSULAS CADA BLISTER (TOTAL 1000 CÁPSULAS POR ENVASE SECUNDARIO)

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: No corresponde

Presentaciones: 10, 30, 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: B01AE07

Acción terapéutica: Anticoagulante

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar en pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor. Tratamiento

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



de la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Fibrilación auricular: reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
VICROFER S.R.L.	7384/17	SANTA ROSA 3676	DOCTOR ALBERT SCHWEITZER (PARA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ARCANO S.A.	2261/15	MARTINIANO CHILAVERT 1124/26	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.	13337/16	AV. LA PLATA 2548/52/54/56/58/82/84	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Expediente N°: 1-0047-2000-000296-17-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8985-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 3 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000319-17-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000319-17-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones BIOTOSCANA FARMA SA en representación de BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 18/07/2018 11:59:53 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. 1-47-2906-18-0 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CRESEMBA y nombre/s genérico/s ISAVUCONAZOL , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma BIOTOSCANA FARMA SA , representante del laboratorio BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:38:21, INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 31/10/2017 16:38:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 31/10/2017 16:38:21.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD representada por BIOTOSCANA FARMA SA deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000319-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.03 17:44:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117564
Date: 2018.09.03 17:44:15 -0300

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CRESEMBA®
Isavuconazol 200 mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía Intravenosa

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

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. 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 cardíaco 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 cardiaca o un ritmo cardiaco 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 cardiaco, puede ser demasiado rápido, o irregular, o latido cardiaco 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.

5. Contenido del envase e información adicional

Presentación

Cresemba 200 mg se presenta en un vial de vidrio de un solo uso como polvo para concentrado para solución para perfusión.

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 y ácido sulfúrico.

Conservación de Cresemba

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o
comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

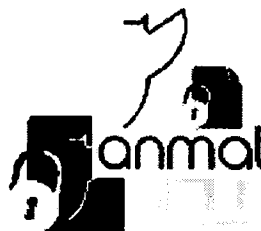
927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, Indiana (IN), EE.UU.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N° XX.XX

Fecha de última revisión:



CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CRESEMBA®
Isavuconazol 100 mg
Cápsulas duras
Vía Oral

Industria Suiza

Venta bajo receta

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. 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 o 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 cardiaco, puede ser demasiado rápido, o irregular, o latido cardiaco 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 adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Contenido del envase e información adicional

Presentación

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 perfora el blíster con el desecante.

No ingiera o use el desecante.

Composición de Cresemba

- El principio activo es isavuconazol. Cada cápsula contiene 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio, correspondiente a 100 mg de isavuconazol.
- Los 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, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico.

Conservación de Cresemba

Conservar a temperatura menor a 25 °C.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o
llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

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

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: SwissCo Service:

Bahnhofstrasse 14, 4334 Sisseln, S

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

EFICACIA Y SEGURIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR ANMAT SALUD
CERIFICACION N° 22.222

Fecha de última revisión.
CONGIUSTA Diego Nicolas

Biotoscana Farma S.A.
Directorio

PROYECTO DE PROSPECTO

Cresemba®
Isavuconazol 100 mg
Cápsulas duras
Vía oral

Industria Suiza

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

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

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, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico

ACCION TERAPEUTICA

Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol.

Código ATC: J02AC05

INDICACIONES Y USO

CRESEMBA está indicado en adultos para el tratamiento de

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción/Acción farmacológica

El isavuconazol es la fracción activa formada tras la administración oral o intravenosa del sulfato de isavuconazonio.

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*.

Farmacocinética

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	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
Estadística		
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 Cmax 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.

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 (Cmax) 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.

Farmacodinamia

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.

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

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).

POSOLOGIA Y MODO 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.

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

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%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Uso en poblaciones especiales

Ajuste de dosis

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.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

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.

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.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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 (p. ej. fenobarbital), fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina
- Pacientes con síndrome de QT corto familiar

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.

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. 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.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado. 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.

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

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

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.

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.

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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de CRESEMBA en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

CRESEMBA no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

CRESEMBA no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con CRESEMBA.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de isavuconazol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes deben evitar conducir o utilizar maquinaria si experimentan síntomas de estado de confusión, somnolencia, síncope y/o mareos.

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. 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

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

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.

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

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

Posibilidad de que CRESEMBA afecte las exposiciones de otros medicamentos

Medicamentos metabolizados por la CYP3A4/5

El isavuconazol es un inhibidor moderado 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>Antibióticos</i>		
Rifampicina (Inductor potente de la CYP3A4/5)	Isavuconazol: AUC _{12h} : ↓ 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.	La administración concomitante de CRESEMBA y nafcilina está contraindicada.

	(Inducción de la CYP3A4/5)	
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%	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.

	(Inhibidor de la CYP3A4)	
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% C _{max} : ↑ 1% 40% de reducción en la semivida terminal R-metadona (isómero de opiáceo activo).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metadona: no es necesario ajustar la dosis.

	<p>AUC_{inf}: ↓ 10%</p> <p>C_{max}: ↑ 4%</p> <p>(Inducción de la CYP2B6)</p>	
Antineoplásico		
<p>Alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina)</p> <p>(Sustratos de P-gp)</p>	<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>
<p>Ciclofosfamida</p> <p>(Sustrato de la CYP2B6)</p>	<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>
<p>Metotrexato</p> <p>(Sustrato de BCRP, OAT1, OAT3)</p>	<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>
<p>Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán)</p> <p>(Sustratos de la BCRP)</p>	<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</p>

		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	Lopinavir:	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA; se debe

<p>100 mg</p> <p>(Inhibidores y sustratos potentes de la CYP3A4/5)</p>	<p>AUC_{tau}: ↓ 27%</p> <p>C_{max}: ↓ 23%</p> <p>C_{min, ss}: ↓ 16%^a)</p> <p>Ritonavir:</p> <p>AUC_{tau}: ↓ 31%</p> <p>C_{max}: ↓ 33%</p> <p>(Mecanismo desconocido)</p> <p>Isavuconazol:</p> <p>AUC_{tau}: ↑ 96%</p> <p>C_{max}: ↑ 74%</p> <p>(Inhibición de la CYP3A4/5)</p>	<p>proceder con precaución dado que las reacciones adversas pueden aumentar.</p> <p>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.</p>
<p>Ritonavir (a dosis de 200 mg cada 12 horas o más)</p> <p>(Inductor potente de la CYP3A4/5)</p>	<p>No estudiado.</p> <p>El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	<p>La administración concomitante de CRESEMBA y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.</p>
<p>Efavirenz</p> <p>(Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)</p>	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de efavirenz 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>La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.</p>
<p>Etravirina</p>	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de</p>	<p>La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está</p>

(Inductor moderado de la CYP3A4/5)	isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	contraindicada.
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 _{0-12h} : ↑ 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	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.

CYP2C19 ↑)	C _{max} : ↓ 23%	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% 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% (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.

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 hepato biliares	
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.

SOBREDOSIFICACION

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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

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.

PRESENTACION

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio).

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.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura menor a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

Titular de la autorización de comercialización

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

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av. Presidente A. Illía 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico.

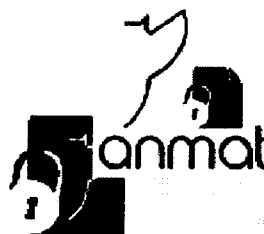
Elaborado por: SwissCo Services AG

Bahnhofstrasse 14, 4334 Sisseln, Suiza

Fecha de última revisión:



CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE PROSPECTO

**Cresemba®
Isavuconazol 200 mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía intravenosa**

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

200 mg de isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Excipientes: Manitol, Ácido sulfúrico.

ACCION TERAPEUTICA

Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol.

Código ATC: J02AC05

INDICACIONES Y USO

CRESEMBA está indicado en adultos para el tratamiento de:

- aspergilosis invasiva
- mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones de las guías oficiales para el uso adecuado de los medicamentos antifúngicos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción/Acción Farmacológica

El isavuconazol es la fracción activa formada tras la administración oral o intravenosa del sulfato de isavuconazonio.

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*.

Farmacocinética

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 esterasas 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 (Cmax) 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)
Cmax (ng/ml)		
Media	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
tmax (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 Cmax 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 (Vss) 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.

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.

Farmacodinamia

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.

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.

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).

POSOLOGIA Y MODO 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

Para tratamientos de larga duración de más de 6 meses, se debe considerar seriamente la relación beneficio-riesgo.

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%), cuando clínicamente esté indicado, es adecuado el cambio entre la administración intravenosa y la oral.

Uso en poblaciones especiales

Ajuste de dosis

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.

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y B).

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.

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 polietileno sulfonado (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.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- 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 (p. ej. fenobarbital),

fenitoína y hierba de San Juan o con inductores moderados de la CYP3A4/5 como efavirenz, nafcilina y etravirina

- Pacientes con síndrome de QT corto familiar

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. 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.

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. 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.

Uso concomitante con otros medicamentos

Inhibidores de la CYP3A4/5

Ketoconazol está contraindicado. 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.

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.

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.

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

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.

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. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de CRESEMBA en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

CRESEMBA no se debe tomar durante el embarazo excepto en pacientes con infecciones por hongos graves o potencialmente mortales, a los que puede administrarse isavuconazol si los beneficios esperados superan los posibles riesgos para el feto.

Mujeres en edad fértil

CRESEMBA no está recomendado para el uso en mujeres en edad fértil que no utilicen ningún método anticonceptivo.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que el isavuconazol/metabolitos se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con CRESEMBA.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de isavuconazol en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han demostrado alteraciones en la fertilidad en ratas macho o hembra.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia 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.

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. 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.

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.

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.

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.

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

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.	La administración concomitante de CRESEMBA y rifabutina está contraindicada.

	(Inducción de la CYP3A4/5)	
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%	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.

	<p>C_{max}: ↑ 65%</p> <p>Tacrolimus:</p> <p>AUC_{inf}: ↑ 125%</p> <p>C_{max}: ↑ 42%</p> <p>(Inhibidor de la CYP3A4)</p>	
<p>Mofetil micofenolato (MMF)</p> <p>(Sustrato de la UGT)</p>	<p>Ácido micofenólico (MMF, metabolito activo):</p> <p>AUC_{inf}: ↑ 35%</p> <p>C_{max}: ↓ 11%</p> <p>(Inhibición de la UGT)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>MMF: se recomienda realizar un control de las toxicidades relacionadas con el MMF.</p>
<p>Prednisona</p> <p>(Sustrato de la CYP3A4)</p>	<p>Prednisolona (metabolito activo):</p> <p>AUC_{inf}: ↑ 8%</p> <p>C_{max}: ↓ 4%</p> <p>(Inhibidor de la CYP3A4)</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	<p>Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.</p>
Opioides		
<p>Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil)</p> <p>(Sustrato de la CYP3A4/5)</p>	<p>No estudiado.</p> <p>Puede aumentar las concentraciones del opiáceo de acción corta.</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Opiáceos de acción corta (alfentanil, fentanil): supervisión cuidadosa de cualquier incidencia sobre la toxicidad del fármaco y, si</p>

	(Inhibición de la CYP3A4/5).	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%	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA. Metotrexato: no es necesario ajustar la dosis.

	<p>7-hidroximetabolito:</p> <p>AUC_{inf.} ↑ 29%</p> <p>C_{max}: ↑ 15%</p> <p>(Mecanismo desconocido)</p>	
<p>Otros antineoplásicos (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecán, lapatinib, mitoxantrona, topotecán)</p> <p>(Sustratos de la BCRP)</p>	<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		
<p>Aprepitant</p> <p>(inductor leve de la CYP3A4/5)</p>	<p>No estudiado.</p> <p>Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir.</p> <p>(Inducción de la CYP3A4/5)</p>	<p>Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible beneficio supere el riesgo.</p>
Antidiabéticos		
<p>Metformina</p> <p>(Sustrato de OCT1, OCT2 y MATE1)</p>	<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>
<p>Repaglinida</p> <p>(Sustrato de la CYP2C8 y del OATP1B1)</p>	<p>Repaglinida:</p> <p>AUC_{inf.} ↓ 8%</p> <p>C_{max}: ↓ 14%</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA.</p> <p>Repaglinida: no es necesario ajustar la dosis.</p>
Anticoagulantes		
<p>Dabigatrán etexilato</p>	<p>No estudiado.</p>	<p>No es necesario ajustar la</p>

(Sustrato de P-gp)	Las concentraciones de dabigatrán etexilato pueden aumentar. (Inhibición de P-gp).	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	No estudiado.	La administración concomitante de CRESEMBA

mg cada 12 horas o más) (Inductor potente de la CYP3A4/5)	El ritonavir a dosis altas puede disminuir significativamente las concentraciones de isavuconazol. (Inducción de la CYP3A4/5)	y las dosis altas de ritonavir (200 mg cada 12 horas o más) está contraindicada.
Efavirenz (Inductor moderado de la CYP3A4/5 y sustrato de la CYP2B6)	No estudiado. Las concentraciones de efavirenz pueden disminuir. (Inducción de la CYP2B6) Las concentraciones del fármaco isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y efavirenz está contraindicada.
Etravirina (Inductor moderado de la CYP3A4/5)	No estudiado. Las concentraciones de isavuconazol pueden disminuir significativamente. (Inducción de la CYP3A4/5)	La administración concomitante de CRESEMBA y etravirina está contraindicada.
Indinavir (Inhibidor y sustrato potentes de la CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{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).	No es necesario ajustar la dosis de CRESEMBA, se debe proceder con precaución dado que las reacciones adversas del fármaco pueden aumentar. Saquinavir: supervisión cuidadosa de cualquier

	Las concentraciones de isavuconazol pueden aumentar. (Inhibición de la CYP3A4/5).	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 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.	Se debe evitar la administración conjunta a menos que el posible

	(Inducción de la CYP3A4/5)	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% Dextrometorfano (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	Cafeína:	No es necesario ajustar la

(Sustrato de la CYP1A2)	AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	dosis de CRESEMBA. Cafeína: no es necesario ajustar la dosis.
<i>Ayudas para dejar de fumar</i>		
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.

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%), hipocalemia (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 hepato biliares	
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-glutamyl 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.

SOBREDOSIFICACION:

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.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Reconstitución

Para reconstituir un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión se debe añadir 5 ml de agua para preparaciones inyectables al vial. Se debe agitar el vial hasta disolver completamente el polvo. La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar posibles partículas y cambios de color. El concentrado reconstituido debe ser transparente y sin partículas visibles. Se debe diluir antes de la administración.

Dilución y administración

Tras la reconstitución, se debe extraer del vial la totalidad del contenido del concentrado reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión con al menos 250 ml de solución para inyección de cloruro de sodio a 0,9 mg/ml (0,9%) o solución de dextrosa a 50 mg/ml (5%). La solución de perfusión contiene aproximadamente 1,5 mg/ml de sulfato de isavuconazonio (correspondiente a aproximadamente 0,8 mg de isavuconazol por ml). Después de diluir de nuevo el concentrado reconstituido, la solución diluida puede mostrar partículas finas de isavuconazol de color blanco a translúcido, que no sedimentan (pero se 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.

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/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.

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.

PRESENTACION

Un vial de vidrio provisto de un tapón de goma y cápsula de aluminio con sello de plástico.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Este medicamento ha sido recetado para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.”

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO.

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

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Fa

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical S
927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, India

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Firma de revisión:

CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

PROYECTO DE ESTUCHE

**Cresemba®
Isavuconazol 100 mg
Cápsulas duras
Vía oral**

Industria Suiza

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

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

Excipientes:

Contenido de la cápsula:

Citrato de magnesio (anhidro), celulosa microcristalina, talco, sílice coloidal anhidra, ácido esteárico

Cubierta de la cápsula:

Hipromelosa, agua, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio).

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.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX**

Titular de la autorización de comercialización
Basilea Medical Ltd
United Kingdom

Importado por: Biotoscana Farma S.A.
Av. Presidente A. Illía 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.
Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico.
Elaborado por: SwissCo Services AG
Bahnhofstrasse 14, 4334 Sisseln, Suiza

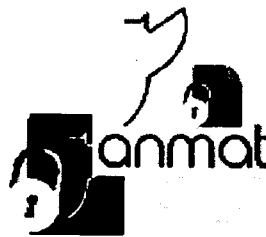
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

PROYECTO DE FOLIA

Cresemba®
Isavuconazol 100 mg
Cápsulas duras
Vía oral
Atención: No ingerir el disecante
Elaborado por: SwissCo Services AG



CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ESTUCHE

**Cresemba®
Isavuconazol 200mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía intravenosa**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

200 mg de Isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Excipientes: Manitol, Ácido sulfúrico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

1 Vial

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX**

Titular de la autorización de comercialización

Basilea Medical Ltd

United Kingdom

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, Indiana (IN), EE.UU.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

PROYECTO DE ETIQUETA

**Cresemba®
Isavuconazol 200mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía intravenosa**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

200 mg de Isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Excipientes: Manitol, Ácido sulfúrico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

1 Vial

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX**

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

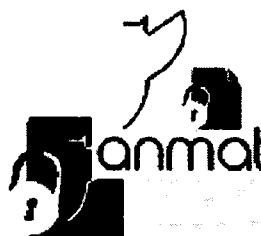
Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, Indiana (IN), EE.UU.



CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ESTUCHE

**Cresemba®
Isavuconazol 200mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía intravenosa**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

200 mg de Isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Excipientes: Manitol, Ácido sulfúrico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

1 Vial

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomiende a otras personas

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX**

Titular de la autorización de comercialización

Basilea Medical Ltd

United Kingdom

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, Indiana (IN), EE.UU.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

PROYECTO DE ETIQUETA

**Cresemba®
Isavuconazol 200mg
Polvo concentrado para perfusión
Vía intravenosa**

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

200 mg de Isavuconazol (como 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio).

Excipientes: Manitol, Ácido sulfúrico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

1 Vial

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 °C y 8 °C.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX

Importado por: Biotoscana Farma S.A.

Av Presidente A. Illia 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.

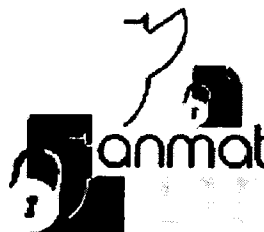
Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico

Elaborado por: Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC

927 S. Curry Pike, 47405 Bloomington, Indiana (IN), EE.UU.



CONGIUSTA Diego Nicolas



Biotoscana Farma S.A.
Directorio

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ESTUCHE

**Cresemba®
Isavuconazol 100 mg
Cápsulas duras
Vía oral**

Industria Suiza

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

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

Excipientes:

Contenido de la cápsula:

Citrato de magnesio (anhidro), celulosa microcristalina, talco, sílice coloidal anhidra, ácido esteárico

Cubierta de la cápsula:

Hipromelosa, agua, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio, goma gellan, acetato de potasio, edetato disódico, laurilsulfato sódico

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

PRESENTACIÓN

14 cápsulas duras (en dos blísteres de aluminio).

Cada cápsula está conectada a una bolsa con 'desecante' para proteger la cápsula de la humedad.

No perfora el blíster con el desecante.

No ingiera o use el desecante.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual; no se lo recomienda a otras personas

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD CERTIFICADO N° XX.XX**

Titular de la autorización de comercialización
Basilea Medical Ltd
United Kingdom

Importado por: Biotoscana Farma S.A.
Av. Presidente A. Illía 668/70, Villa Sarmiento, Morón, Bs. As.
Director Técnico: Diego N. Congiusta, Farmacéutico.
Elaborado por: SwissCo Services AG
Bahnhofstrasse 14, 4334 Sisseln, Suiza

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

PROYECTO DE FOLIA

Cresemba®

Isavuconazol 100 mg

Cápsulas duras

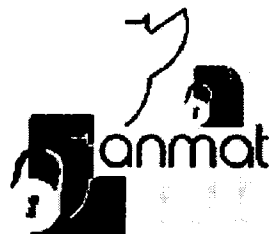
Vía oral

Atención: No ingerir el disecante

Elaborado por: SwissCo Services AG



CONGIUSTA Diego Nicolas



**Biotoscana Farma S.A.
Directorio**

**CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113**



5 de septiembre de 2018

DISPOSICIÓN N° 8985

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58804

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000319-17-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ISAVUCONAZOL 200 mg COMO ISAVUCONAZOL SULFATO 372,6 mg - POLVO PARA INYECTABLE	653668
ISAVUCONAZOL 100 mg COMO ISAVUCONAZOL SULFATO 186,3 mg - CAPSULA DURA	653671

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AA2), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 2



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 03 DE SEPTIEMBRE DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8985

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58804

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: BASILEA PHARMACEUTICA
INTERNATIONAL LTD

Representante en el país: BIOTOSCANA FARMA SA

N° de Legajo de la empresa: 7076

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CRESEMBA

Nombre Genérico (IFA/s): ISAVUCONAZOL

Concentración: 200 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ISAVUCONAZOL 200 mg COMO ISAVUCONAZOL SULFATO 372,6 mg
--

Excipiente (s)

MANITOL 96 mg POLVO ACIDO SULFURICO (PARA AJUSTE DE pH)
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: CADA FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CONTIENE ISAVUCONAZOL 200 MG (COMO 372,6 MG DE SULFATO DE ISAVUCONAZONIO) DE POLVO CONCENTRADO PARA PERFUSIÓN

Contenido por envase secundario: CADA ESTUCHE CONTIENE 1 VIAL DE ISAVUCONAZOL 200 MG DE POLVO CONCENTRADO PARA PERFUSIÓN

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 2º C hasta 8º C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24HS

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: 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

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

UTILIZAR INMEDIATAMENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC05

Acción terapéutica: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: CRESEMBA está indicado en adultos para el tratamiento de aspergilosis invasiva y mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTION LLC	PO BOX 3068 - 927 SOUTH CURRY PIKE BLOOMINGTON	INDIANA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTION LLC	PO BOX 3068 - 927 SOUTH CURRY PIKE BLOOMINGTON	INDIANA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTOSCANA FARMA SA	8391/14	AV PTE. ARTURO ILLIA 668/70, VILLA SARMIENTO, MORON PROVINCIA DE BUENOS AIRES	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

Nombre comercial: CRESEMBA

Nombre Genérico (IFA/s): ISAVUCONAZOL

Concentración: 100 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ISAVUCONAZOL 100 mg COMO ISAVUCONAZOL SULFATO 186,3 mg

Excipiente (s)

TALCO 40 mg POLVO
 SILICA COLOIDAL ANHIDRA 5 mg POLVO
 ACIDO ESTEARICO 10 mg POLVO
 HIPROMELOSA 93,5 mg CÁPSULA
 AGUA PURIFICADA 11,8 mg CÁPSULA
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,8 mg CÁPSULA
 DIOXIDO DE TITANIO 1,7 mg CÁPSULA
 GOMA GELLAM 0,6 mg CÁPSULA
 ACETATO DE POTASIO 0,4 mg CÁPSULA
 EDETATO DISODICO 0,2 mg CÁPSULA
 LAURILSULFATO DE SODIO trazas
 CITRATO DE MAGNESIO ANHIDRO 237 mg POLVO
 CELULOSA MICROCRISTALINA 108,6 mg POLVO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAT), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA



Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 7 CAPSULAS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: 14 CÁPSULAS DURAS (EN DOS BLÍSTERES DE ALUMINIO).

CADA CÁPSULA ESTÁ CONECTADA A UNA BOLSA CON DESECANTE PARA PROTEGER LA CÁPSULA DE LA HUMEDAD.

NO PERFORE EL BLÍSTER CON EL DESECANTE.

NO INGIERA O USE EL DESECANTE.

Presentaciones: 14

Período de vida útil: 30 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: J02AC05

Acción terapéutica: Antimicóticos para uso sistémico, derivados del triazol

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: CRESEMBA está indicado en adultos para el tratamiento de

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

aspergilosis invasiva y mucormicosis en pacientes para los que la anfotericina B no es apropiada.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
SWISSCO SERVICES AG	BAHNHOFSTRASSE 14	SISSELN	SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
BIOTOSCANA FARMA SA	8391/14	AV PTE. ARTURO ILLIA 668/70, VILLA SARMIENTO, MORON PROVINCIA DE BUENOS AIRES	VILLA SARMIENTO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



País de elaboración: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de origen: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

País de procedencia del producto: GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000319-17-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA