



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de isavuconazol (Cresemba®) en el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis

IPT, 55/2016

Versión 1

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016[†]

Las infecciones fúngicas invasoras (IFIs) afectan sobre todo a pacientes inmunodeprimidos causando una importante morbilidad y mortalidad (1). Aunque cuantitativamente la infección invasiva por *Candida* es la principal IFI, las infecciones causadas por hongos filamentosos oportunistas son particularmente importantes en pacientes muy inmunodeprimidos. La aspergilosis invasora y la mucormicosis son las IFIs eminentemente pulmonares causadas por hongos filamentosos oportunistas ambientales más frecuentes (2, 3).

La aspergilosis invasora es particularmente frecuente, aunque no exclusiva de esta población, en pacientes con determinadas hemopatías malignas (LAM) y receptores de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), población en la que dicha entidad es la primera causa de IFI (1, 4). La aspergilosis invasora afecta principalmente al pulmón aunque potencialmente puede haber diseminación a casi cualquier órgano en pacientes profundamente inmunodeprimidos. La mayoría de casos de aspergilosis invasora están causados por *Aspergillus fumigatus* mientras que la presencia de otras especies relevantes como *A. terreus*, *A. flavus*, y *A. niger* es menos frecuente en España. Hay un aumento en el aislamiento de cepas de *A. fumigatus* resistentes a azoles; si bien es cierto que este problema parece ser más relevante en el norte de Europa; datos provenientes de hospitales españoles demuestran una baja tasa de cepas resistentes (5, 6).

La aspergilosis invasora es una enfermedad mortal si el paciente no recibe tratamiento antifúngico efectivo o si se retrasa su instauración. De acuerdo a las recomendaciones de la SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) publicadas en 2011 y las recomendaciones de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) publicadas en 2016, voriconazol es el fármaco de elección para su tratamiento, representando la anfotericina B liposomal una alternativa de tratamiento (7, 8).

La mucormicosis es una infección menos frecuente pero con una importante mortalidad asociada (9). La diabetes descompensada ha sido, históricamente, el principal factor de riesgo para desarrollar la infección, aunque series recientes muestran un incremento en el número de casos con afectación pulmonar en enfermos inmunodeprimidos y con afectación cutánea en aquellos con la inmunidad intacta (10). Las especies de los géneros *Rhizopus* y *Lichtheimia* son las que con más frecuencia se aíslan en pacientes con mucormicosis.

No existen ensayos clínicos comparativos evaluando estrategias terapéuticas de la mucormicosis; las guías de la ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) recomiendan tratamiento antifúngico de manera urgente y el desbridamiento quirúrgico extenso puesto que esta aproximación se correlaciona con un mejor pronóstico del paciente con mucormicosis (11). Anfotericina B liposomal es el único fármaco de elección autorizado como tratamiento, la anfotericina B deoxicolato no se recomienda en la actualidad por su elevada toxicidad; posaconazol está recomendado como tratamiento de rescate, si bien no dispone de indicación en el tratamiento de mucormicosis (12).

Teniendo en cuenta estos aspectos, el tratamiento de la aspergilosis invasora y la mucormicosis presentan aún necesidades médicas no cubiertas.

ISAVUCONAZOL (CRESEMBA®) (13)

Isavuconazol (Cresemba®) ha sido autorizado en pacientes adultos para el tratamiento de:

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

Debido a la baja frecuencia de estas infecciones, isavuconazol fue designado como fármaco 'huérfano' el 4 de junio de 2014 (para mucormicosis) y el 4 julio de 2014 (para aspergilosis).

Isavuconazol (BAL4815) es el componente activo del profármaco soluble sulfato de isavuconazonio (BAL8557) que se transforma en la molécula activa a través de las esterasas plasmáticas. Isavuconazol está disponible como polvo para formulación intravenosa así como en cápsulas orales, en ambos casos como sulfato de isavuconazonio. Las cápsulas contienen 186,3 mg de sulfato de isavuconazonio equivalentes a 100 mg de isavuconazol, y los viales vienen con 372,6 mg de sulfato de isavuconazonio que equivalen a 200 mg de isavuconazol. La posología del fármaco recomendada, tanto para la formulación oral como la intravenosa, consiste en la administración de 6 dosis de carga (200 mg de isavuconazol / 8 h los dos primeros días) seguido de una dosis de mantenimiento de una única dosis de 200 mg diarios (14). La duración del tratamiento depende de la respuesta clínica del paciente, aunque los tratamientos con duración superior a seis meses deben ser cuidadosamente evaluados.

Farmacología

Isavuconazol es un fármaco que pertenece a la familia de los azoles, concretamente es un triazol.

Farmacodinamia

Del mismo modo que el resto de los triazoles, su mecanismo de acción consiste en la inhibición del enzima 14-alfa-lanosterol-desmetilasa, actividad que resulta en una depleción del ergosterol de la membrana celular del hongo. Isavuconazol presenta un amplio espectro de actividad antifúngica con una elevada actividad *in vitro* frente a la mayoría de especies de *Candida*, *Cryptococcus*, y *Aspergillus*; isavuconazol presenta moderada actividad frente a Mucorales (15, 16). Isavuconazol tiene actividad frente a otras levaduras y hongos filamentosos de relevancia clínica. Isavuconazol presenta resistencia cruzada con voriconazol en el caso de *Aspergillus fumigatus* (17) y resistencia cruzada con el resto de triazoles para el caso de *Candida* spp (18).

Farmacocinética

Isavuconazol presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas (>99%) y un elevado volumen de distribución. Presenta una absorción oral rápida y una biodisponibilidad del 98% que no se ve

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 11 de octubre de 2016

afectada por la ingestión de comida o el pH gástrico (19, 20). Presenta un metabolismo hepático lento mediado por el enzima CYP3A4 y CYP3A5 y una excreción urinaria baja; su semivida plasmática es de 100-130 horas, y para alcanzar niveles plasmáticos elevados de manera rápida se administran dosis de carga. Debido a la alta biodisponibilidad de la formulación oral, la terapia secuencial de la vía intravenosa a la oral es recomendable si el estado del paciente lo permite. No se requiere ajuste de dosis en función de la edad, función renal ni en pacientes con hepatopatía moderada o leve, aunque no se han realizado estudios en pacientes con hepatopatía severa (Child-Pugh C) (21).

Datos de un estudio fase II en pacientes neutropénicos mostraron una variabilidad inter-paciente tanto en la C_{max} (27,9-35,6%) como en el área bajo la curva (17,3-37,2-%) (22). El estudio concluyó que no se puede asumir una proporción lineal entre niveles séricos y dosis administrada, si bien (n=23) el escaso número de pacientes incluidos hacen necesario más estudios para aclarar este aspecto.

Eficacia

La evidencia científica disponible hasta el momento sobre la eficacia de isavuconazol para el tratamiento de la aspergilosis y para la mucormicosis proviene de dos estudios pivotaes: SECURE (14) y VITAL (23) respectivamente.

Aspergilosis invasora (estudio SECURE)

El estudio SECURE es un ensayo clínico doble ciego, multicéntrico que comparó isavuconazol con voriconazol para el tratamiento de IFI causada por hongos filamentosos, mayoritariamente aspergilosis pulmonar invasora (14). Un total de 527 pacientes adultos (≥ 18 años) con sospecha de IFI se estratificaron por región geográfica, trasplante allogénico de progenitores hematopoyéticos, o enfermedad maligna activa y fueron aleatorizados a recibir isavuconazol o voriconazol (1:1) de acuerdo a la siguiente dosificación: isavuconazol (200 mg IV / 8 h en los días +1 y +2, seguidos de 200 mg IV u oral diarios) o voriconazol (6 mg/kg IV / 12 h el día +1, seguido de 4 mg/kg IV / 12 h el día +2, seguido de 4 mg/kg IV / 12 h o 200 mg oral / 12 h desde el día +3 en adelante). La mayoría de los pacientes presentaban neoplasias hematológicas (84%), el 20% eran receptores de un TPH allogénico, y el 66% presentaban neutropenia al comienzo del tratamiento. Las categorías diagnósticas de los pacientes con IFI filamentosa fueron IFI probadas (n=65; 13%), IFI probables (n=207, 40%), IFI posible (n=208; 38%) de las cuales aproximadamente un 7% no eran aspergilosis invasoras.

El ensayo fue diseñado con un objetivo primario de no inferioridad para la mortalidad por cualquier causa a los 42 días desde la administración de la primera dosis de tratamiento usándose un margen de no inferioridad del 10% para la diferencia entre tratamientos. La mortalidad cruda a los 42 días de tratamiento fue del 19% en el brazo que recibió isavuconazol y 20% en el de voriconazol (límite superior del intervalo de confianza al 95% de la diferencia de 5,7%), concluyéndose la no inferioridad para isavuconazol. En cuanto a las variables secundarias, la respuesta global al tratamiento fue similar para el grupo que recibió isavuconazol y el que recibió voriconazol (respuesta completa de 35% vs 36%, respectivamente). La mortalidad analizada en el día 84 desde el inicio del tratamiento fue similar en ambos grupos.

Mucormicosis (estudio VITAL)

El estudio VITAL es un ensayo abierto de un único brazo en el que se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con IFI causada por hongos infrecuentes, mayoritariamente mucormicosis. Los pacientes recibieron isavuconazol a una dosis de 200 mg (IV u oral) / 8 h - dosificación similar a la del estudio SECURE - hasta la resolución del cuadro, fallo terapéutico, o hasta cumplir 180 días de

tratamiento; los pacientes se compararon con un grupo control del registro FungiScope y que habían recibido anfotericina B. La variable principal fue la respuesta al tratamiento (completa o parcial). Se incluyeron un total de 37 pacientes con mucormicosis que recibieron isavuconazol una media de 84 días. La mortalidad cruda en el día 42 desde el inicio del tratamiento fue similar a la referida en el registro para pacientes tratados con anfotericina B: 33% (isavuconazol) vs. 39% (anfotericina B) (23).

Seguridad (24)

Los datos de seguridad de isavuconazol son limitados por su corta experiencia en cuanto a su uso clínico. Los pacientes que reciben isavuconazol pueden experimentar elevaciones en las enzimas hepáticas; raramente esto implica discontinuación del tratamiento aunque es conveniente monitorizar la función hepática. La infusión intravenosa debe durar no menos de una hora para minimizar la aparición de efectos adversos (hipotensión, dificultad respiratoria, mareos, náuseas y dolor de cabeza). Los pacientes que reciben isavuconazol pueden raramente experimentar reacciones adversas cutáneas graves, lo que obligaría a suspender el tratamiento en estos casos. Algunos individuos sanos han experimentado acortamientos del intervalo QT por lo que no se recomienda administrar isavuconazol en aquellos individuos con síndrome de QT corto familiar o aquellos que reciben otra medicación que acorte dicho intervalo. Datos provenientes de estudios en animales demuestran que isavuconazol puede ser teratógeno y no se recomienda usar durante el embarazo o lactancia, salvo en situaciones de embarazadas con IFI que ponga en riesgo su vida.

En el estudio SECURE no se observaron diferencias significativas entre la proporción de pacientes que presentaron acontecimientos adversos cuando recibieron isavuconazol (96%) o voriconazol (98%) (P=0,122). Sin embargo, los pacientes tratados con isavuconazol tuvieron una proporción significativamente menor de toxicidad hepato-biliar (9% vs 16%; P=0,016), ocular (15% vs 27%; P=0,002) y cutánea (33% vs 42%; P=0,037).

La proporción de pacientes con efectos adversos atribuibles al fármaco fue menor también en el grupo que recibió isavuconazol frente al que recibió voriconazol (42% vs 60%; P<0,001), de la misma manera que la proporción de pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento por toxicidad atribuible al fármaco fue menor en el grupo de isavuconazol comparado con el de voriconazol (14% vs 23%) (14). Estas diferencias significativas entre isavuconazol y voriconazol referentes a efectos adversos fueron consistentes con el análisis de subgrupos de pacientes en cuanto a la edad, sexo, raza, origen étnico y región geográfica, trasplante allogénico, enfermedad maligna activa, y neutropenia.

Se han descrito interacciones medicamentosas potenciales en pacientes que han recibido isavuconazol. Estas interacciones pueden afectar los niveles séricos/AUC de isavuconazol o de los fármacos con los que interacciona. Se recomienda no administrar isavuconazol junto con carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, nafcilina, ketoconazol, prednisona, altas dosis de ritonavir, efavirenz, etravirina, o pioglitazona. Se debe de monitorizar estrechamente el uso de los siguientes fármacos si se administran junto con isavuconazol: ciclosporina, sirolimus, tacrolimus, micofenolato, alfentanilo, fentanilo, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, metformina, dabigatrán, indinavir, saquinavir, delavirdina, nevirapina, digoxina, aprepitant, y colchicina. A diferencia de otros azoles, la farmacocinética de isavuconazol no se afecta por el uso de inhibidores de la bomba de protones ni otros fármacos que alteren el pH gástrico como los antagonistas de los receptores H2.

Sólo existen datos de seguridad en pacientes adultos mayores de 18 años. Los datos provenientes de pacientes ancianos son limitados.

Se desconoce la seguridad del uso de isavuconazol en pacientes con hepatopatía severa por lo que se recomienda evitar el uso del mismo en pacientes con Child-Pugh clase C. Tampoco se cuenta con datos de seguridad en pacientes con tratamientos con una duración superior a la estudiada en los ensayos clínicos.

DISCUSIÓN

Las IFIs causadas por *Aspergillus* o Mucorales a menudo afectan a pacientes con enfermedades de base graves, lo cual hace que en muchas ocasiones fallezcan por la falta de control de su enfermedad de base y no por la micosis invasora *per se*. Por tanto, a la hora de evaluar la eficacia del tratamiento antifúngico es necesario evaluar no sólo la mortalidad como variable primaria sino también variables secundarias (cualquier causa de mortalidad, respuesta micológica o radiológica, seguridad y tolerancia del fármaco).

El mecanismo de acción de isavuconazol es similar al del resto de azoles y se basa en la inhibición de la síntesis de ergosterol, fenómeno que resulta tóxico para la célula fúngica. Isavuconazol presenta un amplio espectro de actividad que cubre a la mayoría de especies de *Candida* y *Aspergillus* spp. y una actividad moderada frente a los Mucorales. Se han descrito resistencias cruzadas entre isavuconazol y voriconazol en cepas de *Aspergillus fumigatus* con resistencia adquirida a azoles y con mutaciones en el gen *cyp51A*; el número de cepas con estas características reportadas en España es muy limitado en la actualidad. Isavuconazol, al igual que el resto de triazoles, tiene una actividad *in vitro* marginal frente a *Fusarium* spp. y *Scedosporium* spp.; estas especies son causa infrecuente de micosis invasora en pacientes profundamente inmunodeprimidos y suponen un reto para el manejo clínico.

En el estudio SECURE (25) isavuconazol demostró no inferioridad con respecto a voriconazol en la mortalidad evaluada tras 42 y 84 días después de iniciarse el tratamiento. En relación a la seguridad, los pacientes tratados con isavuconazol presentaron una proporción significativamente menor de toxicidad hepato-biliar, ocular y cutánea que voriconazol. Voriconazol plantea algunos problemas de seguridad que no se han observado con isavuconazol (variabilidad de los niveles plasmáticos, toxicidad ocular o del sistema nervioso central, hepatotoxicidad, tumores cutáneos o fluorosis en tratamientos prolongados), si bien hay que destacar que la información de seguridad es limitada para isavuconazol, y no es descartable que alguno de estos efectos puedan observarse durante la comercialización. Voriconazol en su presentación intravenosa presenta una limitación de uso en pacientes con insuficiencia renal por la presencia del excipiente sulfobutil éter ciclodextrina. Sin embargo, la formulación intravenosa de isavuconazol no contiene este excipiente lo que facilita su uso en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

El fármaco de elección de la mucormicosis invasora es la anfotericina B liposomal. Posaconazol, a pesar de no disponer de indicación autorizada, es una alternativa en pacientes en los que la anfotericina B fracasa o no es bien tolerada, y demostró una buena tolerabilidad en pacientes con micosis refractaria a otras terapias (25). Isavuconazol es también alternativa a la anfotericina B en este contexto.

Los efectos adversos atribuibles al uso de isavuconazol para el tratamiento de la mucormicosis (estudio VITAL) fueron similares a los reportados en el ensayo clínico para el tratamiento de la aspergilosis invasora. El espectro de actividad y las características farmacocinéticas de posaconazol e isavuconazol son muy parecidas por lo que a falta de más datos clínicos no se ve una clara ventaja de uno de los dos como mejor alternativa a anfotericina B liposomal para el tratamiento de rescate de la mucormicosis.

En resumen, para el tratamiento de la aspergilosis invasora, isavuconazol y voriconazol han demostrado una eficacia clínica

similar, si bien isavuconazol parece mejor tolerado que voriconazol. Sin embargo, existen algunos aspectos que deben ser clarificados en el futuro: isavuconazol sólo se ha estudiado en pacientes adultos mayores de 18 años, la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo clínico presentaron hemopatías malignas y otras poblaciones con riesgo de desarrollar aspergilosis (pacientes con EPOC) prácticamente no han sido estudiadas, los pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal fueron excluidos del ensayo clínico SECURE, y la seguridad de su uso en terapias con duraciones superiores a los 45 días (tiempo medio de la terapia recibida en los pacientes enrolados en el estudio SECURE) debe ser evaluada. Por último, se debe evaluar si el uso de isavuconazol requiere monitorización sérica de los pacientes.

Isavuconazol, además, es una alternativa a anfotericina B para el tratamiento de la mucormicosis.

CONCLUSIÓN

Isavuconazol es una alternativa a voriconazol en el tratamiento de la aspergilosis invasora. Los resultados del ensayo clínico parecen sugerir un mejor perfil de seguridad para isavuconazol, aspecto que deberá confirmarse post- autorización.

Isavuconazol representa una alternativa junto con posaconazol en el tratamiento de la mucormicosis refractaria o intolerante a anfotericina B liposomal.

El uso de isavuconazol debe ser evaluado en función del contexto clínico del paciente y el perfil de seguridad del fármaco y el contexto epidemiológico de sensibilidades antifúngicas.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre isavuconazol y las alternativas se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Azie N, Neofytos D, Pfaller M, Meier-Kriesche HU, Quan SP, Horn D. The PATH (Prospective Antifungal Therapy) Alliance(R) registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;73(4):293-300.
2. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection.* 2014;42(1):141-51.
3. Slavin M, van Hal S, Sorrell TC, Lee A, Marriott DJ, Daveson K, et al. Invasive infections due to filamentous fungi other than *Aspergillus*: epidemiology and determinants of mortality. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(5):490.
4. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, Munoz P, Pozo F, Pelaez T, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(7):870-7.
5. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJ, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *Clin Infect Dis.* 2016;62(3):362-8.
6. Escribano P, Pelaez T, Munoz P, Bouza E, Guinea J. Is azole resistance in *Aspergillus fumigatus* a problem in Spain? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2815-20.
7. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis



- and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4):e1-e60.
8. Fortun J, Carratala J, Gavalda J, Lizasoain M, Salavert M, de la Camara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(6):435-54.
9. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S23-34.
10. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(12):1859-67.
11. Torres-Narbona M, Guinea J, Munoz P, Bouza E. Zygomycetes and zygomycosis in the new era of antifungal therapies. *Rev Esp Quimioter*. 2007;20(4):375-86.
12. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 3:5-26.
13. Ficha. Técnica Cresemba® disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf. 2015.
14. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
15. Guinea J, Pelaez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In Vitro Antifungal Activities of Isavuconazole (BAL4815), Voriconazole, and Fluconazole against 1,007 Isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, and *Scedosporium* Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1396-400.
16. Thompson GR, 3rd, Wiederhold NP. Isavuconazole: a comprehensive review of spectrum of activity of a new triazole. *Mycopathologia*. 2010;170(5):291-313.
17. Gregson L, Goodwin J, Johnson A, McEntee L, Moore CB, Richardson M, et al. In vitro susceptibility of *Aspergillus fumigatus* to isavuconazole: correlation with itraconazole, voriconazole, and posaconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5778-80.
18. Sanglard D, Coste AT. Activity of Isavuconazole and Other Azoles against *Candida* Clinical Isolates and Yeast Model Systems with Known Azole Resistance Mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):229-38.
19. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):279-85.
20. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(1):286-93.
21. Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Spickermann J, Heep M, Peterfai E, Edwards DJ, et al. Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug BAL8557. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4885-90.
22. Cornely OA, Bohme A, Schmitt-Hoffmann A, Ullmann AJ. Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4):2078-85.
23. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016.
24. EPAR. de Cresemba disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002734/WC500196131.pdf. 2015.
25. Raad, II, Graybill JR, Bustamante AB, Cornely OA, Gaona-Flores V, Afif C, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006;42(12):1726-34.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Jesús Guinea Ortega.

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

**Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio
Catalán de la Salud**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.