

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține isavuconazol 200 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 372,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă până la galbenă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CRESEMBA este indicat la pacienții cu vârsta de 1 an și peste pentru tratamentul

- aspergilozei invazive
- mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Trebuie respectate recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a agenților antifungici.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul precoce ținut (preventiv sau ghidat de diagnostic) poate fi instituit în așteptarea confirmării bolii de către testele diagnostice specifice. Cu toate acestea, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antifungic trebuie ajustat în consecință.

În tabelul următor sunt furnizate informații detaliate privind recomandările de doze:

Tabel 1 Doze recomandate

	Doza de încărcare (la interval de 8 ore, în primele 48 de ore)¹	Doza de întreținere (o dată pe zi)²
Adulți	200 mg isavuconazol (un flacon) ³	200 mg isavuconazol (un flacon) ³
Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 1 an și sub 18 ani		
Greutatea corporală ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (un flacon) ³	200 mg isavuconazol (un flacon) ³
Greutatea corporală < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
¹ În total șase administrări. ² Doza de întreținere: cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare. ³ După reconstituire și diluare.		

Valoarea maximă pentru orice doză individuală de încărcare sau doză zilnică de întreținere administrată oricărui pacient copil și adolescent este de 200 mg isavuconazol.

Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic (vezi pct. 5.1).

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc (vezi pct. 5.1 și 5.3).

Trecerea la isavuconazol cu administrare orală

CRESEMBA este disponibil sub formă de capsule care conțin isavuconazol 100 mg și 40 mg. Datorită biodisponibilității orale crescute (98%, vezi pct. 5.2), trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice. Pentru recomandări detaliate privind dozele, a se vedea pct. 4.2 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Cresemba 40 mg și 100 mg capsule.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală, din moment ce nu sunt disponibile date relevante.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Nu se pot face recomandări privind doza pentru pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică, din moment ce nu sunt disponibile date relevante.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea isavuconazolului la pacienții copii cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Utilizare intravenoasă.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

CRESEMBA trebuie reconstituit, iar apoi trebuie diluat în continuare până la o concentrație corespunzătoare cu un interval de 0,4 până la 0,8 mg/ml isavuconazol, înainte de a fi administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de timp de minimum 1 oră, pentru a reduce riscul reacțiilor asociate perfuziei. Concentrațiile mai mari trebuie evitate, din moment ce acestea pot provoca iritație locală la locul administrării perfuziei. Perfuzia trebuie administrată printr-un set de perfuzie prevăzut cu un filtru integrat cu o membrană microporoasă din polietersulfonă (PES) având dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm. CRESEMBA trebuie administrat exclusiv prin perfuzie intravenoasă.

Pentru instrucțiuni detaliate privind reconstituirea și diluarea CRESEMBA înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu ketoconazol (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore) (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea la isavuconazol poate duce la reacții adverse printre care se numără: reacție anafilactică, hipotensiune arterială, insuficiență respiratorie, dispnee, erupție indusă de medicament, prurit și erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.8). În caz de reacție anafilactică, administrarea de isavuconazol trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

Se vor lua măsuri de precauție în cazul prescrierii isavuconazol la pacienți cu hipersensibilitate la alți agenți antifungici azolici.

Reacții asociate perfuziei

În timpul administrării intravenoase a isavuconazolului, au fost raportate reacții asociate perfuziei, inclusiv hipotensiune arterială, dispnee, amețală, paretezii, greață și cefalee (vezi pct. 4.8). În cazul apariției acestor reacții, perfuzia trebuie întreruptă.

Reacții adverse cutanate severe

În timpul tratamentului cu agenți antifungici azolici au fost raportate reacții adverse cutanate severe precum sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care un pacient dezvoltă o reacție adversă cutanată severă, administrarea CRESEMBA trebuie întreruptă.

Cardiovasculare

Scurtarea QT

Isavuconazolul este contraindicat la pacienți cu sindrom de QT scurt congenital (vezi pct. 4.3).

Într-un studiu privind intervalul QT realizat la subiecți umani sănătoși, isavuconazolul a scurtat intervalul QTc într-o manieră dependentă de concentrație. Pentru schema de tratament de 200 mg, diferența mediei celor mai mici pătrate (least squares mean, LSM) față de placebo a fost de 13,1 ms la 2 ore după administrarea dozei [ÎI 90%: 17,1; 9,1 ms]. Creșterea dozei la 600 mg a dus la o diferență a LSM față de placebo de 24,6 ms la 2 ore după administrarea dozei [ÎI 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomandă prudență în cazul prescrierii isavuconazol pacienților care iau alte medicamente despre care se cunoaște că scurtează intervalul QT, precum rufinamida.

Transaminaze hepatice crescute sau hepatită

Au fost raportate transaminaze hepatice crescute în studii clinice (vezi pct. 4.8). Creșterile transaminazelor hepatice au necesitat arareori întreruperea administrării isavuconazol. Trebuie avută în

vedere monitorizarea enzimelor hepatice, conform indicațiilor clinice. Hepatita a fost raportată cu agenți antifungici azolici, inclusiv isavuconazol.

Insuficiență hepatică severă

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru potențiala toxicitate medicamentoasă (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP3A4/5

Ketoconazolul este contraindicat (vezi pct 4.3). Pentru inhibitorul puternic al CYP3A4 precum lopinavir/ritonavir, s-a observat o creștere dublă a expunerii la isavuconazol. În cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4/5, poate fi preconizat un efect mai puțin pronunțat. Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5. Cu toate acestea, se recomandă prudență deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește (vezi pct. 4.5).

Inductori ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 precum aprepitant, prednison și pioglitazonă poate duce la reduceri ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice de isavuconazol; administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscul (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP3A4/5 inclusiv imunosupresoare

Isavuconazolul poate fi considerat un inhibitor moderat al CYP3A4/5, iar expunerea sistemică la medicamente metabolizate prin CYP3A4 poate fi crescută în cazul administrării concomitente de isavuconazol. Utilizarea concomitentă a isavuconazolului cu substraturi ale CYP3A4 precum imunosupresoarele tacrolimus, sirolimus sau ciclosporină poate crește expunerea sistemică la aceste medicamente. În timpul administrării concomitente s-ar putea să fie necesară monitorizarea adecvată a tratamentului medicamentos și ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP2B6

Isavuconazolul este un inductor al CYP2B6. Expunerea sistemică la medicamente metabolizate prin CYP2B6 poate fi redusă în cazul administrării concomitente de isavuconazol. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de isavuconazol cu substraturi ale CYP2B6, în special medicamente cu un indice terapeutic mic precum ciclofosfamida. Utilizarea substratului CYP2B6 efavirenz împreună cu isavuconazol este contraindicată, deoarece efavirenz este un inductor moderat al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale P-gp

Isavuconazolul poate crește expunerea la medicamente care sunt substraturi ale P-gp. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei unor medicamente care sunt substraturi ale P-gp, în special medicamente cu un indice terapeutic mic precum digoxină, colchicină și dabigatran etexilat, în cazul administrării concomitente a acestora cu isavuconazol (vezi pct. 4.5).

Limitările datelor clinice

Datele clinice pentru isavuconazol în tratamentul mucormicozei sunt limitate la un studiu clinic prospectiv necontrolat realizat la 37 de pacienți adulți cu mucormicoză dovedită sau probabilă care au utilizat isavuconazol ca tratament primar sau din cauză că alte tratamente antifungice (în principal amfotericina B) au fost inadecvate.

Pentru specia individuală *Mucorales*, datele privind eficacitatea clinică sunt foarte limitate, adesea, la unul sau doi pacienți (vezi pct. 5.1). Datele privind susceptibilitatea au fost disponibile doar într-un

subgrup limitat de cazuri. Aceste date indică faptul că respectivele concentrații de isavuconazol necesare pentru inhibare *in vitro* variază foarte mult între genurile/speciile din ordinul *Mucorales* și sunt în general mai mari decât concentrațiile necesare pentru inhibarea speciei *Aspergillus*. Trebuie reținut faptul că nu s-a realizat niciun studiu de stabilire a dozei pentru mucormicoză și că pacienților li s-a administrat aceeași doză de isavuconazol utilizată pentru tratamentul aspergilozei invazive.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul medicamentelor de a afecta farmacocinetica isavuconazolului

Isavuconazolul este un substrat al CYP3A4 și al CYP3A5 (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a unor medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai CYP3A5 poate crește concentrațiile plasmatice de isavuconazol. Administrarea concomitentă a unor medicamente care sunt inductori ai CYP3A4 și/sau ai CYP3A5 poate reduce concentrațiile plasmatice de isavuconazol.

Medicamente care inhibă CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de isavuconazol cu inhibitorul puternic al CYP3A4/5, ketoconazolul, este contraindicată, deoarece acest medicament poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pentru inhibitorul puternic al CYP3A4 precum lopinavir/ritonavir, s-a observat o creștere dublă a expunerii la isavuconazol. Pentru alți inhibitori puternici ai CYP3A4, precum claritromicină, indinavir și saquinavir, poate fi preconizat un efect mai puțin pronunțat în baza potenței lor relative. Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5. Cu toate acestea, se recomandă prudență deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește (vezi pct. 4.4).

Nu se consideră că este necesară ajustarea dozei în cazul inhibitorilor moderați până la slabi ai CYP3A4/5.

Medicamente care induc CYP3A4/5

Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu inductori potenți ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină este contraindicată, deoarece aceste medicamente pot reduce semnificativ concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 precum aprepitant, prednison și pioglitazonă poate duce la reduceri ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice de isavuconazol și administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu ritonavir în doze ridicate (>200 mg de două ori pe zi) este contraindicată, deoarece ritonavir în doze ridicate poate induce CYP3A4/5 și poate reduce concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3).

Potențialul isavuconazolului de a afecta expunerea la alte medicamente

Medicamente metabolizate prin CYP3A4/5

Isavuconazolul este un inhibitor moderat al CYP3A4/5; administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4/5 poate duce la concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente.

Medicamente metabolizate prin CYP2B6

Isavuconazolul este un inductor slab al CYP2B6; administrarea concomitentă a isavuconazolului poate duce la concentrații plasmatice reduse ale substraturilor CYP2B6.

Medicamente transportate de P-gp în intestin

Isavuconazolul este un inhibitor slab al glicoproteinei P (P-gp); administrarea concomitentă cu isavuconazol poate duce la concentrații plasmatice crescute ale substraturilor P-gp.

Medicamente transportate de BCRP

Isavuconazolul este un inhibitor *in vitro* al BCRP, prin urmare concentrațiile plasmatice ale substraturilor BCRP pot fi crescute. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a isavuconazolului cu substraturi ale BCRP.

Medicamente cu excreție renală prin intermediul unor proteine transportoare

Isavuconazolul este un inhibitor slab al transportorului de cationi organici de tip 2 (OCT2, organic cation transporter 2). Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale OCT2 poate duce la concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente.

Substraturi ale uridin difosfat glucuroniltransferazelor (UGT)

Isavuconazolul este un inhibitor slab al UGT. Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale UGT poate duce la concentrații plasmatice ușor crescute ale acestor medicamente.

Tabel privind interacțiunile

Interacțiunile dintre isavuconazol și medicamentele administrate concomitent sunt enumerate în tabelul 2 (creșterea este indicată prin „↑“, reducerea prin „↓“), ordonate în funcție de clasa terapeutică. Cu excepția cazurilor în care este specificat altfel, studiile detaliate în tabelul 2 au fost realizate la adulți cu doza recomandată de isavuconazol.

Tabelul 2 Interacțiuni

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (inductori puternici ai CYP3A4/5)	Concentrațiile de isavuconazol pot scădea (inducerea CYP3A prin intermediul carbamazepinei, fenitoinii și barbituricelor cu durată lungă de acțiune precum fenobarbitalul).	Administrarea concomitentă de isavuconazol cu carbamazepină, fenitoină și barbiturice cu durată lungă de acțiune precum fenobarbitalul este contraindicată.
<i>Antibacteriene</i>		
Rifampicină (inductor puternic al CYP3A4/5)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a rifampicinei este contraindicată.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Rifabutină (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a rifabutinei este contraindicată.
Nafcilină (inductor moderat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a nafcilinei este contraindicată.
Claritromicină (inhibitor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește.
Antifungice		
Ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4/5)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (inhibarea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a ketoconazolului este contraindicată.
Medicamente pe bază de plante		
Sunătoare (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4).	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a sunătoarei este contraindicată.
Imunosupresoare		
Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (substraturi ale CYP3A4/5)	Ciclosporină: ASC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: ASC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: ASC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (inhibarea CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus: monitorizarea concentrațiilor plasmatice și ajustarea adecvată a dozelor, dacă este cazul.
Micofenolat mofetil (MMF) (substrat al UGT)	Acid micofenolic (AMF, metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (inhibarea UGT)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. MMF: se recomandă monitorizarea pentru toxicitățile asociate AMF.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Prednison (substrat al CYP3A4)	Prednisolon (metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot scădea. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.
Opioide		
Opioide cu durată scurtă de acțiune (alfentanil, fentanil) (substrat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile opioidelor cu durată scurtă de acțiune pot crește. (inhibarea CYP3A4/5).	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Opioide cu durată scurtă de acțiune (alfentanil, fentanil): monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și reducerea dozei, dacă este cazul.
Metadonă (substrat al CYP3A4/5, 2B6 și 2C9)	S-metadonă (izomer opioid inactiv) ASC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Reducere de 40% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare R-metadonă (izomer opioid inactiv). ASC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (inducerea CYP2B6)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metadonă: nu este necesară ajustarea dozei.
Anticanceroase		
Alcaloizi din vinca (vincristină, vinblastină) (substraturi ale P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de alcaloizi din vinca pot crește. (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Alcaloizi din vinca: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și reducerea dozei, dacă este cazul.
Ciclofosfamidă (substrat al CYP2B6, CYP3A4)	Nestudiat. Metaboliții activi ai ciclofosfamidei pot crește sau scădea. (inducerea CYP2B6, inhibarea CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Ciclofosfamidă: monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate sau toxicități crescute și ajustarea dozei, dacă este cazul.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Metotrexat (substrat al BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexat: ASC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroxi-metabolit: ASC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanism necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metotrexat: nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți anticanceroși (daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan) (substraturi ale BCRP)	Nestudiat. Concentrațiile de daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan pot crește. (inhibarea BCRP)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă sau topotecan: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și reducerea dozei, dacă este cazul.
Antiemetice		
Aprepitant (inductor slab al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.
Antidiabetice		
Metformină (substrat al OCT1, OCT2 și MATE1)	Metformină: ASC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (inhibarea OCT2)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metformină: poate fi necesară reducerea dozei.
Repaglinidă (substrat al CYP2C8 și OATP1B1)	Repaglinidă: ASC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Repaglinidă: nu este necesară ajustarea dozei.
Pioglitazonă (inductor slab al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.
Anticoagulante		
Dabigatran etexilat (substrat al P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de dabigatran etexilat pot crește. (inhibarea P-gp).	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Dabigatran etexilat are un indice terapeutic mic și trebuie monitorizat, iar doza trebuie redusă dacă este cazul.
Warfarină (substrat al CYP2C9)	S-warfarină ASC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarină ASC _{inf} : ↑ 20%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Warfarină: nu este necesară ajustarea dozei.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C _{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
	C _{max} : ↓ 7%	
Agenți antiretrovirali		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inhibitori puternici ai CYP3A4/5 și substraturi)	Lopinavir: ASC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^a) Ritonavir: ASC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanism necunoscut) Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Lopinavir/ritonavir: nu este necesară ajustarea dozei pentru lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg la fiecare 12 ore, însă este necesară o monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate antivirală.
Ritonavir (la doze >200 mg la fiecare 12 ore) (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Ritonavir la doze ridicate poate reduce semnificativ concentrațiile de isavuconazol. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a dozelor ridicate de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore) este contraindicată.
Efavirenz (inductor moderat al CYP3A4/5 și substrat al CYP2B6)	Nestudiat. Concentrațiile de efavirenz pot scădea. (inducerea CYP2B6) Concentrațiile medicamentoase de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a efavirenz este contraindicată.
Etravirină (inductor moderat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a etravirinei este contraindicată.
Indinavir (inhibitor puternic și substrat al CYP3A4/5)	Indinavir: ^b) ASC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanism necunoscut) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Indinavir: monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate antivirală și creșterea dozei, dacă este cazul.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Saquinavir (inhibitor puternic al CYP3A4)	Nestudiat. Concentrațiile de saquinavir pot scădea (conform celor observate în cazul lopinavir/ritonavir) sau pot crește. (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Saquinavir: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul
Alți inhibitori de protează (de exemplu, fosamprenavir) (inhibitori puternici sau moderați și substraturi ale CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile inhibitorului de protează pot scădea (conform celor observate în cazul lopinavir/ritonavir) sau pot crește. (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Inhibitori de protează: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul.
Alți INNRT (de exemplu nevirapină) (inductori ai CYP3A4/5 și 2B6 și substraturi)	Nestudiat. Concentrațiile de INNRT pot scădea (inducerea CYP2B6 de către isavuconazol) sau crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. INNRT: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul.
Antiacide		
Esomeprazol (substrat al CYP2C19 și pH gastric ↑)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Esomeprazol: nu este necesară ajustarea dozei.
Omeprazol (substrat al CYP2C19 și pH gastric ↑)	Omeprazol: ASC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Omeprazol: nu este necesară ajustarea dozei.
Agenti hipolipemianți		
Atorvastatina și alte statine (substraturi ale CYP3A4, de exemplu, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (substraturi ale CYP3A4/5 și/sau BCRP)	Atorvastatina : ASC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Alte statine nu au fost studiate. Concentrațiile de statine pot crește. (inhibarea CYP3A4/5 sau BCRP)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Pe baza rezultatelor obținute cu atorvastatină, nu este necesară ajustarea dozei de statine. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse tipice ale statinelor.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Antiaritmice		
Digoxină (substrat al P-gp)	Digoxină: ASC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Digoxină: concentrațiile serice de digoxină trebuie să fie monitorizate și utilizate pentru ajustarea dozei de digoxină.
Contraceptive orale		
Etinilestradiol și noretindronă (substraturi ale CYP3A4/5)	Etinilestradiol ASC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindronă ASC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Etinilestradiol și noretindronă: nu este necesară ajustarea dozei.
Antitusive		
Dextrometorfan (substrat al CYP2D6)	Dextrometorfan: ASC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrofan (metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Dextrometorfan: nu este necesară ajustarea dozei.
Benzodiazepine		
Midazolam (substrat al CYP3A4/5)	Midazolam oral: ASC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (inhibarea CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Midazolam: monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor clinice recomandată și reducerea dozei, dacă este cazul.
Agent antigutos		
Colchicina (substrat al P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de colchicină pot crește. (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Colchicina are un indice terapeutic mic și trebuie să fie monitorizată; reducerea dozei, dacă este necesar.
Produse naturale		
Cafeina (substrat al CYP1A2)	Cafeina: ASC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Cafeina: nu este necesară ajustarea dozei.
Agenți ajutători pentru renunțarea la fumat		
Bupropionă (substrat al CYP2B6)	Bupropionă: ASC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (inducerea CYP2B6)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Bupropionă: creșterea dozei, dacă este necesar.

INNRT, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei; P-gp, glicoproteina P.

^{a)} % de scădere a valorilor medii ale nivelului minim

^{b)} Indinavir a fost studiat doar după o doză unică de 400 mg de isavuconazol.

ASC_{inf} = aria de sub profilurile concentrație plasmatică-timp extrapolate spre infinit; ASC_{tau} = aria de sub profilurile concentrație plasmatică-timp în intervalul de 24 h la starea de echilibru; C_{max} = concentrație plasmatică maximă; $C_{min,ss}$ = niveluri minime la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date rezultate din utilizarea CRESEMBA la femeile însărcinate. Studiile realizate pe animale au indicat existența unei toxicități reproductive (vezi pct. 5.3). Riscul potențial asupra oamenilor nu este cunoscut.

CRESEMBA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția pacienților cu infecții fungice severe sau potențial letale, la care isavuconazolul poate fi utilizat dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri asupra fătului.

Femei cu potențial fertil

CRESEMBA nu este recomandat la femeile cu potențial fertil care nu folosesc contracepție.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile referitoare la animale au indicat excreția isavuconazolului/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți și sugari.

Alăptarea trebuie să fie întreruptă în timpul tratamentului cu CRESEMBA.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectul isavuconazolului asupra fertilității umane. Studiile la animale nu au indicat afectarea fertilității la masculii sau femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Isavuconazolul are un potențial moderat de influențare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să evite conducerea de vehicule sau operarea de utilaje dacă resimt simptome precum starea de confuzie, somnolența, sincopel și/sau amețeală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului la adulți au fost reprezentate de valori ridicate ale testelor hepatice (7,9%), greață (7,4%), vărsături (5,5%), dispnee (3,2%), durere abdominală (2,7%), diaree (2,7%), reacție la nivelul locului de injectare (2,2%), cefalee (2,0%), hipokaliemie (1,7%) și erupție cutanată tranzitorie (1,7%).

Reacțiile adverse care conduc adesea la întreruperea permanentă a tratamentului cu isavuconazol la adulți au fost starea de confuzie (0,7%), insuficiența renală acută (0,7%), valori crescute de bilirubină din sânge (0,5%), convulsii (0,5%), dispnee (0,5%), epilepsie (0,5%), insuficiență respiratorie (0,5%) și vărsături (0,5%).

Tabelul cu lista reacțiilor adverse

Tabelul 3 prezintă reacțiile adverse ale isavuconazolului în tratamentul infecțiilor fungice invazive la adulți pe baza clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabel 3 Rezumatul reacțiilor adverse pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Neutropenie; Trombocitopenie [^] ; Pancitopenie; Leucopenie [^] ; Anemie [^]
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate [^]
Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică*
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipokaliemie; Scăderea apetitului
Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție [^] ; Hiponatremie
Tulburări psihice	
Frecvente	Delir ^{^#}
Mai puțin frecvente	Depresie; Insomnie [^]
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee; Somnolență
Mai puțin frecvente	Convulsii [^] ; Sincopă; Amețeală ; Parestezii [^] ; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie
Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie [^] ; Palpitații; Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare
Tulburări vasculare	
Frecvente	Tromboflebită [^]
Mai puțin frecvente	Colaps circulator; Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee [^] ; Insuficiență respiratorie acută [^]
Mai puțin frecvente	Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie; Epistaxis

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături; Diaree; Greață; Durere abdominală [^]
Mai puțin frecvente	Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Valori ridicate ale testelor hepatice ^{^#}
Mai puțin frecvente	Hepatomegalie; Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie [^] ; Prurit
Mai puțin frecvente	Peteșii; Alopecie; Erupecie medicamentoasă; Dermatită [^]
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Durere lombară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Durere toracică [^] ; Fatigabilitate; Reacție la nivelul locului de injectare [^]
Mai puțin frecvente	Edeme periferice [^] ; Stare generală alterată; Astenie

[^] Indică gruparea termenilor preferați corespunzători într-un singur concept medical.

* RA identificată după punerea pe piață.

Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate de mai jos

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Delirul include reacții de stare confuzională.

Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamyltransferazei, valori crescute ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală, hiperbilirubinemie, valori anormale ale testelor funcționale hepatice și valori crescute ale transaminazelor.

Efecte de laborator

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat activ realizat la 516 pacienți cu infecție fungică invazivă cauzată de specii de *Aspergillus* sau alți fungi filamentoși, la finalul tratamentului de studiu au fost raportate valori crescute ale transaminazelor hepatice (alanin aminotransferaza sau aspartat aminotransferaza) $> 3 \times$ limita superioară a normalului (LSN) la 4,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat isavuconazol. Creșterile semnificative ale transaminazelor hepatice $> 10 \times$ LSN au apărut la 1,2% dintre pacienții cu isavuconazol.

Copii și adolescenți

Siguranța clinică a isavuconazolului a fost evaluată la 77 de pacienți copii și adolescenți la care s-a administrat intravenos sau oral cel puțin o doză de isavuconazol. Grupul a inclus 46 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat isavuconazol ca doză unică și care au utilizat și alte medicamente antifungice în scop profilactic și 31 de pacienți cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză suspectată ori confirmată, cărora li s-a administrat isavuconazol ca tratament primar, timp de până la

181 de zile. În general, profilul de siguranță al isavuconazolului la copii și adolescenți a fost similar cu cel al adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele raportate la doze supratereapeutice ale isavuconazolului (echivalente la isavuconazol 600 mg/zi) evaluate într-un studiu privind intervalul QT mai frecvent decât în grupul cu doze terapeutice (echivalente la o doză de isavuconazol de 200 mg/zi) au inclus: cefaleea, amețeala, paresteziile, somnolența, deficitul de atenție, disgeuzia, xerostomia, diareea, hipoestezia orală, vărsăturile, bufeurile, anxietatea, agitația, palpitațiile, tahicardia, fotofobia și artralgia.

Gestionarea supradozelor

Isavuconazolul nu este eliminat prin hemodializă. Nu există niciun antidot specific față de isavuconazol. În cazul unei supradoze, trebuie instituit tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivat de triazol și tetrazol, codul ATC: J02AC05.

Mecanism de acțiune

Isavuconazolul este partea activă de moleculă formată după administrarea orală sau intravenoasă de sulfat de isavuconazoniu (vezi pct. 5.2).

Isavuconazolul își exercită efectul fungicid demonstrat prin blocarea sintezei ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulare fungice, prin inhibiția enzimei dependente de citocromul P-450 numite lanosterol 14-alfa-demetilază, responsabilă pentru conversia lanosterolului în ergosterol. Acest lucru duce la acumularea de precursori sterolici metilați și o depleție de ergosterol în interiorul membranei celulare, slăbind astfel structura și funcția membranei celulare fungice.

Microbiologie

În modelele animale de aspergiloză diseminată și pulmonară, indicele farmacodinamic (PD) important din punct de vedere al eficacității este reprezentat de expunerea împărțită la concentrația minimă inhibitorie (CMI) (ASC/CMI).

Nu s-a putut stabili o corelație clară între CMI *in vitro* și răspunsul clinic pentru speciile diferite (*Aspergillus* și *Mucorales*).

Concentrațiile de isavuconazol necesare pentru inhibarea speciilor de *Aspergillus* și a genurilor/speciilor din ordinul *Mucorales in vitro* au variat foarte mult. În general, concentrațiile de isavuconazol necesare pentru inhibarea *Mucorales* au fost mai mari decât cele necesare pentru inhibarea majorității speciei *Aspergillus*.

A fost demonstrată eficacitatea clinică împotriva următoarelor specii de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* și *A. terreus* (vezi mai jos).

Mecanism(e) de rezistență

Sensibilitatea redusă față de agenți antifungici triazolici a fost asociată cu mutații apărute la nivelul genelor fungice *cyp51A* și *cyp51B* care codifică proteina țintă lanosterol 14-alfa-demetilaza, implicată în biosinteza ergosterolului. Au fost raportate tulpini de fungi cu sensibilitate redusă *in vitro* la isavuconazol și nu poate fi exclusă rezistența încrucișată la voriconazol și alți agenți antifungici triazolici.

Tabel 4 Valori critice conform EUCAST

Specii de <i>Aspergillus</i>	Valoarea critică a concentrației minime inhibitorii (CMI) (mg/l)	
	≤S (Sensibil)	>R (Rezistent)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

În prezent, nu există date suficiente pentru stabilirea valorilor critice clinice pentru alte specii *Aspergillus*.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul aspergilozei invazive

Siguranța și eficacitatea isavuconazolului în tratamentul pacienților adulți cu aspergiloză invazivă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat activ, realizat la 516 pacienți cu infecție fungică invazivă cauzată de specii de *Aspergillus* sau alți fungi filamentoși. În cadrul populației cu intenție de tratament (ITT, intent-to-treat), 258 de pacienți au utilizat isavuconazol și 258 de pacienți au utilizat voriconazol. Isavuconazolul a fost administrat intravenos (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore în primele 48 de ore, urmat de tratament în doză unică zilnică intravenos sau oral (echivalent la isavuconazol 200 mg). Durata maximă de tratament definită de protocol a fost de 84 de zile. Durata medie de tratament a fost de 45 de zile.

Răspunsul global la finalul tratamentului (EOT, end-of-treatment) în populația modificată cu ITT (pacienți cu aspergiloză dovedită și probabilă pe baza citologiei, histologiei, culturii sau a testului galactomannan) a fost evaluat de către o comisie de analiză a datelor independentă și mascată. Populația modificată cu ITT a fost alcătuită din 123 de pacienți care au utilizat isavuconazol și 108 pacienți care au utilizat voriconazol. Răspunsul global în această populație a fost de n = 43 (35%) pentru isavuconazol și n = 42 (38,9%) pentru voriconazol. Diferența ajustată între tratamente (voriconazol – isavuconazol) a fost de 4,0% (interval de încredere 95%: -7,9; 15,9).

Mortalitatea de toate cauzele în ziua 42 în această populație a fost de 18,7% pentru isavuconazol și de 22,2 % pentru voriconazol. Diferența ajustată între tratamente (isavuconazol – voriconazol) a fost de -2,7% (interval de încredere 95%: -12,9; 7,5).

Tratamentul mucormicozei

În cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, 37 de pacienți adulți cu mucormicoză dovedită sau probabilă au utilizat isavuconazol în aceeași schemă de tratament care a fost utilizată pentru tratarea aspergilozei invazive. Durata medie de tratament a fost de 84 de zile pentru populația globală cu mucormicoză și de 102 zile pentru cei 21 de pacienți care nu au utilizat anterior tratament pentru mucormicoză. La pacienții cu mucormicoză probabilă sau dovedită, conform definiției Comisiei de

analiză a datelor (DRC, Data Review Committee), mortalitatea de toate cauzele în ziua 84 a fost de 43,2% (16/37) pentru populația globală de pacienți, 42,9% (9/21) pentru pacienții cu mucormicoză care au utilizat isavuconazol ca tratament primar și 43,8% (7/16) pentru pacienții cu mucormicoză care au utilizat isavuconazol care fuseseră refractari la o terapie antifungică anterioară sau nu au tolerat-o pe aceasta (în principal tratamente pe bază de amfotericină B). Rata globală de succes la finalul tratamentului conform evaluării Comisiei de analiză a datelor (DRC, Data Review Committee) a fost de 11/35 (31,4%), cu 5 pacienți care au fost considerați vindecați complet și 6 pacienți vindecați parțial. A fost observat un răspuns stabil la încă 10/35 pacienți (28,6%). La 9 pacienți cu mucormicoză cauzată de specii de *Rhizopus*, 4 pacienți au prezentat un răspuns favorabil la isavuconazol. La 5 pacienți cu mucormicoză cauzată de specii de *Rhizopus* nu a fost constatat niciun răspuns favorabil. Experiența clinică cu alte specii este foarte limitată (specii de *Lichtheimia* n=2, specii de *Cunninghamella* n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Copii și adolescenți

Siguranța clinică a isavuconazolului a fost evaluată la 77 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat intravenos sau oral cel puțin o doză de isavuconazol, inclusiv 31 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat isavuconazol în cadrul unui studiu clinic pentru tratamentul aspergilozei invazive sau mucormicozei. Isavuconazolul a fost sigur și bine tolerat în tratamentul aspergilozei invazive și mucormicozei la duratele vizate de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sulfatul de isavuconazoniu este un pre-medicament hidrosolubil care poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă sau oral, sub formă de capsule. După administrare, sulfatul de isavuconazoniu este hidrolizat rapid de esterazele plasmatice, rezultând partea activă de moleculă isavuconazol. Concentrațiile plasmatice ale pre-medicamentului sunt foarte mici și sunt detectabile doar pentru o perioadă scurtă de timp după administrarea intravenoasă.

Absorbție

După administrarea orală a CRESEMBA la subiecți adulți sănătoși, partea activă de moleculă isavuconazol este absorbită și atinge concentrații plasmatice maxime (C_{max}) la aproximativ 2-3 ore după administrarea unei doze unice și a unor doze multiple (vezi Tabel 5).

Tabel 5 Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru a isavuconazolului după administrarea orală a CRESEMBA la adulți sănătoși

Parametru statistic	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Media	7,5	20,0
DS	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (ore)		
Median	3,0	4,0
Interval	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
ASC (oră x mg/l)		
Media	121,4	352,8
DS	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

După cum este prezentat în tabelul 6 de mai jos, biodisponibilitatea absolută a isavuconazolului după administrarea orală a unei doze unice de CRESEMBA este de 98%. Pe baza acestor rezultate, administrarea intravenoasă și cea orală a dozelor pot fi utilizate alternativ.

Tabel 6 Comparație a farmacocineticii în cazul dozei orale și a celei intravenoase (media) la adulți

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg i.v.
ASC (oră x mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Timp de înjumătățire plasmatică (ore)	110	115

Efectul alimentelor asupra absorbției

Administrarea de CRESEMBA echivalent cu 400 mg isavuconazol împreună cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a isavuconazolului cu 9% și a crescut ASC cu 9%. CRESEMBA poate fi administrat împreună cu alimente sau fără acestea.

Distribuție

Isavuconazolul este distribuit extensiv, cu un volum de distribuție mediu la starea de echilibru (V_{ss}) de aproximativ 450 l. Isavuconazolul este legat în proporție mare (> 99%) de proteinele plasmatică umane, predominant de albumină.

Metabolizare

Studiile *in vitro/in vivo* arată că CYP3A4, CYP3A5 și, ulterior, uridin difosfat glucuroniltransferazele (UGT) sunt implicate în metabolizarea isavuconazolului.

După doze unice de sulfat de isavuconazoniu marcat cu ciano- ^{14}C și cu piridin-metil- ^{14}C administrate la om, în afară de partea activă de moleculă (isavuconazol) și de produsul de scindare inactiv, au fost identificați mai mulți metaboliți minori. Cu excepția părții active de moleculă isavuconazol, nu a fost identificat niciun metabolit individual care să aibă o ASC > 10% din materialul total marcat radioactiv.

Eliminare

După administrarea orală de sulfat de isavuconazoniu marcat radioactiv la subiecți sănătoși, în fecale a fost regăsită o medie de 46,1% din doza radioactivă, iar în urină a fost regăsită 45,5%.

Excreția renală a isavuconazolului sub formă nemodificată a fost de mai puțin de 1% din doza administrată.

Produsul de scindare inactiv este eliminat în principal prin metabolizare și excreția renală ulterioară a metaboliților.

Liniaritate/Non-liniaritate

Studiile realizate la subiecți sănătoși au demonstrat o relație de proporționalitate a parametrilor farmacocinetici ai isavuconazolului până la o doză de 600 mg pe zi.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Schemele terapeutice la copii și adolescenți au fost confirmate utilizând un model farmacocinetic populațional (FCpop) dezvoltat folosind date din trei studii clinice (N = 97); acesta a inclus două studii clinice (N = 73) efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 1 și < 18 ani, din care la 31 s-a administrat isavuconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive sau mucormicozei.

Expunerile prevăzute la isavuconazol pentru pacienții copii și adolescenți la starea de echilibru pe bază de grupe de vârstă diferite, indiferent de calea de administrare, sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabel 7 Valorile ASC (oră x mg/l) pentru isavuconazol la starea de echilibru în funcție de grupa de vârstă, greutate, calea de administrare și doză

Vârstă (ani)	Cale de administrare	Greutate (kg)	Doză	ASCse (oră x mg/l)
1 – < 3	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenos și oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenos și oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Expunerile prevăzute pentru pacienții copii și adolescenți, indiferent de calea de administrare și grupa de vârstă, au fost comparabile cu expunerile de la starea de echilibru (ASC_{se}) dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu infecții provocate de specii de *Aspergillus* și alți fungi filamentoși (ASC_{se} medie = 101,2 oră x mg/l cu o deviație standard (DS) = 55,9, vezi tabelul 7).

Expunerile prevăzute în cadrul schemei terapeutice pentru copii și adolescenți au fost mai mici decât expunerile pentru adulții care au utilizat mai multe doze zilnice supraterapeutice de isavuconazol 600 mg (Tabelul 7), caz în care au apărut mai multe evenimente adverse (vezi pct. 4.9).

Insuficiență renală

Nu au fost constatate modificări clinic semnificative ale C_{max} totale și ale ASC ale isavuconazolului la subiecți adulți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Dintre cei 403 pacienți care au utilizat isavuconazol în studiile clinice de fază 3, 79 (20%) pacienți au avut o valoare estimată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml/min/1,73 m². Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal. Isavuconazolul nu este ușor eliminabil prin dializă (vezi pct. 4.2).

Nu sunt disponibile date la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 100 mg de isavuconazol la 32 de pacienți adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și la 32 de pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (16 pacienți cu administrare intravenoasă și 16 pacienți cu administrare orală în fiecare clasă Child-Pugh), expunerea sistemică calculată prin metoda celor mai mici pătrate (ASC) a crescut cu 64% în grupul din clasa Child-Pugh A și cu 84% în grupul din clasa Child-Pugh B, în comparație cu 32 de subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală, cu ajustare pentru vârstă și greutate. Concentrațiile plasmatice medii (C_{max}) au fost cu 2% mai mici în grupul din clasa Child-Pugh A și cu

30% mai mici în grupul din clasa Child-Pugh B. Evaluările farmacocinetice ale isavuconazolului efectuate pe populații compuse din subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au demonstrat că populațiile cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au avut valori ale clearance-ului (CL) isavuconazolului cu 40%, respectiv cu 48% mai mici în comparație cu populația sănătoasă.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu sunt disponibile date la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan și iepure, expunerile sistemice la isavuconazol sub valorile terapeutice au fost asociate cu creșteri dependente de doză ale incidenței anomaliei osoase la descendenți (coaste supranumerare rudimentare). La șobolan a fost observată, de asemenea, o creștere dependentă de doză a incidenței fuziunilor de arcadă zigomatică la descendenți (vezi pct. 4.6).

Administrarea de sulfat de isavuconazoniu la șobolani în doză de 90 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol), în timpul sarcinii și în timpul perioadei de înțărare, a demonstrat o mortalitate perinatală crescută a puilor. Expunerea *in utero* la partea activă, isavuconazol, nu a avut niciun efect asupra fertilității sau dezvoltării normale a puilor care au supraviețuit.

După administrarea intravenoasă de sulfat de isavuconazoniu marcat cu ^{14}C la șobolani femele care alăptau, marcajul radioactiv a fost detectat în lapte.

Isavuconazolul nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi sau femele tratați cu doze orale de până la 90 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol).

Isavuconazolul nu are potențial mutagen sau genotoxic detectabil. Isavuconazolul a avut rezultat negativ într-un test de mutații bacteriene reversibile, a fost ușor clastogen la concentrații citotoxice în testul de aberație cromozomială în limfomul L5178Y tk+/- la șoarece și nu a prezentat creșteri biologice relevante sau statistice semnificative ale frecvenței micronucleilor într-un test al micronucleilor realizat *in vivo* la șobolan.

Isavuconazolul a demonstrat potențial carcinogen în studiile de carcinogenitate la rozătoare, cu durată de 2 ani. Este posibil ca tumorile de ficat și tiroidă să fie provocate de mecanisme specifice pentru rozătoare, care nu sunt relevante pentru om. La șobolanii masculi au fost observate fibroame și fibrosarcoame cutanate. Mecanismul care stă la baza acestui efect este necunoscut. La șobolanii femele au fost observate adenoame endometriale și carcinoame uterine, care se datorează probabil unei tulburări hormonale. Nu există o marjă de siguranță pentru aceste efecte. Nu poate fi exclusă relevanța la om pentru tumorile cutanate și uterine.

Isavuconazolul a produs inhibiția canalelor de potasiu hERG și a canalelor de calciu de tip L la o CI_{50} de 5,82 μM , respectiv 6,57 μM (de 34 de ori, respectiv de 38 de ori mai mare decât C_{max} a fracțiunii nelegate de proteine la om, la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Studiile de toxicologie *in vivo* cu administrare repetată a dozelor într-un interval de timp de 39 de săptămâni la maimuțe nu au arătat o prelungire a QTcF la doze de până la 40 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol).

Studii efectuate la puii de animale

Sulfatul de isavuconazoniu, atunci când a fost administrat puilor de șobolan, a demonstrat un profil toxicologic similar cu cel observat la animalele adulte. La puii de șobolan, toxicitatea legată de tratament considerată drept specifică rozătoarelor a fost observată la nivelul ficatului și tiroidei. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Pe baza valorii dozei care nu determină niciun efect advers utilizate la puii de șobolan, marjele de siguranță pentru sulfatul de isavuconazoniu au fost de aproximativ 0,2 până la 0,5 ori expunerea sistemică la doza de întreținere clinică pentru pacienții copii și adolescenți, similare cu cele observate la șobolanii adulți.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Evaluarea riscului de mediu a arătat că isavuconazolul poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Acid sulfuric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării după reconstituire și diluare au fost demonstrate pentru 24 de ore între 2°C și 8°C sau 6 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă acesta nu este utilizat imediat, utilizatorul este responsabil pentru intervalele de timp de păstrare și condițiile de păstrare care preced utilizarea. În mod normal, acestea nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice validate și controlate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un flacon de 10 ml din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc, capac din aluminiu și sigiliu din plastic.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Reconstituirea

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit prin adăugarea în flacon a 5 ml de apă pentru preparate injectabile. Concentratul reconstituit conține 40 mg de isavuconazol per ml. Flaconul trebuie agitat pentru dizolvarea completă a pulberii. Soluția

reconstituită trebuie inspectată vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Concentratul reconstituit trebuie să fie limpede și nu trebuie să conțină particule vizibile. Acesta trebuie diluat în continuare înainte de administrare.

Diluarea

Pacienți adulți, adolescenți și copii și cu o greutate corporală începând cu 37 kg:

După reconstituire, întregul conținut al concentratului reconstituit trebuie extras din fiolă și adăugat într-o pungă pentru perfuzie care conține 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția perfuzabilă conține aproximativ 0,8 mg isavuconazol per ml.

Pacienți copii și adolescenți cu o greutate corporală sub 37 kg:

Concentrația finală a soluției perfuzabile trebuie să fie în intervalul de 0,4 până la 0,8 mg de isavuconazol per ml. Concentrațiile mai mari trebuie evitate, deoarece acestea pot provoca iritație locală la locul administrării perfuziei.

Pentru a obține concentrația finală, volumul corespunzător de concentrat reconstituit pe baza recomandărilor de doze pentru copii și adolescenți (vezi pct. 4.2) trebuie scos din fiolă și adăugat într-o pungă pentru perfuzie care conține cantitatea corespunzătoare de solvent.

Volumul corespunzător pentru punca pentru perfuzie se calculează după cum urmează:

$$[\text{Doza necesară (mg)/concentrația finală (mg} \times \text{ml}^{-1})] - \text{Volumul concentratului (ml)}$$

Concentratul poate fi diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Administrare

După ce concentratul reconstituit este diluat în continuare, soluția diluată poate prezenta particule fine de culoare albă până la transparentă de isavuconazol, care nu sedimentează (însă vor fi îndepărtate de filtrul integrat). Soluția diluată trebuie amestecată cu blândețe sau punca trebuie rotită pentru a reduce la minimum formarea de particule. Vibrațiile inutile sau agitarea viguroasă a soluției trebuie evitate. Soluția perfuzabilă trebuie administrată printr-un set de perfuzie prevăzut cu un filtru integrat (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm) din polietersulfonă (PES). Se pot folosi injectomate, iar acestea trebuie poziționate înaintea setului de perfuzie. Indiferent de dimensiunea recipientului pentru soluția perfuzabilă folosit, trebuie administrat întregul volum din recipient, pentru a asigura administrarea întregii doze.

Isavuconazolul nu trebuie perfuzat pe aceeași linie sau canulă concomitent cu alte produse intravenoase.

Condițiile de păstrare după reconstituire și diluare sunt furnizate la pct. 6.3.

Dacă este posibil, administrarea intravenoasă a isavuconazolului trebuie finalizată într-un interval de timp de 6 ore după reconstituire și diluare la temperatura camerei. Dacă acest lucru nu este posibil, soluția perfuzabilă trebuie pusă la frigider imediat după ce a fost diluată, iar perfuzia trebuie finalizată într-un interval de timp de 24 de ore. Informații suplimentare referitoare la condițiile de păstrare după reconstituirea și diluarea medicamentului sunt furnizate la pct. 6.3.

O linie intravenoasă preexistentă trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Acest medicament este de unică folosință. Eliminați flacoanele utilizate parțial.

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3)

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1036/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 octombrie 2015
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 40 mg capsule

CRESEMBA 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă CRESEMBA 40 mg conține isavuconazol 40 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 74,5 mg).

Fiecare capsulă CRESEMBA 100 mg conține isavuconazol 100 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 186,3 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă CRESEMBA 40 mg: capsule de culoare portocaliu suedez (maro roșcat) având imprimat marcajul „CR40” pe capac cu cerneală neagră. Lungimea capsulei: 15,9 mm.

Capsulă CRESEMBA 100 mg: capsulă având corpul de culoare portocaliu suedez (maro roșcat) având imprimat marcajul „100” cu cerneală neagră și capacul de culoare albă având imprimat marcajul „C” cu cerneală neagră. Lungimea capsulei: 24,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

CRESEMBA capsule este indicat la adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de cel puțin 6 ani pentru tratamentul

- aspergilozei invazive
- mucormicozei la pacienții la care amfotericina B este inadecvată (vezi pct. 4.4 și 5.1)

Trebuie respectate recomandările ghidurilor oficiale cu privire la utilizarea adecvată a agenților antifungici.

CRESEMBA 40 mg capsule este indicat pentru utilizarea la pacienții copii și adolescenți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul precoce ținut (preventiv sau ghidat de diagnostic) poate fi instituit în așteptarea confirmării bolii de către testele diagnostice specifice. Cu toate acestea, odată ce aceste rezultate devin disponibile, tratamentul antifungic trebuie ajustat în consecință.

Tratament

În tabelele următoare sunt furnizate informații detaliate privind recomandările de doze:

Tabel 1 Doze recomandate de CRESEMBA la pacienți adulți

Doza de încărcare (de trei ori pe zi) ¹		Doza de întreținere (o dată pe zi) ²
La interval de 8 ore, în timpul zilelor 1 și 2	Doza zilnică totală în timpul zilelor 1 și 2	
Două capsule de 100 mg	Șase capsule de 100 mg	Două capsule de 100 mg

¹ În total șase administrări.
² Cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare.

Tabel 2 Doze recomandate de CRESEMBA la pacienți copii și adolescenți între 6 ani și sub 18 ani

Greutatea corporală (kg)	Doza de încărcare (de trei ori pe zi) ¹		Doza de întreținere (o dată pe zi) ²
	la fiecare 8 ore, în timpul zilelor 1 și 2	Doza zilnică totală în timpul zilelor 1 și 2	
16 kg – < 18 kg	Două capsule de 40 mg	Șase capsule de 40 mg	Două capsule de 40 mg
18 kg – < 25 kg	Trei capsule de 40 mg	Nouă capsule de 40 mg	Trei capsule de 40 mg
25 kg – < 32 kg	Patru capsule de 40 mg	Doisprezece capsule de 40 mg	Patru capsule de 40 mg
32 kg – < 37 kg	O capsulă de 100 mg și două capsule de 40 mg	Trei capsule de 100 mg și șase capsule de 40 mg	O capsulă de 100 mg și două capsule de 40 mg
≥ 37 kg	Cinci capsule de 40 mg sau Două capsule de 100 mg	Cincisprezece capsule de 40 mg sau Șase capsule de 100 mg	Cinci capsule de 40 mg sau Două capsule de 100 mg

¹ În total șase administrări.
² Cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză de încărcare.

Valoarea maximă pentru orice doză individuală de încărcare sau doză zilnică de întreținere administrată oricărui pacient copil și adolescent este de 200 mg isavuconazol.

Toate capsulele per doză trebuie luate în același timp.

Durata tratamentului trebuie stabilită pe baza răspunsului clinic (vezi pct. 5.1).

În cazul unui tratament de lungă durată peste 6 luni trebuie evaluat cu atenție raportul beneficiu/risc (vezi pct. 5.1 și 5.3).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Cu toate acestea, experiența clinică la pacienții vârstnici este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală stadiu terminal (vezi pct. 5.2).

Nu se pot face recomandări privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală, deoarece nu sunt disponibile date relevante.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasele Child-Pugh A și B) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Nu se pot face recomandări privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți cu insuficiență hepatică, deoarece nu sunt disponibile date relevante.

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de la un an până la sub 6 ani sau cu o greutate corporală mai mică de 16 kg ori care nu pot înghiți capsulele CRESEMBA 40 mg pot primi CRESEMBA sub formă de perfuzie intravenoasă.

Pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală de cel puțin 32 kg pot primi schema de dozare pentru adulți pentru a reduce numărul de capsule de administrat. Cu toate acestea, utilizarea capsulelor de CRESEMBA 100 mg nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.4).

Siguranța și eficacitatea CRESEMBA la pacienții copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost stabilite.

Trecerea la perfuzia intravenoasă

CRESEMBA este disponibil, de asemenea, sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă care conține isavuconazol 200 mg.

Datorită biodisponibilității orale ridicate (98%, vezi pct. 5.2), trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală este adecvată în cazul în care aceasta are indicații clinice.

Mod de administrare

Capsulele de CRESEMBA pot fi administrate împreună cu alimente sau fără acestea.

Capsulele de CRESEMBA trebuie înghițite întregi. Nu mestecați, zdrobiți, dizolvați sau deschideți capsulele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrare concomitentă cu ketoconazol (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu o doză ridicată de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore) (vezi pct. 4.5).

Administrare concomitentă cu inductori puternici ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină (vezi pct. 4.5).

Pacienți cu sindrom de QT scurt congenital (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Hipersensibilitatea la isavuconazol poate duce la reacții adverse printre care se numără: reacție anafilactică, hipotensiune arterială, insuficiență respiratorie, dispnee, erupție indusă de medicament,

prurit și erupție cutanată tranzitorie (vezi pct. 4.8). În caz de reacție anafilactică, administrarea de isavuconazol trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

Se vor lua măsuri de precauție în cazul prescrierii isavuconazol la pacienți cu hipersensibilitate la alți agenți antifungici azolici.

Reacții adverse cutanate severe

În timpul tratamentului cu agenți antifungici azolici au fost raportate reacții adverse cutanate severe precum sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care un pacient dezvoltă o reacție adversă cutanată severă, administrarea CRESEMBA trebuie întreruptă.

Cardiovasculare

Scurtarea QT

Isavuconazolul este contraindicat la pacienți cu sindrom de QT scurt congenital (vezi pct. 4.3). Într-un studiu privind intervalul QT realizat la subiecți umani sănătoși, isavuconazolul a scurtat intervalul QTc într-o manieră dependentă de concentrație. Pentru schema de tratament de 200 mg, diferența mediei celor mai mici pătrate (least squares mean, LSM) față de placebo a fost de 13,1 ms la 2 ore după administrarea dozei [ÎÎ 90%: 17,1; 9,1 ms]. Creșterea dozei la 600 mg a dus la o diferență a LSM față de placebo de 24,6 ms la 2 ore după administrarea dozei [ÎÎ 90%: 28,7; 20,4 ms].

Se recomandă prudență în cazul prescrierii isavuconazol pacienților care iau alte medicamente despre care se cunoaște că scurtează intervalul QT, precum rufinamida.

Transaminaze hepatice crescute sau hepatită

Au fost raportate transaminaze hepatice crescute în studii clinice (vezi pct. 4.8). Creșterile transaminazelor hepatice au necesitat arareori întreruperea administrării isavuconazol. Trebuie avută în vedere monitorizarea enzimelor hepatice, conform indicațiilor clinice. Hepatita a fost raportată cu agenți antifungici azolici, inclusiv isavuconazol.

Insuficiență hepatică severă

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru potențiala toxicitate medicamentoasă (vezi pct. 4.2, 4.8 și 5.2).

Pacienți copii și adolescenți

Isavuconazol nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală sau hepatică.

La pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 6 ani și sub 18 ani, cu o greutate corporală de cel puțin 32 kg se poate administra CRESEMBA 100 mg, pentru a reduce numărul de capsule care trebuie utilizate. Cu toate acestea, utilizarea capsulelor de CRESEMBA 100 mg nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți.

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Inhibitori ai CYP3A4/5

Ketoconazolul este contraindicat (vezi pct 4.3). Pentru inhibitorul puternic al CYP3A4 precum lopinavir/ritonavir, s-a observat o creștere dublă a expunerii la isavuconazol. În cazul inhibitorilor puternici ai CYP3A4/5, poate fi preconizat un efect mai puțin pronunțat. Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5. Cu

toate acestea, se recomandă prudență deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește (vezi pct. 4.5).

Inductori ai CYP3A4/5

Administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 precum aprepitant, prednison și pioglitazonă poate duce la reduceri ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice de isavuconazol; administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscul (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP3A4/5 inclusiv imunosupresoare

Isavuconazolul poate fi considerat un inhibitor moderat al CYP3A4/5, iar expunerea sistemică la medicamente metabolizate prin CYP3A4 poate fi crescută în cazul administrării concomitente de isavuconazol. Utilizarea concomitentă a isavuconazolului cu substraturi ale CYP3A4 precum imunosupresoarele tacrolimus, sirolimus sau ciclosporină poate crește expunerea sistemică la aceste medicamente. În timpul administrării concomitente s-ar putea să fie necesară monitorizarea adecvată a tratamentului medicamentos și ajustarea dozei (vezi pct. 4.5).

Substraturi ale CYP2B6

Isavuconazolul este un inductor al CYP2B6. Expunerea sistemică la medicamente metabolizate prin CYP2B6 poate fi redusă în cazul administrării concomitente de isavuconazol. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente de isavuconazol cu substraturi ale CYP2B6, în special medicamente cu un indice terapeutic mic precum ciclofosfamida. Utilizarea substratului CYP2B6 efavirenz împreună cu isavuconazol este contraindicată, deoarece efavirenz este un inductor moderat al CYP3A4/5 (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale P-gp

Isavuconazolul poate crește expunerea la medicamente care sunt substraturi ale P-gp. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei unor medicamente care sunt substraturi ale P-gp, în special medicamente cu un indice terapeutic mic precum digoxină, colchicină și dabigatran etexilat, în cazul administrării concomitente a acestora cu isavuconazol (vezi pct. 4.5).

Limitările datelor clinice

Datele clinice pentru isavuconazol în tratamentul mucormicozei sunt limitate la un studiu clinic prospectiv necontrolat realizat la 37 de pacienți cu mucormicoză dovedită sau probabilă care au utilizat isavuconazol ca tratament primar sau din cauză că alte tratamente antifungice (în principal amfotericina B) au fost inadecvate.

Pentru specia individuală *Mucorales*, datele privind eficacitatea clinică sunt foarte limitate, adesea, la unul sau doi pacienți (vezi pct. 5.1). Datele privind susceptibilitatea au fost disponibile doar într-un subgrup limitat de cazuri. Aceste date indică faptul că respectivele concentrații de isavuconazol necesare pentru inhibare *in vitro* variază foarte mult între genurile/speciile din ordinul *Mucorales* și sunt în general mai mari decât concentrațiile necesare pentru inhibarea speciei *Aspergillus*. Trebuie reținut faptul că nu s-a realizat niciun studiu de stabilire a dozei pentru mucormicoză și că pacienților li s-a administrat aceeași doză de isavuconazol utilizată pentru tratamentul aspergilozei invazive.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul medicamentelor de a afecta farmacocinetica isavuconazolului

Isavuconazolul este un substrat al CYP3A4 și al CYP3A5 (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă a unor medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 și/sau ai CYP3A5 poate crește concentrațiile plasmatice de isavuconazol. Administrarea concomitentă a unor medicamente care sunt inductori ai CYP3A4 și/sau ai CYP3A5 poate reduce concentrațiile plasmatice de isavuconazol.

Medicamente care inhibă CYP3A4/5

Administrarea concomitentă de isavuconazol cu inhibitorul puternic al CYP3A4/5, ketoconazolul, este contraindicată, deoarece acest medicament poate crește semnificativ concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pentru inhibitorul puternic al CYP3A4 precum lopinavir/ritonavir, s-a observat o creștere dublă a expunerii la isavuconazol. Pentru alți inhibitori puternici ai CYP3A4, precum claritromicină, indinavir și saquinavir, poate fi preconizat un efect mai puțin pronunțat în baza potenței lor relative. Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4/5. Cu toate acestea, se recomandă prudență deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește (vezi pct. 4.4).

Nu se consideră că este necesară ajustarea dozei în cazul inhibitorilor moderați până la slabi ai CYP3A4/5.

Medicamente care induc CYP3A4/5

Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu inductori potenți ai CYP3A4/5 precum rifampicină, rifabutină, carbamazepină, barbiturice cu durată lungă de acțiune (de exemplu fenobarbital), fenitoină și sunătoare sau cu inductori moderați ai CYP3A4/5 precum efavirenz, nafcilină și etravirină este contraindicată, deoarece aceste medicamente pot reduce semnificativ concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 precum aprepitant, prednison și pioglitazonă poate duce la reduceri ușoare până la moderate ale concentrațiilor plasmatice de isavuconazol și administrarea concomitentă cu inductori slabi ai CYP3A4/5 trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscul (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă cu ritonavir în doze ridicate (>200 mg de două ori pe zi) este contraindicată, deoarece ritonavir în doze ridicate poate induce CYP3A4/5 și poate reduce concentrațiile plasmatice de isavuconazol (vezi pct. 4.3).

Potențialul isavuconazolului de a afecta expunerea la alte medicamente

Medicamente metabolizate prin CYP3A4/5

Isavuconazolul este un inhibitor moderat al CYP3A4/5; administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4/5 poate duce la concentrații plasmatice crescute ale acestor medicamente.

Medicamente metabolizate prin CYP2B6

Isavuconazolul este un inductor slab al CYP2B6; administrarea concomitentă a isavuconazolului poate duce la concentrații plasmatice reduse ale substraturilor CYP2B6.

Medicamente transportate de P-gp în intestin

Isavuconazolul este un inhibitor slab al glicoproteinei P (P-gp); administrarea concomitentă cu isavuconazol poate duce la concentrații plasmatice crescute ale substraturilor P-gp.

Medicamente transportate de BCRP

Isavuconazolul este un inhibitor *in vitro* al BCRP, prin urmare concentrațiile plasmatice ale substraturilor BCRP pot fi crescute. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a isavuconazolului cu substraturi ale BCRP.

Medicamente cu excreție renală prin intermediul unor proteine transportoare

Isavuconazolul este un inhibitor slab al transportorului de cationi organici de tip 2 (OCT2, organic cation transporter 2). Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale OCT2 poate duce la concentrații plasmatică crescute ale acestor medicamente.

Substraturi ale uridin difosfat glucuroniltransferazelor (UGT)

Isavuconazolul este un inhibitor slab al UGT. Administrarea concomitentă a isavuconazolului cu medicamente care sunt substraturi ale UGT poate duce la concentrații plasmatică ușor crescute ale acestor medicamente.

Tabel privind interacțiunile

Interacțiunile dintre isavuconazol și medicamentele administrate concomitent sunt enumerate în tabelul 3 (creșterea este indicată prin „↑”, reducerea prin „↓”), ordonate în funcție de clasa terapeutică. Cu excepția cazurilor în care este specificat altfel, studiile detaliate în tabelul 3 au fost realizate cu doza recomandată de isavuconazol.

Tabelul 3 Interacțiuni

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
<i>Anticonvulsivante</i>		
Carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (inductori puternici ai CYP3A4/5)	Concentrațiile de isavuconazol pot scădea (inducerea CYP3A prin intermediul carbamazepinei, fenitoinii și barbituricelor cu durată lungă de acțiune precum fenobarbitalul).	Administrarea concomitentă de isavuconazol cu carbamazepină, fenitoină și barbiturice cu durată lungă de acțiune precum fenobarbitalul este contraindicată.
<i>Antibacteriene</i>		
Rifampicină (inductor puternic al CYP3A4/5)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a rifampicinei este contraindicată.
Rifabutină (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a rifabutinei este contraindicată.
Nafcilină (inductor moderat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a nafcilinei este contraindicată.
Claritromicină (inhibitor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Antifungice		
Ketoconazol (inhibitor puternic al CYP3A4/5)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (inhibarea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a ketoconazolului este contraindicată.
Medicamente pe bază de plante		
Sunătoare (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4).	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a sunătoarei este contraindicată.
Imunosupresoare		
Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus (substraturi ale CYP3A4/5)	Ciclosporină: ASC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: ASC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: ASC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (inhibarea CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Ciclosporină, sirolimus, tacrolimus: monitorizarea concentrațiilor plasmatice și ajustarea adecvată a dozelor, dacă este cazul.
Micofenolat mofetil (MMF) (substrat al UGT)	Acid micofenolic (AMF, metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (inhibarea UGT)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. MMF: se recomandă monitorizarea pentru toxicitățile asociate AMF.
Prednison (substrat al CYP3A4)	Prednisolon (metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot scădea. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.
Opioid		
Opioid cu durată scurtă de acțiune (alfentanil, fentanil) (substrat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile opioidelor cu durată scurtă de acțiune pot crește. (inhibarea CYP3A4/5).	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Opioid cu durată scurtă de acțiune (alfentanil, fentanil): monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
		și reducerea dozei, dacă este cazul.
Metadonă (substrat al CYP3A4/5, 2B6 și 2C9)	S-metadonă (izomer opioid inactiv) ASC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Reducere de 40% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare R-metadonă (izomer opioid inactiv). ASC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (inducerea CYP2B6)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metadonă: nu este necesară ajustarea dozei.
Anticanceroase		
Alcaloizi din vinca (vincristină, vinblastină) (substraturi ale P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de alcaloizi din vinca pot crește. (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Alcaloizi din vinca: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și reducerea dozei, dacă este cazul.
Ciclofosfamidă (substrat al CYP2B6, CYP3A4)	Nestudiat. Metaboliții activi ai ciclofosfamidei pot crește sau scădea. (inducerea CYP2B6, inhibarea CYP3A4)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Ciclofosfamidă: monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate sau toxicități crescute și ajustarea dozei, dacă este cazul.
Metotrexat (substrat al BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexat: ASC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroxi-metabolit: ASC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mecanism necunoscut)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metotrexat: nu este necesară ajustarea dozei.
Alți agenți anticanceroși (daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan) (substraturi ale BCRP)	Nestudiat. Concentrațiile de daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan pot crește. (inhibarea BCRP)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă sau topotecan: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și reducerea dozei, dacă este cazul.
Antiemetice		
Aprepitant (inductor slab al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea.	Administrarea concomitentă trebuie să fie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
	(inducerea CYP3A4/5)	beneficiul potențial depășește riscurile.
Antidiabetice		
Metformină (substrat al OCT1, OCT2 și MATE1)	Metformină: ASC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (inhibarea OCT2)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Metformină: poate fi necesară reducerea dozei.
Repaglinidă (substrat al CYP2C8 și OATP1B1)	Repaglinidă: ASC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Repaglinidă: nu este necesară ajustarea dozei.
Pioglitazonă (inductor slab al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă trebuie evitată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile.
Anticoagulante		
Dabigatran etexilat (substrat al P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de dabigatran etexilat pot crește. (inhibarea P-gp).	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Dabigatran etexilat are un indice terapeutic mic și trebuie monitorizat, iar doza trebuie redusă dacă este cazul.
Warfarină (substrat al CYP2C9)	S-warfarină ASC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarină ASC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Warfarină: nu este necesară ajustarea dozei.
Agenti antiretrovirali		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inhibitori puternici ai CYP3A4/5 și substraturi)	Lopinavir: ASC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^a) Ritonavir: ASC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanism necunoscut) Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Lopinavir/ritonavir: nu este necesară ajustarea dozei pentru lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg la fiecare 12 ore, însă este necesară o monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate antivirală.
Ritonavir (la doze >200 mg la fiecare 12 ore) (inductor puternic al CYP3A4/5)	Nestudiat. Ritonavir la doze ridicate poate reduce semnificativ concentrațiile de isavuconazol.	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a dozelor ridicate de ritonavir (>200 mg la fiecare 12 ore) este contraindicată.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
	(inducerea CYP3A4/5)	
Efavirenz (inductor moderat al CYP3A4/5 și substrat al CYP2B6)	Nestudiat. Concentrațiile de efavirenz pot scădea. (inducerea CYP2B6) Concentrațiile medicamentoase de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a efavirenz este contraindicată.
Etravirină (inductor moderat al CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile de isavuconazol pot scădea semnificativ. (inducerea CYP3A4/5)	Administrarea concomitentă a isavuconazolului și a etravirinei este contraindicată.
Indinavir (inhibitor puternic și substrat al CYP3A4/5)	Indinavir: ^b) ASC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mecanism necunoscut) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Indinavir: monitorizare atentă a oricărei lipse de eficacitate antivirală și creșterea dozei, dacă este cazul.
Saquinavir (inhibitor puternic al CYP3A4)	Nestudiat. Concentrațiile de saquinavir pot scădea (conform celor observate în cazul lopinavir/ritonavir) sau pot crește. (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol; se recomandă să procedați cu atenție deoarece reacțiile adverse la medicament pot crește. Saquinavir: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul
Alți inhibitori de protează (de exemplu, fosamprenavir) (inhibitori puternici sau moderați și substraturi ale CYP3A4/5)	Nestudiat. Concentrațiile inhibitorului de protează pot scădea (conform celor observate în cazul lopinavir/ritonavir) sau pot crește. (inhibarea CYP3A4) Concentrațiile de isavuconazol pot crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Inhibitori de protează: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul.

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C_{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
Alți INNRT (de exemplu nevirapină) (inductori ai CYP3A4/5 și 2B6 și substraturi)	Nestudiat. Concentrațiile de INNRT pot scădea (inducerea CYP2B6 de către isavuconazol) sau crește. (inhibarea CYP3A4/5)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. INNRT: monitorizare atentă pentru orice caz de toxicitate medicamentoasă și/sau lipsă de eficacitate antivirală și ajustarea dozei, dacă este cazul.
Antiacide		
Esomeprazol (substrat al CYP2C19 și pH gastric ↑)	Isavuconazol: ASC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Esomeprazol: nu este necesară ajustarea dozei.
Omeprazol (substrat al CYP2C19 și pH gastric ↑)	Omeprazol: ASC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Omeprazol: nu este necesară ajustarea dozei.
Agenti hipolipemianți		
Atorvastatina și alte statine (substraturi ale CYP3A4, de exemplu, simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (substraturi ale CYP3A4/5 și/sau BCRP)	Atorvastatina: ASC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Alte statine nu au fost studiate. Concentrațiile de statine pot crește. (inhibarea CYP3A4/5 sau BCRP)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Pe baza rezultatelor obținute cu atorvastatină, nu este necesară ajustarea dozei de statine. Se recomandă monitorizarea reacțiilor adverse tipice ale statinelor.
Antiaritmice		
Digoxină (substrat al P-gp)	Digoxină: ASC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Digoxină: concentrațiile serice de digoxină trebuie să fie monitorizate și utilizate pentru ajustarea dozei de digoxină.
Contraceptive orale		
Etinilestradiol și noretindronă (substraturi ale CYP3A4/5)	Etinilestradiol ASC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindronă ASC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Etinilestradiol și noretindronă: nu este necesară ajustarea dozei.
Antitusive		
Dextrometorfan (substrat al CYP2D6)	Dextrometorfan: ASC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrofan (metabolit activ): ASC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Dextrometorfan: nu este necesară ajustarea dozei.
Benzodiazepine		
Midazolam (substrat al CYP3A4/5)	Midazolam oral: ASC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Midazolam: monitorizarea atentă a semnelor și simptomelor

Medicamentul administrat concomitent în funcție de domeniul terapeutic	Efecte asupra concentrațiilor medicamentelor/ Modificarea mediei geometrice (%) a ASC, C _{max} (Modul de acțiune)	Recomandare referitoare la administrarea concomitentă
	(inhibarea CYP3A4)	clinice recomandată și reducerea dozei, dacă este cazul.
Agent antigutos		
Colchicina (substrat al P-gp)	Nestudiat. Concentrațiile de colchicină pot crește. (inhibarea P-gp)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Colchicina are un indice terapeutic mic și trebuie să fie monitorizată; reducerea dozei, dacă este necesar.
Produse naturale		
Cafeina (substrat al CYP1A2)	Cafeina: ASC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Cafeina: nu este necesară ajustarea dozei.
Agente ajutătoare pentru renunțarea la fumat		
Bupropionă (substrat al CYP2B6)	Bupropionă: ASC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (inducerea CYP2B6)	Nu este necesară ajustarea dozei de isavuconazol. Bupropionă: creșterea dozei, dacă este necesar.

INNRT, inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei; P-gp, glicoproteina P.

a) % de scădere a valorilor medii ale nivelului minim

b) Indinavir a fost studiat doar după o doză unică de 400 mg de isavuconazol.

ASC_{inf} = aria de sub profilurile concentrație plasmatică-timp extrapolate spre infinit; ASC_{tau} = aria de sub profilurile concentrație plasmatică-timp în intervalul de 24 h la starea de echilibru; C_{max} = concentrație plasmatică maximă; C_{min,ss} = niveluri minime la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date rezultate din utilizarea CRESEMBA la femeile însărcinate.

Studiile realizate pe animale au indicat existența unei toxicități reproductive (vezi pct. 5.3). Riscul potențial asupra oamenilor nu este cunoscut.

CRESEMBA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția pacienților cu infecții fungice severe sau potențial letale, la care isavuconazolul poate fi utilizat dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri asupra fătului.

Femei cu potențial fertil

CRESEMBA nu este recomandat la femeile cu potențial fertil care nu folosesc contracepție.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile referitoare la animale au indicat excreția isavuconazolului/metaboliților în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți și sugari.

Alăptarea trebuie să fie întreruptă în timpul tratamentului cu CRESEMBA.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectul isavuconazolului asupra fertilității umane. Studiile la animale nu au indicat afectarea fertilității la masculii sau femelele de șobolan (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Isavuconazolul are un potențial moderat de influențare a capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții trebuie să evite conducerea de vehicule sau operarea de utilaje dacă resimt simptome precum starea de confuzie, somnolența, sincopel și/sau amețală.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate tratamentului la adulți au fost reprezentate de valori ridicate ale testelor hepatice (7,9%), greață (7,4%), vărsături (5,5%), dispnee (3,2%), durere abdominală (2,7%), diaree (2,7%), reacție la nivelul locului de injectare (2,2%), cefalee (2,0%), hipokaliemie (1,7%) și erupție cutanată tranzitorie (1,7%).

Reacțiile adverse care conduc adesea la întreruperea permanentă a tratamentului cu isavuconazol la adulți au fost starea de confuzie (0,7%), insuficiența renală acută (0,7%), valori crescute de bilirubină din sânge (0,5%), convulsii (0,5%), dispnee (0,5%), epilepsie (0,5%), insuficiență respiratorie (0,5%) și vărsături (0,5%).

Tabelul cu lista reacțiilor adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse ale isavuconazolului în tratamentul infecțiilor fungice invazive la adulți pe baza clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); și mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Rezumatul reacțiilor adverse pe baza clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări hematologice și limfatice	
Mai puțin frecvente	Neutropenie; Trombocitopenie [^] ; Pancitopenie; Leucopenie [^] ; Anemie [^]
Tulburări ale sistemului imunitar	
Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate [^]
Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică*

Clasa de aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hipokaliemie; Scăderea apetitului
Mai puțin frecvente	Hipomagneziemie; Hipoglicemie; Hipoalbuminemie; Malnutriție^; Hiponatremie
Tulburări psihice	
Frecvente	Delir^#
Mai puțin frecvente	Depresie; Insomnie^
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee; Somnolență
Mai puțin frecvente	Convulsii^; Sincopă; Amețeală; Paretezii^; Encefalopatie; Presincopă; Neuropatie periferică; Disgeuzie
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Fibrilație atrială; Tahicardie; Bradicardie^; Palpitații; Flutter atrial; QT scurtat pe electrocardiogramă; Tahicardie supraventriculară; Extrasistole ventriculare; Extrasistole supraventriculare
Tulburări vasculare	
Frecvente	Tromboflebită^
Mai puțin frecvente	Colaps circulator; Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Dispnee^; Insuficiență respiratorie acută^
Mai puțin frecvente	Bronhospasm; Tahipnee; Hemoptizie; Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Vărsături; Diaree; Greață; Durere abdominală^
Mai puțin frecvente	Dispepsie; Constipație; Distensie abdominală
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Valori ridicate ale testelor hepatice^#
Mai puțin frecvente	Hepatomegalie; Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Erupecie cutanată tranzitorie^; Prurit
Mai puțin frecvente	Peteșii; Alopecie; Erupecie medicamentoasă; Dermatită^
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Durere lombară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente	Insuficiență renală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Durere toracică^; Fatigabilitate
Mai puțin frecvente	Edeme periferice^; Stare generală alterată; Astenie

^ Indică gruparea termenilor preferați corespunzător într-un singur concept medical.

* RA identificată după punerea pe piață.

Vezi pct. Descrierea reacțiilor adverse selectate de mai jos.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Delirul include reacții de stare confuzională.

Valorile crescute ale testelor hepatice includ cazurile de valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale fosfatazei alcaline din sânge, valori crescute ale bilirubinei din sânge, valori crescute ale lactat dehidrogenazei din sânge, valori crescute ale gama-glutamilttransferazei, valori crescute ale enzimelor hepatice, funcție hepatică anormală, hiperbilirubinemie, valori anormale ale testelor funcționale hepatice și valori crescute ale transaminazelor.

Efecte de laborator

În cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat activ realizat la 516 pacienți cu infecție fungică invazivă cauzată de specii de *Aspergillus* sau alți fungi filamentoși, la finalul tratamentului de studiu au fost raportate valori crescute ale transaminazelor hepatice (alanin aminotransferaza sau aspartat aminotransferaza) $> 3 \times$ limita superioară a normalului (LSN) la 4,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat isavuconazol. Creșterile semnificative ale transaminazelor hepatice $> 10 \times$ LSN au apărut la 1,2% dintre pacienții cu isavuconazol.

Copii și adolescenți

Siguranța clinică a isavuconazolului a fost evaluată la 77 de pacienți copii și adolescenți la care s-a administrat intravenos sau oral cel puțin o doză de isavuconazol. Grupul a inclus 46 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat isavuconazol ca doză unică și care au utilizat și alte medicamente antifungice în scop profilactic, și 31 de pacienți cu aspergiloză invazivă sau mucormicoză suspectată ori confirmată, cărora li s-a administrat isavuconazol ca tratament primar timp de până la 181 de zile. În general, profilul de siguranță al isavuconazolului la copii și adolescenți a fost similar cu cel al adulților.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele raportate la doze supratereapeutice ale isavuconazolului (echivalente la isavuconazol 600 mg/zi) evaluate într-un studiu privind intervalul QT mai frecvent decât în grupul cu doze terapeutice (echivalente cu o doză de isavuconazol de 200 mg/zi) au inclus: cefaleea, amețeala, paresteziile, somnolența, deficitul de atenție, disgeuzia, xerostomia, diareea, hipoestezia orală, vărsăturile, bufeurile, anxietatea, agitația, palpitațiile, tahicardia, fotofobia și artralgia.

Gestionarea supradozelor

Isavuconazolul nu este eliminat prin hemodializă. Nu există niciun antidot specific față de isavuconazol. În cazul unei supradoze, trebuie instituit tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antimicotice de uz sistemic, derivat de triazol și tetrazol, codul ATC: J02AC05.

Mecanism de acțiune

Isavuconazolul este partea activă de moleculă formată după administrarea orală sau intravenoasă de sulfat de isavuconazoniu (vezi pct. 5.2).

Isavuconazolul își exercită efectul fungicid demonstrat prin blocarea sintezei ergosterolului, o componentă esențială a membranei celulare fungice, prin inhibiția enzimei dependente de citocromul P-450 numite lanosterol 14-alfa-demetilază, responsabilă pentru conversia lanosterolului în ergosterol. Acest lucru duce la acumularea de precursori sterolici metilați și o depleție de ergosterol în interiorul membranei celulare, slăbind astfel structura și funcția membranei celulare fungice.

Microbiologie

În modelele animale de aspergiloză diseminată și pulmonară, indicele farmacodinamic (PD) important din punct de vedere al eficacității este reprezentat de expunerea împărțită la concentrația minimă inhibitorie (CMI) (ASC/CMI).

Nu s-a putut stabili o corelație clară între CMI *in vitro* și răspunsul clinic pentru speciile diferite (*Aspergillus* și *Mucorales*).

Concentrațiile de isavuconazol necesare pentru inhibarea speciilor de *Aspergillus* și a genurilor/speciilor din ordinul *Mucorales in vitro* au variat foarte mult. În general, concentrațiile de isavuconazol necesar pentru inhibarea *Mucorales* au fost mai mari decât cele necesare pentru inhibarea majorității speciei *Aspergillus*.

A fost demonstrată eficacitatea clinică împotriva următoarelor specii de *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* și *A. terreus* (vezi mai jos).

Mecanism(e) de rezistență

Sensibilitatea redusă față de agenți antifungici triazolici a fost asociată cu mutații apărute la nivelul genelor fungice *cyp51A* și *cyp51B* care codifică proteina țintă lanosterol 14-alfa-demetilaza, implicată în biosinteza ergosterolului. Au fost raportate tulpini de fungi cu sensibilitate redusă *in vitro* la isavuconazol și nu poate fi exclusă rezistența încrucișată la voriconazol și alți agenți antifungici triazolici.

Tabel 5 Valori critice conform EUCAST

Specii de <i>Aspergillus</i>	Valoarea critică a concentrației minime inhibitorii (CMI) (mg/l)	
	≤S (Sensibil)	>R (Rezistent)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

În prezent, nu există date suficiente pentru stabilirea valorilor critice clinice pentru alte specii *Aspergillus*.

Eficacitate și siguranță clinică

Tratamentul aspergilozei invazive

Siguranța și eficacitatea isavuconazolului în tratamentul pacienților adulți cu aspergiloză invazivă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat activ, realizat la 516 pacienți cu infecție fungică invazivă cauzată de specii de *Aspergillus* sau alți fungi filamentoși. În cadrul populației cu intenție de tratament (ITT, intent-to-treat), 258 de pacienți au utilizat isavuconazol și 258 de pacienți au utilizat voriconazol. Isavuconazolul a fost administrat intravenos (echivalent la isavuconazol 200 mg) la fiecare 8 ore în primele 48 de ore, urmat de tratament în doză unică zilnică intravenos sau oral (echivalent la isavuconazol 200 mg). Durata maximă de tratament definită de protocol a fost de 84 de zile. Durata medie de tratament a fost de 45 de zile.

Răspunsul global la finalul tratamentului (EOT, end-of-treatment) în populația modificată cu ITT (pacienți cu aspergiloză dovedită și probabilă pe baza citologiei, histologiei, culturii sau a testului galactomannan) a fost evaluat de către o comisie de analiză a datelor independentă și mascată. Populația modificată cu ITT a fost alcătuită din 123 de pacienți care au utilizat isavuconazol și 108 pacienți care au utilizat voriconazol. Răspunsul global în această populație a fost de $n = 43$ (35%) pentru isavuconazol și $n = 42$ (38,9%) pentru voriconazol. Diferența ajustată între tratamente (voriconazol – isavuconazol) a fost de 4,0% (interval de încredere 95%: -7,9; 15,9).

Mortalitatea de toate cauzele în ziua 42 în această populație a fost de 18,7% pentru isavuconazol și de 22,2 % pentru voriconazol. Diferența ajustată între tratamente (isavuconazol – voriconazol) a fost de -2,7% (interval de încredere 95%: -12,9; 7,5).

Tratamentul mucormicozei

În cadrul unui studiu necontrolat, în regim deschis, 37 de pacienți adulți cu mucormicoză dovedită sau probabilă au utilizat isavuconazol în aceeași schemă de tratament care a fost utilizată pentru tratarea aspergilozei invazive. Durata medie de tratament a fost de 84 de zile pentru populația globală cu mucormicoză și de 102 zile pentru cei 21 de pacienți care nu au utilizat anterior tratament pentru mucormicoză. La pacienții cu mucormicoză probabilă sau dovedită, conform definiției Comisiei de analiză a datelor (DRC, Data Review Committee), mortalitatea de toate cauzele în ziua 84 a fost de 43,2% (16/37) pentru populația globală de pacienți, 42,9% (9/21) pentru pacienții cu mucormicoză care au utilizat isavuconazol ca tratament primar și 43,8% (7/16) pentru pacienții cu mucormicoză care au utilizat isavuconazol care fuseseră refractari la o terapie antifungică anterioară sau nu au tolerat-o pe aceasta (în principal tratamente pe bază de amfotericină B). Rata globală de succes la finalul tratamentului conform evaluării Comisiei de analiză a datelor (DRC, Data Review Committee) a fost de 11/35 (31,4%), cu 5 pacienți care au fost considerați vindecați complet și 6 pacienți vindecați parțial. A fost observat un răspuns stabil la încă 10/35 pacienți (28,6%). La 9 pacienți cu mucormicoză cauzată de specii de *Rhizopus*, 4 pacienți au prezentat un răspuns favorabil la isavuconazol. La 5 pacienți cu mucormicoză cauzată de specii de *Rhizopus* nu a fost constatat niciun răspuns favorabil. Experiența clinică cu alte specii este foarte limitată (specii de *Lichtheimia* $n=2$, specii de *Cunninghamella* $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Copii și adolescenți

Siguranța clinică a isavuconazolului a fost evaluată la 77 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat intravenos sau oral cel puțin o doză de isavuconazol, inclusiv 31 de pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat isavuconazol în cadrul unui studiu clinic pentru tratamentul aspergilozei invazive sau mucormicozei. Isavuconazolul a fost sigur și bine tolerat în tratamentul aspergilozei invazive și mucormicozei la duratele vizate de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Sulfatul de isavuconazoniu este un pre-medicament hidrosolubil care poate fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă sau oral, sub formă de capsule. După administrare, sulfatul de isavuconazoniu

este hidrolizat rapid de esterazele plasmatice, rezultând partea activă de moleculă isavuconazol. Concentrațiile plasmatice ale pre-medicamentului sunt foarte mici și sunt detectabile doar pentru o perioadă scurtă de timp după administrarea intravenoasă.

Absorbție

După administrarea orală a CRESEMBA la subiecți adulți sănătoși, partea activă de moleculă isavuconazol este absorbită și atinge concentrații plasmatice maxime (C_{max}) la aproximativ 2-3 ore după administrarea unei doze unice și a unor doze multiple (vezi tabelul 6).

Tabelul 6 Parametrii farmacocinetici la starea de echilibru a isavuconazolului după administrarea orală a CRESEMBA la adulți sănătoși

Parametru statistic	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Media	7,5	20,0
DS	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (ore)		
Median	3,0	4,0
Interval	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
ASC (oră x mg/l)		
Media	121,4	352,8
DS	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

După cum este prezentat în tabelul 7 de mai jos, biodisponibilitatea absolută a isavuconazolului după administrarea orală a unei doze unice de CRESEMBA este de 98%. Pe baza acestor rezultate, administrarea intravenoasă și cea orală a dozelor pot fi utilizate alternativ.

Tabel 7 Comparație a farmacocineticii în cazul dozei orale și a celei intravenoase (media) la adulți

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg i.v.
ASC (oră x mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Timp de înjumătățire plasmatică (ore)	110	115

Efectul alimentelor asupra absorbției

Administrarea de CRESEMBA echivalent cu 400 mg isavuconazol împreună cu o masă bogată în grăsimi a redus C_{max} a isavuconazolului cu 9% și a crescut ASC cu 9%. CRESEMBA poate fi administrat împreună cu alimente sau fără acestea.

Distribuție

Isavuconazolul este distribuit extensiv, cu un volum de distribuție mediu la starea de echilibru (V_{ss}) de aproximativ 450 l. Isavuconazolul este legat în proporție mare (> 99%) de proteinele plasmatice umane, predominant de albumină.

Metabolizare

Studiile *in vitro/in vivo* arată că CYP3A4, CYP3A5 și, ulterior, uridin difosfat glucuroniltransferazele (UGT) sunt implicate în metabolizarea isavuconazolului.

După doze unice de sulfat de isavuconazoniu marcat cu ciano- ^{14}C și cu piridin-metil- ^{14}C administrate la om, în afară de partea activă de moleculă (isavuconazol) și de produsul de scindare inactiv, au fost identificați mai mulți metaboliți minori. Cu excepția părții active de moleculă isavuconazol, nu a fost identificat niciun metabolit individual care să aibă o ASC > 10% din materialul total marcat radioactiv.

Eliminare

După administrarea orală de sulfat de isavuconazoniu marcat radioactiv la subiecți sănătoși, în fecale a fost regăsită o medie de 46,1% din doza radioactivă, iar în urină a fost regăsită 45,5%.

Excreția renală a isavuconazolului sub formă nemodificată a fost de mai puțin de 1% din doza administrată.

Produsul de scindare inactiv este eliminat în principal prin metabolizare și excreția renală ulterioară a metaboliților.

Liniaritate/Non-liniaritate

Studiile realizate la subiecți sănătoși au demonstrat o relație de proporționalitate a parametrilor farmacocinetici ai isavuconazolului până la o doză de 600 mg pe zi.

Farmacocinetica la grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Schemele terapeutice la copii și adolescenți au fost confirmate utilizând un model farmacocinetic populațional (FCpop) dezvoltat folosind date din trei studii clinice (N = 97); acesta a inclus două studii clinice (N = 73) efectuate la pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 1 și < 18 ani, din care la 31 s-a administrat isavuconazol pentru tratamentul aspergilozei invazive sau mucormicozei.

Expunerile prevăzute la isavuconazol pentru pacienții copii și adolescenți la starea de echilibru pe bază de grupe de vârstă diferite, indiferent de calea de administrare, sunt prezentate în Tabelul 8.

Tabel 8 Valorile ASC (oră x mg/l) pentru isavuconazol la starea de echilibru în funcție de grupa de vârstă, greutate, calea de administrare și doză

Vârstă (ani)	Cale de administrare	Greutate (kg)	Doză	ASCss (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenos	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenos și oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenos și oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Expunerile prevăzute pentru pacienții copii și adolescenți, indiferent de calea de administrare și grupa de vârstă, au fost comparabile cu expunerile de la starea de echilibru (ASCse) dintr-un studiu clinic efectuat la pacienți adulți cu infecții provocate de specii de *Aspergillus* și alți fungi filamentoși (ASCse medie = 101,2 oră x mg/l cu o deviație standard (DS) = 55,9, vezi tabelul 8).

Expunerile prevăzute în cadrul schemei terapeutice pentru copii și adolescenți au fost mai mici decât expunerile pentru adulții care au utilizat mai multe doze zilnice supraterapeutice de isavuconazol 600 mg (Tabelul 3), caz în care au apărut mai multe evenimente adverse (vezi pct. 4.9).

Insuficiență renală

Nu au fost constatate modificări clinic semnificative ale $C_{\max}$ totale și ale ASC ale isavuconazolului la subiecți adulți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală. Dintre cei 403 pacienți care au utilizat isavuconazol în studiile clinice de fază 3, 79 (20%) pacienți au avut o valoare estimată a ratei de filtrare glomerulară (RFG) sub 60 ml/min/1,73 m². Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală, inclusiv cei cu boală renală în stadiu terminal. Isavuconazolul nu este ușor eliminabil prin dializă (vezi pct. 4.2).

Nu sunt disponibile date la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de 100 mg de isavuconazol la 32 de pacienți adulți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) și la 32 de pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) (16 pacienți cu administrare intravenoasă și 16 pacienți cu administrare orală în fiecare clasă Child-Pugh), expunerea sistemică calculată prin metoda celor mai mici pătrate (ASC) a crescut cu 64% în grupul din clasa Child-Pugh A și cu 84% în grupul din clasa Child-Pugh B, în comparație cu 32 de subiecți sănătoși cu funcție hepatică normală, cu ajustare pentru vârstă și greutate. Concentrațiile plasmatice medii ($C_{\max}$) au fost cu 2% mai mici în grupul din clasa Child-Pugh A și cu 30% mai mici în grupul din clasa Child-Pugh B. Evaluările farmacocinetice ale isavuconazolului efectuate pe populații compuse din subiecți sănătoși și pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au demonstrat că populațiile cu insuficiență hepatică ușoară și moderată au avut valori ale clearance-ului (CL) isavuconazolului cu 40%, respectiv cu 48% mai mici în comparație cu populația sănătoasă.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Isavuconazolul nu a fost studiat la pacienți adulți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Utilizarea la acești pacienți nu este recomandată, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Nu sunt disponibile date la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolan și iepure, expunerile sistemice la isavuconazol sub valorile terapeutice au fost asociate cu creșteri dependente de doză ale incidenței anomaliei osoase la descendenți (coaste supranumerare rudimentare). La șobolan a fost observată, de asemenea, o creștere dependentă de doză a incidenței fuziunilor de arcadă zigomatică la descendenți (vezi pct. 4.6).

Administrarea de sulfat de isavuconazoniu la șobolani în doză de 90 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol), în timpul sarcinii și în timpul perioadei de îngrijire, a demonstrat o mortalitate perinatală crescută a puilor. Expunerea *in utero* la partea activă, isavuconazol, nu a avut niciun efect asupra fertilității sau dezvoltării normale a puilor care au supraviețuit.

După administrarea intravenoasă de sulfat de isavuconazoniu marcat cu ¹⁴C la șobolani femele care alăptau, marcajul radioactiv a fost detectat în lapte.

Isavuconazolul nu a afectat fertilitatea șobolanilor masculi sau femele tratați cu doze orale de până la 90 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol).

Isavuconazolul nu are potențial mutagen sau genotoxic detectabil. Isavuconazolul a avut rezultat negativ într-un test de mutații bacteriene reversibile, a fost ușor clastogen la concentrații citotoxice în testul de aberație cromozomială în limfomul L5178Y tk+/- la șoarece și nu a prezentat creșteri biologice relevante sau statistice semnificative ale frecvenței micronucleilor într-un test al micronucleilor realizat *in vivo* la șobolan.

Isavuconazolul a demonstrat potențial carcinogen în studiile de carcinogenitate la rozătoare, cu durata de 2 ani. Este posibil ca tumorile de ficat și tiroidă să fie provocate de mecanisme specifice pentru rozătoare, care nu sunt relevante pentru om. La șobolanii masculi au fost observate fibroame și fibrosarcoame cutanate. Mecanismul care stă la baza acestui efect este necunoscut. La șobolanii femele au fost observate adenoame endometriale și carcinoame uterine, care se datorează probabil unei tulburări hormonale. Nu există o marjă de siguranță pentru aceste efecte. Nu poate fi exclusă relevanța la om pentru tumorile cutanate și uterine.

Isavuconazolul a produs inhibiția canalelor de potasiu hERG și a canalelor de calciu de tip L la o CI_{50} de 5,82 μ M, respectiv 6,57 μ M (de 34 de ori, respectiv de 38 de ori mai mare decât C_{max} a fracțiunii nelegate de proteine la om, la doza maximă recomandată la om [DMRO]). Studiile de toxicologie *in vivo* cu administrare repetată a dozelor într-un interval de timp de 39 de săptămâni la maimuțe nu au arătat o prelungire a QTcF la doze de până la 40 mg/kg/zi (aproximativ o dată mai mare decât expunerea sistemică în cazul dozei clinice de întreținere la om de 200 mg isavuconazol).

Studii efectuate la puii de animale

Sulfatul de isavuconazoniu, atunci când a fost administrat puilor de șobolan, a demonstrat un profil toxicologic similar cu cel observat la animalele adulte. La puii de șobolan, toxicitatea legată de tratament considerată drept specifică rozătoarelor a fost observată la nivelul ficatului și tiroidei. Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic. Pe baza valorii dozei care nu determină niciun efect advers utilizate la puii de șobolan, marjele de siguranță pentru sulfatul de isavuconazoniu au fost de aproximativ 0,2 până la 0,5 ori expunerea sistemică la doza de întreținere clinică pentru pacienții copii și adolescenți, similare cu cele observate la șobolanii adulți.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Evaluarea riscului de mediu a arătat că isavuconazolul poate reprezenta un risc pentru mediul acvatic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

CRESEMBA 40 mg capsule:

Capsula conține

citrat de magneziu (anhidru)
celuloză microcristalină (E460)
talc (E553b)
dioxid de siliciu coloidal anhidru
acid stearic

Învelișul capsulei

hipromeloză
oxid roșu de fer (E172)
dioxid de titan (E171)

Cerneală de imprimare
rășină șelac (E904)
propilenglicol (E1520)
hidroxid de potasiu
oxid negru de fer (E172)

CRESEMBA 100 mg capsule:

Capsula conține
citrat de magneziu (anhidru)
celuloză microcristalină (E460)
talc (E553b)
dioxid de siliciu coloidal anhidru
acid stearic

Învelișul capsulei
hipromeloză
oxid roșu de fer (E172) (numai corpul capsulei)
dioxid de titan (E171)
gumă gellan
acetat de potasiu
edetat disodic
laurilsulfat de sodiu

Cerneală de imprimare
rășină șelac (E904)
propilenglicol (E1520)
hidroxid de potasiu
oxid negru de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Păstrați în ambalajul original pentru a-l proteja de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

CRESEMBA 40 mg capsule:

35 capsule (în șapte blistere din aluminiu), fiecare compartiment al capsulelor fiind legat de blisterul portofel cu agent sicativ.

CRESEMBA 100 mg capsule:

14 capsule (în două blistere din aluminiu), fiecare compartiment al capsulelor fiind legat de blisterul portofel cu agent sicativ.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3)

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CRESEMBA 40 mg capsule: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg capsule: EU/1/15/1036/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

CRESEMBA 40 mg capsule:

Data primei autorizări: 22 August 2024

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

CRESEMBA 100 mg capsule:

Data primei autorizări: 15 octombrie 2015

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 13 august 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru flacon pentru 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
isavuconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține isavuconazol 200 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 372,6 mg)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421) și acid sulfuric

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Utilizați un filtru integrat pentru perfuzie.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1036/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Eticheta de pe flaconul pentru 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

CRESEMBA 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
isavuconazol

Utilizare intravenoasă după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

200 mg

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru capsule de 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 100 mg capsule
isavuconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține isavuconazol 100 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 186,3 mg)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Blisterul conține și agent sicativ. A nu se ingera agentul sicativ.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Păstrați în ambalajul original pentru a-l proteja de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1036/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRESEMBA 100 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister pentru capsule de 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 100 mg capsule
isavuconazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se ingera agentul sicativ

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie pentru capsule de 40 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 40 mg capsule
isavuconazol

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține isavuconazol 40 mg (sub formă de sulfat de isavuconazoniu 74,5 mg)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

35 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

Blisterul conține și agent sicativ. A nu se ingera agentul sicativ.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1036/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

CRESEMBA 40 mg capsule

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister pentru capsule de 40 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CRESEMBA 40 mg capsule
isavuconazol

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Basilea

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

A nu se ingera agentul sicativ

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

CRESEMBA 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă isavuconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Cresemba și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cresemba
3. Cum să utilizați Cresemba
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cresemba
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cresemba și pentru ce se utilizează

Ce este Cresemba

Cresemba este un medicament antifungic care conține substanța activă isavuconazol.

Cum acționează Cresemba

Isavuconazolul acționează prin uciderea sau oprirea dezvoltării fungilor ce provoacă infecțiile.

Pentru ce se utilizează Cresemba

Cresemba este utilizat la pacienți cu vârsta începând de la 1 an pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- aspergiloza invazivă, cauzată de o ciupercă din grupul „Aspergillus“;
- mucormicoza, provocată de o ciupercă din grupul „Mucorales“ la pacienții pentru care tratamentul cu amfotericina B nu este adecvat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Cresemba

Nu utilizați Cresemba:

- dacă sunteți alergic la isavuconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă vă confrunțați cu o problemă în ritmul de bătaie al inimii denumită „sindromul de QT scurt congenital“,
- **dacă utilizați unul dintre următoarele medicamente:**
 - ketoconazol, utilizat pentru infecții fungice,
 - doze mari de ritonavir (peste 200 mg la fiecare 12 ore), utilizat în infecția cu HIV,
 - rifampicină, rifabutină, utilizate pentru tuberculoză,
 - carbamazepină, utilizată pentru epilepsie,
 - barbiturice precum fenobarbitalul, utilizat pentru epilepsie și tulburări de somn,
 - fenitoină, utilizată pentru epilepsie,
 - sunătoare, o plantă medicinală folosită pentru depresie,
 - efavirenz, etravirină, utilizate în infecții cu HIV,
 - nafcilină, utilizată în infecții bacteriene.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Cresemba, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut în trecut reacții alergice la alte tratamente cu agenți antifungici azolici, ca de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol sau posaconazol,
- dacă aveți o afecțiune hepatică severă. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze pentru a observa posibilele reacții adverse.

Fiiți atenți la reacțiile adverse

Întrerupeți tratamentul cu Cresemba și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- respirație șuierătoare instalată brusc, dificultate la respirație, umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii, mâncărime severă, transpirații, amețeală sau leșin, bătăi rapide ale inimii sau senzație de lovituri în piept – acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie).

Probleme în timpul administrării Cresemba sub formă de perfuzie intravenoasă

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- tensiune arterială mică, dificultate la respirație, senzație de greață, amețeală, dureri de cap, furnicături – medicul poate decide întreruperea perfuziei intravenoase.

Modificări ale funcției hepatice

Cresemba poate afecta uneori funcția hepatică. Medicul dumneavoastră poate realiza teste de sânge în timp ce utilizați acest medicament.

Probleme pe piele

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă confrunțați cu un număr mare de vezicule apărute la nivelul pielii, la nivelul gurii, ochilor sau organelor genitale.

Copii și adolescenți

Nu administrați Cresemba copiilor cu vârsta sub 1 an deoarece nu există informații privind utilizarea acestuia în această grupă de vârstă.

Cresemba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Unele medicamente pot influența modul în care Cresemba acționează sau Cresemba poate influența modul lor de acțiune, dacă sunt administrate simultan.

În special, nu utilizați acest medicament și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ketoconazol, utilizat pentru infecții fungice,
- doze mari de ritonavir (peste 200 mg la fiecare 12 ore), utilizat în infecția cu HIV,
- rifampicină, rifabutină, utilizate pentru tuberculoză,
- carbamazepină, utilizată pentru epilepsie,
- barbiturice precum fenobarbitalul, utilizat pentru epilepsie și tulburări de somn,
- fenitoină, utilizată pentru epilepsie,
- sunătoare, o plantă medicinală folosită pentru depresie,
- efavirenz, etravirină, utilizate în infecții cu HIV,
- nafcilină, utilizată în infecții bacteriene.

Dacă medicul nu vă indică altfel, nu utilizați acest medicament și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rufinamida sau alte medicamente care scurtează intervalul QT pe traseele electrice ale inimii (EKG),
- aprepitantul, utilizat pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor provocate de tratamentul anticanceros,

- prednisonul, utilizat pentru poliartrita reumatoidă,
- pioglitazona, utilizată pentru diabet.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei sau monitorizarea pentru a observa dacă medicamentele au încă efectul dorit:

- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus, utilizate pentru a preveni respingerea unui transplant, care poartă denumirea de „imunosupresoare“,
- ciclofosamidă, utilizată pentru cancer,
- digoxină, utilizată pentru tratamentul insuficienței cardiace sau al unui ritm neregulat de bătaie al inimii,
- colchicină, utilizată pentru puseul de gută,
- dabigatran etexilat, utilizat pentru a opri formarea de trombi după intervenția chirurgicală de protezare a șoldului sau genunchiului,
- claritromicină, utilizată în infecții bacteriene,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapină, asocierea lopinavir/ritonavir, utilizate pentru infecția cu HIV,
- alfentanil, fentanil, utilizate împotriva durerii puternice,
- vincristină, vinblastină, utilizate pentru cancer,
- micofenolat mofetil (MMF), utilizat pentru pacienții care au suferit un transplant,
- midazolam, utilizat pentru insomnie severă și stres,
- bupropionă, utilizată pentru depresie,
- metformină, utilizată pentru diabet,
- daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan, utilizate pentru diferite tipuri de cancer.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu utilizați Cresemba dacă sunteți gravidă, dacă medicul nu vă indică altfel. Aceasta se recomandă deoarece nu se știe dacă poate afecta sau avea efecte negative asupra fătului.

Nu alăptați dacă luați Cresemba.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cresemba poate provoca senzație de confuzie, oboseală sau somnolență. Poate duce, de asemenea, la pierderea cunoștinței. Prin urmare, fiți foarte atent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

3. Cum să utilizați Cresemba

Cresemba vă va fi administrat de un medic sau o asistentă medicală.

Doza recomandată este după cum urmează:

	Doza inițială în timpul primelor două zile (la interval de 8 ore, în primele 48 de ore)¹	Doza de întreținere după primele două zile (o dată pe zi)²
Adulți	200 mg isavuconazol (un flacon)	200 mg isavuconazol (un flacon)
Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 1 an și sub 18 ani		
Greutatea corporală < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
Greutatea corporală ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (un flacon)	200 mg isavuconazol (un flacon)
¹ În total șase administrări.		
² Cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză inițială.		

Vi se va administra această doză până când medicul vă indică altfel. Durata tratamentului cu Cresemba poate depăși 6 luni dacă medicul dumneavoastră consideră că acest lucru este necesar.

Flaconul va fi administrat sub formă de perfuzie intravenoasă de către medicul sau asistenta medicală.

Dacă utilizați mai mult Cresemba decât trebuie

În cazul în care considerați că vi s-a administrat prea mult Cresemba, adresați-vă imediat medicului sau asistentei medicale. Este posibil să vă confrunțați cu mai multe reacții adverse, ca de exemplu:

- dureri de cap, amețală, agitație sau somnolență,
- furnicături, simț tactil redus sau sensibilitate tactilă redusă la nivelul gurii,
- tulburări de conștiință, bufeuri, anxietate, dureri articulare,
- modificări de gust, senzație de gură uscată, diaree, vărsături,
- perceperea propriilor bătăi ale inimii, ritm rapid de bătaie al inimii, fotosensibilitate sporită.

Dacă uitați să utilizați Cresemba

Din moment ce acest medicament vă va fi administrat sub supraveghere medicală atentă, este puțin probabil ca o doză să fie uitată. Cu toate acestea, spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care considerați că a fost omisă a doză.

Dacă încetați să utilizați Cresemba

Tratamentul cu Cresemba va continua pe perioada indicată de medicul dumneavoastră. În felul acesta se asigură faptul că infecția fungică a fost eradicată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Întrerupeți tratamentul cu Cresemba și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- o reacție alergică severă (anafilaxie), cu manifestări cum sunt respirație șuierătoare instalată brusc, probleme la respirație, umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii, mâncărime severă, transpirații, amețală sau leșin, bătăi rapide ale inimii sau senzație de lovituri în piept.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- număr mare de vezicule apărute pe piele, la nivelul gurii, ochilor sau organelor genitale.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei dumneavoastră medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- valori mici de potasiu în sânge,
- apetit scăzut,
- confuzie (delir);
- dureri de cap,
- somnolență,
- vene inflamate care pot conduce la apariția de trombi,
- dificultate la respirație sau dificultate subită sau severă în respirație,
- greață, vărsături, diaree, durere abdominală,
- modificări ale testelor funcției hepatice efectuate din sânge,
- erupție trecătoare pe piele, mâncărime,
- insuficiență renală (simptomele pot include umflarea picioarelor),
- durere toracică, oboseală sau somnolență,
- probleme la locul de administrare a injecției.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reducerea numărului de leucocite - poate spori riscul de infecție și febră,
- reducerea numărului elementelor figurate ale sângelui numite „trombocite“ - poate să sporească riscul producerii de sângerări sau echimoze (vânătăi),
- reducerea numărului de hematii - puteți prezenta oboseală, respirație dificilă sau sunteți palid,
- reducerea severă a numărului de elemente figurate ale sângelui - poate cauza oboseală, vânătăi sau o probabilitate mai mare de apariție a infecțiilor,
- erupție trecătoare pe piele, inflamarea buzelor, a gurii, limbii sau gâtului cu dificultate la respirat (hipersensibilitate),
- valori mici ale zahărului în sânge,
- valori mici ale magneziului în sânge,
- valori mici în sânge ale proteinei denumite „albumină“,
- incapacitatea de a absorbi nutrienții din alimentație (malnutriție),
- valori mici ale sodiului în sânge (hiponatremie),
- depresie, tulburări de somn,
- crize convulsive, leșin sau stare de leșin, amețală,
- senzație de furnicături, gâdilături sau înțepături la nivelul pielii (parestezie),
- stare mentală modificată (encefalopatie),
- modificări de gust (disgeuzie),
- senzația că „se învârtă lumea cu dumneavoastră“ sau de amețală (vertij),
- probleme asociate bătăilor inimii - pot fi prea rapide sau neregulate sau bătăi suplimentare – acestea pot fi indicate de traseele inimii dumneavoastră (electrocardiogramă sau EKG),
- probleme asociate circulației sanguine,
- tensiune arterială mică,
- respirație șuierătoare, respirație foarte rapidă, tuse cu eliminare de sânge sau spută cu sânge, hemoragie nazală,
- indigestie,
- constipație,
- senzație de balonare (distensie abdominală),
- ficat mărit,
- inflamarea ficatului
- probleme pe piele, pete roșii sau violet pe piele (peteșii), piele inflamată (dermatită), căderea părului,
- durere de spate,
- inflamarea extremităților,
- senzație de slăbiciune, oboseală sau somnolență sau stare de rău (stare generală modificată).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- anafilaxie (o reacție alergică severă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cresemba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cresemba

- Substanța activă este isavuconazolul. Fiecare flacon conține sulfat de isavuconazoniu 372,6 mg, ce corespunde unei concentrații de 200 mg de isavuconazol.
- Celelalte componente (excipienți) sunt manitolul (E421) și acidul sulfuric.

Cum arată Cresemba și conținutul ambalajului

Cresemba 200 mg este prezentat într-un flacon din sticlă de unică folosință sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

Fabricantul:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV

Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB

Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB

Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Cresemba 200 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit și diluat înainte de perfuzie.

Reconstituirea

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie reconstituit prin adăugarea în flacon a 5 ml de apă pentru preparate injectabile. Concentratul reconstituit conține 40 mg isavuconazol per ml. Flaconul trebuie agitat pentru dizolvarea completă a pulberii. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare. Concentratul reconstituit trebuie să fie limpede și nu trebuie să conțină particule vizibile. Acesta trebuie diluat în continuare înainte de administrare.

Diluarea

Pacienți adulți și copii și adolescenți cu o greutate corporală începând cu 37 kg:

După reconstituire, întregul conținut al concentratului reconstituit trebuie extras din fiolă și adăugat într-o pungă pentru perfuzie care conține 250 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția perfuzabilă conține aproximativ 0,8 mg isavuconazol per ml.

Pacienți copii și adolescenți cu o greutate corporală sub 37 kg:

Concentrația finală a soluției perfuzabile trebuie să fie în intervalul de 0,4 până la 0,8 mg de isavuconazol per ml. Concentrațiile mai mari trebuie evitate, deoarece acestea pot provoca iritație locală la locul administrării perfuziei.

Pentru a obține concentrația finală, volumul corespunzător de concentrat reconstituit pe baza recomandărilor de doze pentru copii și adolescenți (vezi pct. 3) trebuie scos din fiolă și adăugat într-o pungă pentru perfuzie care conține cantitatea corespunzătoare de solvent. Volumul corespunzător pentru punga pentru perfuzie se calculează după cum urmează:

$$[\text{Doza necesară (mg)/concentrația finală (mg} \times \text{ml}^{-1})] - \text{Volumul concentratului (ml)}$$

Concentratul poate fi diluat fie cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), fie cu soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Administrare

După ce concentratul reconstituit este diluat în continuare, soluția diluată poate prezenta particule fine de culoare albă până la transparentă de isavuconazol, care nu sedimentează (însă vor fi îndepărtate de filtrul integrat). Soluția diluată trebuie amestecată cu blândețe sau punga trebuie rotită pentru a reduce la minimum formarea de particule. Vibrațiile inutile sau agitarea viguroasă a soluției trebuie evitate. Soluția perfuzabilă trebuie administrată printr-un set de perfuzie prevăzut cu un filtru integrat (dimensiunea porilor între 0,2 μm și 1,2 μm) din polietersulfonă (PES). Se pot folosi injectomate, iar acestea trebuie poziționate înaintea setului de perfuzie. Indiferent de dimensiunea recipientului pentru

soluția perfuzabilă folosit, trebuie administrat întregul volum din recipient, pentru a asigura administrarea întregii doze.

Isavuconazolul nu trebuie perfuzat pe aceeași linie sau canulă concomitent cu alte produse intravenoase.

Stabilitatea chimică și fizică în cursul utilizării după reconstituire și diluare au fost demonstrate pentru 24 de ore între 2°C și 8°C sau 6 ore la temperatura camerei.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă acesta nu este utilizat imediat, utilizatorul este responsabil pentru intervalele de timp de păstrare și condițiile de păstrare care preced utilizarea. În mod normal, acestea nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice validate și controlate.

Dacă este posibil, administrarea intravenoasă a isavuconazolului trebuie finalizată într-un interval de timp de 6 ore după reconstituire și diluare la temperatura camerei. Dacă acest lucru nu este posibil, soluția perfuzabilă trebuie pusă la frigider imediat după ce a fost diluată, iar perfuzia trebuie finalizată într-un interval de timp de 24 de ore.

O linie intravenoasă preexistentă trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție de glucoză 50 mg/ml (5%).

Acest medicament este de unică folosință. Eliminați flacoanele utilizate parțial.

Prospect: Informații pentru pacient

CRESEMBA 40 mg capsule CRESEMBA 100 mg capsule isavuconazol

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Cresemba și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cresemba
3. Cum să luați Cresemba
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cresemba
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Cresemba și pentru ce se utilizează

Ce este Cresemba

Cresemba este un medicament antifungic care conține substanța activă isavuconazol.

Cum acționează Cresemba

Isavuconazolul acționează prin uciderea sau oprirea dezvoltării fungilor ce provoacă infecțiile.

Pentru ce se utilizează Cresemba

Cresemba este utilizat la adulți și la pacienți copii și adolescenți cu vârsta începând de la 6 ani pentru tratarea următoarelor infecții fungice:

- aspergiloza invazivă, cauzată de o ciupercă din grupul „Aspergillus“;
- mucormicoza, provocată de o ciupercă din grupul „Mucorales“ la pacienții pentru care tratamentul cu amfotericina B nu este adecvat.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cresemba

Nu luați Cresemba:

- dacă sunteți alergic la isavuconazol sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6),
- dacă vă confrunțați cu o problemă în ritmul de bătaie al inimii denumită „sindromul de QT scurt congenital“,
- **dacă utilizați unul dintre următoarele medicamente:**
 - ketoconazol, utilizat pentru infecții fungice,
 - doze mari de ritonavir (peste 200 mg la fiecare 12 ore), utilizat în infecția cu HIV,
 - rifampicină, rifabutină, utilizate pentru tuberculoză,
 - carbamazepină, utilizată pentru epilepsie,
 - barbiturice precum fenobarbitalul, utilizat pentru epilepsie și tulburări de somn,
 - fenitoină, utilizată pentru epilepsie,
 - sunătoare, o plantă medicinală folosită pentru depresie,

- efavirenz, etravirină, utilizate în infecții cu HIV,
- nafcilină, utilizată în infecții bacteriene.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Cresemba, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă ați avut în trecut reacții alergice la alte tratamente cu agenți antifungici azolici, ca de exemplu ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol sau posaconazol,
- dacă aveți o afecțiune hepatică severă. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze pentru a observa posibilele reacții adverse.

Fiți atenți la reacțiile adverse

Încetați să luați Cresemba și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- respirație șuierătoare instalată brusc, dificultate la respirație, umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii, mâncărime severă, transpirații, amețeală sau leșin, bătăi rapide ale inimii sau senzație de lovituri în piept – acestea pot fi semne ale unei reacții alergice severe (anafilaxie).

Modificări ale funcției hepatice

Cresemba poate afecta uneori funcția hepatică. Medicul dumneavoastră poate realiza teste de sânge în timp ce utilizați acest medicament.

Probleme pe piele

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă confrunțați cu un număr mare de vezicule apărute la nivelul pielii, la nivelul gurii, ochilor sau organelor genitale.

Copii și adolescenți

Nu administrați capsule de Cresemba copiilor cu vârsta între un an și 6 ani, deoarece această formă farmaceutică a medicamentului nu a fost testată la această grupă de vârstă. Pentru copiii cu vârsta peste 6 ani și adolescenții cu greutatea de cel puțin 32 kg, medicul dumneavoastră poate prescrie Cresemba 100 mg capsule. Alte forme farmaceutice ale acestui medicament sunt mai adecvate pentru copiii sau adolescenții care nu pot înghiți capsule; adresați-vă medicului sau farmacistului.

Cresemba împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați alte medicamente. Unele medicamente pot influența modul în care Cresemba acționează sau Cresemba poate influența modul lor de acțiune, dacă sunt administrate simultan.

În special, nu utilizați acest medicament și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- ketoconazol, utilizat pentru infecții fungice,
- doze mari de ritonavir (peste 200 mg la fiecare 12 ore), utilizat în infecția cu HIV,
- rifampicină, rifabutină, utilizate pentru tuberculoză,
- carbamazepină, utilizată pentru epilepsie,
- barbiturice precum fenobarbitalul, utilizat pentru epilepsie și tulburări de somn,
- fenitoină, utilizată pentru epilepsie,
- sunătoare, o plantă medicinală folosită pentru depresie,
- efavirenz, etravirină, utilizate în infecții cu HIV,
- nafcilină, utilizată în infecții bacteriene.

Dacă medicul nu vă indică altfel, nu utilizați acest medicament și spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- rufinamida sau alte medicamente care scurtează intervalul QT pe traseele electrice ale inimii (EKG),
- aprepitantul, utilizat pentru prevenirea senzației de greață și a vărsăturilor provocate de tratamentul anticanceros,
- prednisonul, utilizat pentru poliartrita reumatoidă,

- pioglitazona, utilizată pentru diabet.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente, deoarece poate fi necesară ajustarea dozei sau monitorizarea pentru a observa dacă medicamentele au încă efectul dorit:

- ciclosporină, tacrolimus și sirolimus, utilizate pentru a preveni respingerea unui transplant,
- ciclofosamidă, utilizată pentru cancer,
- digoxină, utilizată pentru tratamentul insuficienței cardiace sau al unui ritm neregulat de bătaie al inimii,
- colchicină, utilizată pentru puseul de gută,
- dabigatran etexilat, utilizat pentru a opri formarea de trombi după intervenția chirurgicală de protezare a șoldului sau genunchiului,
- claritromicină, utilizată în infecții bacteriene,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapină, asocierea lopinavir/ritonavir, utilizate pentru infecția cu HIV,
- alfentanil, fentanil, utilizate împotriva durerii puternice,
- vincristină, vinblastină, utilizate pentru cancer,
- micofenolat mofetil (MMF), utilizat pentru pacienții care au suferit un transplant,
- midazolam, utilizat pentru insomnie severă și stres,
- bupropionă, utilizată pentru depresie,
- metformină, utilizată pentru diabet,
- daunorubicină, doxorubicină, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantronă, topotecan, utilizate pentru diferite tipuri de cancer.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Nu utilizați Cresemba dacă sunteți gravidă, dacă medicul nu vă indică altfel. Aceasta se recomandă deoarece nu se știe dacă poate afecta sau avea efecte negative asupra fătului.

Nu alăptați dacă luați Cresemba.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cresemba poate provoca senzație de confuzie, oboseală sau somnolență. Poate duce, de asemenea, la pierderea cunoștinței. Prin urmare, fiți foarte atent când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

3. Cum să luați Cresemba

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este după cum urmează:

Pacienți adulți		
Doza de inițiere (de trei ori pe zi) ¹		Doza uzuală după primele două zile: o dată pe zi ²
La interval de 8 ore în timpul zilelor 1 și 2	Doza zilnică totală în timpul zilelor 1 și 2	
Două capsule de 100 mg	Șase capsule de 100 mg	Două capsule de 100 mg
¹ În total șase doze.		
² Cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză inițială.		

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 6 ani și sub 18 ani			
Greutatea corporală (kg)	Doza de inițiere (de trei ori pe zi)¹		Doza uzuală după primele două zile: o dată pe zi²
	La interval de 8 ore în timpul zilelor 1 și 2	Doza zilnică totală în timpul zilelor 1 și 2	
16 kg – < 18 kg	Două capsule de 40 mg	Șase capsule de 40 mg	Două capsule de 40 mg
18 kg – < 25 kg	Trei capsule de 40 mg	Nouă capsule de 40 mg	Trei capsule de 40 mg
25 kg – < 32 kg	Patru capsule de 40 mg	Doisprezece capsule de 40 mg	Patru capsule de 40 mg
32 kg – < 37 kg	O capsulă de 100 mg și două capsule de 40 mg	Trei capsule de 100 mg și șase capsule de 40 mg	O capsulă de 100 mg și două capsule de 40 mg
≥ 37 kg	Cinci capsule de 40 mg sau Două capsule de 100 mg	Cincisprezece capsule de 40 mg sau Șase capsule de 100 mg	Cinci capsule de 40 mg sau Două capsule de 100 mg
¹ În total șase doze.			
² Cu începere de la 12 până la 24 de ore după ultima doză inițială.			

Utilizarea la copii și adolescenți

Utilizarea capsulelor de Cresemba 100 mg la copii și adolescenți nu a fost studiată. Medicul dumneavoastră poate recomanda administrarea capsulelor de Cresemba 100 mg la copii și adolescenți cu greutatea de cel puțin 32 kg.

Alte forme farmaceutice ale acestui medicament sunt mai adecvate pentru copiii sau adolescenții care nu pot înghiți capsule; discutați cu medicul sau farmacistul.

Veți lua această doză până când medicul vă indică altfel. Durata tratamentului cu Cresemba poate depăși 6 luni dacă medicul dumneavoastră consideră că acest lucru este necesar.

Capsulele pot fi administrate împreună cu alimente sau fără acestea. Înghițiți capsulele întregi. Nu mestecați, zdrobiți, dizolvați sau deschideți capsulele.

Dacă luați mai mult Cresemba decât trebuie

Dacă luați mai mult Cresemba decât trebuie, vorbiți imediat cu un medic sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Este posibil să vă confrunțați cu mai multe reacții adverse, ca de exemplu:

- dureri de cap, amețelă, agitație sau somnolență,
- furnicături, simț tactil redus sau sensibilitate tactilă redusă la nivelul gurii,
- tulburări de conștiință, bufeuri, anxietate, dureri articulare,
- modificări de gust, senzație de gură uscată, diaree, vărsături,
- perceperea propriilor bătăi ale inimii, ritm rapid de bătaie al inimii, fotosensibilitate sporită.

Dacă uitați să luați Cresemba

Luați capsulele de îndată ce vă amintiți. Cu toate acestea, dacă este aproape ora la care trebuie să luați doza următoare, omiteți doza uitată.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Cresemba

Nu încetați să luați Cresemba decât dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat să procedați astfel. Este important să continuați să luați acest medicament pe întreaga perioadă de timp recomandată de medicul dumneavoastră. În felul acesta se asigură faptul că infecția fungică a fost eradicată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Încetați să luați Cresemba și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- o reacție alergică severă (anafilaxie), cu manifestări cum sunt respirație șuierătoare instalată brusc, probleme la respirație, umflare a feței, buzelor, gurii sau limbii, mâncărime severă, transpirații, amețală sau leșin, bătăi rapide ale inimii sau senzație de lovituri în piept.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- număr mare de vezicule apărute pe piele, la nivelul gurii, ochilor sau organelor genitale.

Alte reacții adverse

Spuneți medicului, farmacistului sau asistentei dumneavoastră medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- valori mici de potasiu în sânge,
- apetit scăzut,
- confuzie (delir);
- dureri de cap,
- somnolență,
- vene inflamate care pot conduce la apariția de trombi,
- dificultate la respirație sau dificultate subită sau severă în respirație,
- greață, vărsături, diaree, durere abdominală,
- modificări ale testelor funcției hepatice efectuate din sânge,
- erupție trecătoare pe piele, mâncărime,
- insuficiență renală (simptomele pot include umflarea picioarelor),
- durere toracică, oboseală sau somnolență.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reducerea numărului de leucocite - poate spori riscul de infecție și febră,
- reducerea numărului elementelor figurate ale sângelui numite „trombocite“ - poate să sporească riscul producerii de sângerări sau echimoze (vânătăi),
- reducerea numărului de hematii - puteți prezenta oboseală, respirație dificilă sau sunteți palid,
- reducerea severă a numărului de elemente figurate ale sângelui - poate cauza oboseală, vânătăi sau o probabilitate mai mare de apariție a infecțiilor,
- erupție trecătoare pe piele, inflamarea buzelor, a gurii, limbii sau gâtului cu dificultate la respirat (hipersensibilitate),
- valori mici ale zahărului în sânge,
- valori mici ale magneziului în sânge,
- valori mici în sânge ale proteinei denumite „albumină“,
- incapacitatea de a absorbi nutrienții din alimentație (malnutriție),
- valori mici ale sodiului în sânge (hiponatremie),
- depresie, tulburări de somn,
- crize convulsive, leșin sau stare de leșin, amețală,
- senzație de furnicături, gâdilituri sau înțepături la nivelul pielii (parestezie),
- stare mentală modificată (encefalopatie),
- modificări de gust (disgeuzie),
- senzația că „se învârtă lumea cu dumneavoastră“ sau de amețală (vertij),

- probleme asociate bătăilor inimii - pot fi prea rapide sau neregulate sau bătăi suplimentare – acestea pot fi indicate de traseele inimii dumneavoastră (electrocardiogramă sau EKG),
- probleme asociate circulației sanguine,
- tensiune arterială mică,
- respirație șuierătoare, respirație foarte rapidă, tuse cu eliminare de sânge sau spută cu sânge, hemoragie nazală,
- indigestie,
- constipație,
- senzație de balonare (distensie abdominală),
- ficat mărit,
- inflamarea ficatului
- probleme pe piele, pete roșii sau violet pe piele (peteșii), piele inflamată (dermatită), căderea părului,
- durere de spate,
- inflamarea extremităților,
- senzație de slăbiciune, oboseală sau somnolență sau stare de rău (stare generală modificată).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută:

- anafilaxie (o reacție alergică severă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Cresemba

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu luați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Cresemba

- Substanța activă este isavuconazol. Fiecare capsulă conține fie sulfat de isavuconazoniu 74,5 mg, ce corespunde unei concentrații de 40 mg de isavuconazol (pentru Cresemba 40 mg capsule), fie sulfat de isavuconazoniu 186,3 mg, ce corespunde unei concentrații de 100 mg de isavuconazol (pentru Cresemba 100 mg capsule).
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: citrat de magneziu (anhidru), celuloză microcristalină (E460), talc (E553b), dioxid de siliciu coloidal anhidru, acid stearic.
 - Învelișul capsulei pentru Cresemba 40 mg capsule: hipromeloză, oxid roșu de fer (E172), dioxid de titan (E171).

- Îvelișul capsulei pentru Cresemba 100 mg capsule: hipromeloză, oxid roșu de fer (E172) (numai corpul capsulei), dioxid de titan (E171), gumă gellan, acetat de potasiu, edetat disodic, laurilsulfat de sodiu.
- Cerneala de imprimare: rășină șelac (E904), propilenglicol (E1520), hidroxid de potasiu, oxid negru de fer (E172).

Cum arată Cresemba și conținutul ambalajului

Cresemba 40 mg capsule sunt capsule maro roșcat, cu un capac având imprimat marcajul „CR40” cu cerneală neagră.

Cresemba 100 mg capsule sunt capsule având corpul de culoare maro roșcat, având imprimat marcajul „100” cu cerneală neagră și capacul de culoare albă având imprimat marcajul „C” cu cerneală neagră.

Cresemba 40 mg capsule sunt disponibile în cutii care conțin 35 capsule. Fiecare cutie conține șapte blistere din aluminiu, fiecare conținând câte 5 capsule.

Cresemba 100 mg capsule sunt disponibile în cutii care conțin 14 capsule. Fiecare cutie conține două blistere din aluminiu, fiecare conținând câte 7 capsule.

Fiecare compartiment al capsulelor este legat de un locaș de pe blisterul portofel care conține agent sicativ, pentru a proteja capsulele de umezeală.

A nu se punctiona blisterul care conține agentul sicativ.

A nu se ingera și a nu se utiliza agentul sicativ.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germania

Fabricantul:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlanda

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Marea Britanie (Irlanda de Nord)

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

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

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Anexa IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru isavuconazol, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind hiponatremia din studiile clinice intervenționale, literatura de specialitate, raportările spontane care includ 23 de cazuri în relație temporală strânsă, 11 cazuri cu dispariția efectelor adverse la întreruperea medicamentului și 1 caz cu reapariția efectelor adverse la reluarea medicamentului, PRAC consideră că relația de cauzalitate între isavuconazol și hiponatremie este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre medicament pentru medicamentele care conțin izavuconazol trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru isavuconazol, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin isavuconazol este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.