

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRESEMBA 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 200 mg di isavuconazolo (sotto forma di 372,6 mg di isavuconazonio solfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
Polvere di colore da bianco a giallo

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRESEMBA è indicato negli adulti per il trattamento di

- aspergillosi invasiva
- mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

E' possibile attuare una terapia mirata precoce (terapia preventiva o basata sulla diagnostica) in attesa che la malattia sia confermata da specifici test diagnostici. Tuttavia, una volta disponibili tali risultati, la terapia antimicotica deve essere adattata di conseguenza.

Dose di carico

La dose di carico raccomandata è di un flaconcino dopo ricostituzione e diluizione (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore (6 somministrazioni in totale).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di un flaconcino dopo ricostituzione e diluizione (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) una volta al giorno, a partire da 12-24 ore dopo l'ultima dose di carico.

La durata della terapia deve essere stabilita in base alla risposta clinica (vedere paragrafo 5.1).

Per trattamenti a lungo termine di durata superiore a 6 mesi, si deve valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

Passaggio all'isavuconazolo orale

CRESEMBA è disponibile anche sotto forma di capsule rigide contenenti 100 mg di isavuconazolo.

Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (98%, vedere paragrafo 5.2), il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella orale e viceversa è appropriato se clinicamente indicato.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani; l'esperienza clinica in tale popolazione è, tuttavia, limitata.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classi A e B di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CRESEMBA nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per ridurre i rischi di reazioni correlate all'infusione, CRESEMBA deve essere ricostituito e quindi ulteriormente diluito a una concentrazione corrispondente a circa 0,8 mg/mL di isavuconazolo prima di somministrarlo mediante infusione endovenosa per un minimo di 1 ora. La soluzione per infusione deve essere somministrata attraverso un set per infusione dotato di filtro in linea con membrana microporosa in polietersulfone (PES) e dimensione dei pori compresa tra 0,2 µm e 1,2 µm. CRESEMBA deve essere somministrato solo come infusione endovenosa.

Per istruzioni dettagliate sulla ricostituzione e diluizione di CRESEMBA prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con -dosi elevate di ritonavir (>200 mg ogni 12 ore) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con induttori forti di CYP3A4/5 come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione (ad es. fenobarbital), fenitoina ed erba di S. Giovanni o con induttori moderati di CYP3A4/5 come efavirenz, nafcillina ed etravirina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti affetti da sindrome del QT corto familiare (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

L'ipersensibilità a isavuconazolo può determinare reazioni avverse tra cui reazione anafilattica, ipotensione, insufficienza respiratoria, dispnea, eruzione da farmaci, prurito ed eruzione cutanea (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione anafilattica, l'uso di isavuconazolo deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato.

Si deve prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti con ipersensibilità ad altri antimicotici azolici.

Reazioni correlate all'infusione

Durante la somministrazione endovenosa di isavuconazolo sono state segnalate reazioni correlate all'infusione tra cui ipotensione, dispnea, capogiro, parestesia, nausea e cefalea (vedere paragrafo 4.8). In caso di comparsa di queste reazioni, l'infusione deve essere interrotta.

Reazioni avverse cutanee severe

Durante il trattamento con antimicotici azolici sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa una reazione avversa cutanea severa, si deve sospendere la somministrazione di CRESEMBA.

Reazioni cardiovascolari

Accorciamento dell'intervallo QT

Isavuconazolo è controindicato nei pazienti affetti da sindrome del QT corto familiare (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio sull'intervallo QT condotto su soggetti umani sani, isavuconazolo ha accorciato l'intervallo QTc in modo dipendente dalla concentrazione. Per il regime posologico da 200 mg, la differenza della media dei minimi quadrati (LSM) rispetto al placebo è stata di 13,1 ms 2 ore dopo la somministrazione [IC 90%: 17,1; 9,1 ms]. L'aumento della dose a 600 mg ha determinato una differenza della LSM rispetto al placebo di 24,6 ms 2 ore dopo la somministrazione [IC 90%: 28,7; 20,4 ms].

È necessario prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti che assumono altri medicinali noti per ridurre l'intervallo QT, come rufinamide.

Aumento delle transaminasi epatiche o epatite

In alcuni studi clinici è stato segnalato un aumento delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8). L'aumento delle transaminasi epatiche ha raramente richiesto l'interruzione di isavuconazolo. Se clinicamente indicato, si deve prendere in considerazione il monitoraggio degli enzimi epatici. È stata segnalata epatite con gli agenti azolici antimicotici compreso isavuconazolo.

Compromissione epatica severa

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali effetti tossici del farmaco. Vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2.

Uso concomitante di altri medicinali

Inibitori di CYP3A4/5

Ketoconazolo è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Per l'inibitore forte di CYP3A4 lopinavir/ritonavir, è stato osservato un aumento di due volte dell'esposizione a isavuconazolo. Per altri inibitori forti di CYP3A4/5, si può prevedere un effetto meno pronunciato. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo quando viene somministrato insieme a inibitori forti di

CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare (vedere paragrafo 4.5).

Induttori di CYP3A4/5

La co-somministrazione con induttori deboli di CYP3A4/5 come aprepitant, prednisone e pioglitazone può causare riduzioni da lievi a moderate dei livelli plasmatici di isavuconazolo; tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Substrati di CYP3A4/5, inclusi gli immunosoppressori

Isavuconazolo può essere considerato un inibitore moderato di CYP3A4/5 per cui l'esposizione sistemica a medicinali metabolizzati da CYP3A4 può risultare aumentata in caso di co-somministrazione con isavuconazolo. L'uso concomitante di isavuconazolo e substrati di CYP3A4 come gli immunosoppressori tacrolimus, sirolimus e ciclosporina può aumentare l'esposizione sistemica a tali medicinali. Durante la co-somministrazione possono essere necessari un monitoraggio terapeutico appropriato dei farmaci e un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.5).

Substrati di CYP2B6

Isavuconazolo è un induttore di CYP2B6. L'esposizione sistemica a medicinali metabolizzati da CYP2B6 può risultare ridotta in caso di co-somministrazione con isavuconazolo. Si deve quindi prestare attenzione quando substrati di CYP2B6, specialmente medicinali con indice terapeutico stretto, come ciclofosfamide, sono co-somministrati con isavuconazolo. L'uso concomitante del substrato di CYP2B6 efavirenz e di isavuconazolo è controindicato poiché efavirenz è un induttore moderato di CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.3).

Substrati della P-gp

Isavuconazolo può aumentare l'esposizione ai medicinali che sono substrati della P-gp. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che sono substrati della P-gp, specialmente se hanno un indice terapeutico stretto, come digossina, colchicina e dabigatran etexilato, se somministrati insieme a isavuconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Limitazioni dei dati clinici

I dati clinici su isavuconazolo nel trattamento della mucormicosi sono limitati a uno studio clinico prospettico non controllato su 37 pazienti affetti da mucormicosi comprovata o probabile che hanno ricevuto isavuconazolo come trattamento primario o perché altri trattamenti antimicotici (principalmente amfotericina B) non erano appropriati.

Per le singole specie di *Mucorales*, i dati di efficacia clinica sono molto limitati, spesso a uno o due pazienti (vedere paragrafo 5.1). Dati sulla suscettibilità sono disponibili solo per un sottogruppo ristretto di casi. Questi dati indicano che le concentrazioni di isovuconazolo richieste per l'inibizione in vitro sono molto variabili in generi/specie diversi all'interno dell'ordine *Mucorales* e generalmente sono superiori alle concentrazioni richieste per inibire le specie di *Aspergillus*. Si deve osservare che non è stato condotto alcuno studio di ricerca delle dosi nella mucormicosi e che ai pazienti è stata somministrata la stessa dose di isavuconazolo usata per il trattamento dell'aspergillosi invasiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibile influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di isavuconazolo

Isavuconazolo è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5 (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di medicinali che sono inibitori di CYP3A4 e/o CYP3A5 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo. La co-somministrazione di medicinali che sono induttori di CYP3A4 e/o CYP3A5 può ridurre le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo.

Medicinali che inibiscono CYP3A4/5

La co-somministrazione di isavuconazolo con l'inibitore forte di CYP3A4/5 come ketoconazolo è controindicata in quanto questo medicinale può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Per l'inibitore forte di CYP3A4 lopinavir/ritonavir, è stato osservato un aumento di due volte dell'esposizione a isavuconazolo. Per altri inibitori forti di CYP3A4, come claritromicina, indinavir e saquinavir, si può prevedere un effetto meno pronunciato, in base alla loro relativa potenza. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli inibitori deboli o moderati di CYP3A4/5.

Medicinali che inducono CYP3A4/5

La co-somministrazione di isavuconazolo con induttori potenti di CYP3A4/5 come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione (ad es. fenobarbital), fenitoina ed erba di S. Giovanni o con induttori moderati di CYP3A4/5 come efavirenz, nafcillina ed etravirina è controindicata, poiché questi medicinali possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione con induttori deboli di CYP3A4/5 come aprepitant, prednisone e pioglitazone può causare riduzioni da lievi a moderate dei livelli plasmatici di isavuconazolo, per cui tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione con dosi elevate di ritonavir (>200 mg due volte al giorno) è controindicata, in quanto ad alte dosi ritonavir può indurre CYP3A4/5 e ridurre le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafo 4.3).

Possibile influenza di isavuconazolo sull'esposizione ad altri medicinali

Medicinali metabolizzati da CYP3A4/5

Isavuconazolo è un inibitore moderato di CYP3A4/5; la co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati di CYP3A4/5 può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Medicinali metabolizzati da CYP2B6

Isavuconazolo è un induttore debole di CYP2B6; la co-somministrazione di isavuconazolo può causare la riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP2B6.

Medicinali trasportati dalla P-gp nell'intestino

Isavuconazolo è un inibitore debole della glicoproteina P (P-gp); la co-somministrazione con isavuconazolo può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati della P-gp.

Medicinali trasportati dalla BCRP

Isavuconazolo è un inibitore *in vitro* della BCRP e le concentrazioni plasmatiche dei substrati della BCRP possono quindi risultare aumentate. Si deve prestare attenzione quando isavuconazolo è somministrato insieme a substrati della BCRP.

Medicinali escreti per via renale attraverso proteine di trasporto

Isavuconazolo è un inibitore debole del trasportatore di cationi organici 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2). La co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati dell'OCT2 può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Substrati dell'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT)

Isavuconazolo è un inibitore debole dell'UGT. La co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati dell'UGT può causare un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra isavuconazolo e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 (l'aumento è indicato con “↑”, la riduzione con “↓”), ordinate per classe terapeutica. Se non indicato diversamente, gli studi descritti nella Tabella 1 sono stati condotti con la dose raccomandata di isavuconazolo.

Tabella 1 Interazioni

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (induttori forti di CYP3A4/5)	Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire (induzione di CYP3A da parte di carbamazepina, fenitoina e barbiturici a lunga durata d'azione, come fenobarbital).	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e carbamazepina, fenitoina e barbiturici a lunga durata d'azione come fenobarbital è controindicata.
<i>Antibatterici</i>		
Rifampicina (induttore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e rifampicina è controindicata.
Rifabutina (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e rifabutina è controindicata.
Nafcillina (inibitore moderato di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e nafcillina è controindicata.
Claritromicina (inibitore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare.
<i>Antimicotici</i>		

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
Ketoconazolo (inibitore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inibizione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e ketoconazolo è controindicata.
Medicinali vegetali		
Erba di S. Giovanni (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4).	La somministrazione concomitante di isavuconazolo ed erba di S. Giovanni è controindicata.
Immunosoppressori		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (substrati di CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inibizione di CYP3A4)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: monitoraggio dei livelli plasmatici e aggiustamento appropriato della dose, se necessario.
Micofenolato mofetile (MMF) (substrato dell'UGT)	Acido micofenolico (MPA, metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inibizione dell'UGT)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. MMF: consigliato monitoraggio per rilevare eventuali effetti tossici correlati a MPA.
Prednisone (substrato di CYP3A4)	Prednisolone (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi.
Oppioidi		
Oppiacei a breve durata d'azione (alfentanil, fentanil) (substrati di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni dell'oppioide a breve durata d'azione possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Oppiacei a breve durata d'azione (alfentanil, fentanil): attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e riduzione della dose, se necessario.

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
Metadone (substrato di CYP3A4/5, 2B6 e 2C9)	S-metadone (isomero inattivo dell'oppiaceo) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% di riduzione dell'emivita terminale R-metadone (isomero attivo dell'oppiaceo). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metadone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antitumorali</i>		
Alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina) (substrati della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni degli alcaloidi della vinca possono aumentare. (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Alcaloidi della vinca: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e riduzione della dose, se necessario.
Ciclofosfamide (substrato di CYP2B6)	Non studiati. Le concentrazioni di ciclofosfamide possono diminuire. (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Ciclofosfamide: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia e incremento della dose, se necessario.
Metotrexato (substrato di BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-idrossimetabolita: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Meccanismo sconosciuto)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metotrexato: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Altri antitumorali (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (substrati della BCRP)	Non studiati. Le concentrazioni di daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan possono aumentare. (Inibizione della BCRP)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone o topotecan: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e riduzione della dose, se necessario.
<i>Antiemetici</i>		
Aprepitant (induttore debole di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire.	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
	(Induzione di CYP3A4/5)	potenziale superi i rischi.
Antidiabetici		
Metformina (substrato di OCT1, OCT2 e MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inibizione di OCT2)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metformina: può essere necessaria una riduzione della dose.
Repaglinide (substrato di CYP2C8 e OATP1B1)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Repaglinide: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Anticoagulanti		
Dabigatran etexilato (substrato della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni di dabigatran etexilato possono aumentare. (Inibizione della P-gp).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Dabigatran etexilato ha un indice terapeutico stretto e deve essere monitorato; riduzione della dose, se necessario.
Warfarin (substrato di CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Warfarin: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antiretrovirali		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inibitori forti e substrati di CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Meccanismo sconosciuto) Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inibizione di CYP3A4/5)	Non sono necessari aggiustamenti della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Lopinavir/ritonavir: non è richiesto alcun aggiustamento della dose per lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg ogni 12 ore, ma attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia antivirale.
Ritonavir (a dosi >200 mg ogni 12 ore) (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Ritonavir ad alte dosi può ridurre significativamente le concentrazioni di isavuconazolo. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e di alte dosi di ritonavir (>200 mg ogni 12 ore) è controindicata.
Efavirenz	Non studiati.	La somministrazione

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
(induttore moderato di CYP3A4/5 e substrato di CYP2B6)	Le concentrazioni di efavirenz possono diminuire. (Induzione di CYP2B6) Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	concomitante di isavuconazolo ed efavirenz è controindicata.
Etravirina (induttore moderato di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo ed etravirina è controindicata.
Indinavir (inibitore forte e substrato di CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Meccanismo sconosciuto) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non sono necessari aggiustamenti della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Indinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia antivirale e incremento della dose, se necessario.
Saquinavir (inibitore forte di CYP3A4)	Non studiati. Le concentrazioni di saquinavir possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Saquinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.
Altri inibitori della proteasi (ad es. fosamprenavir) (inibitori forti o moderati e substrati del CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni degli inibitori della proteasi possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Inibitori della proteasi: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose se necessario.
Altro NNRTI (ad es. nevirapina)	Non studiati. Le concentrazioni di NNRTI	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
(induttori e substrati di CYP3A4/5 e 2B6)	possono diminuire (induzione di CYP2B6 da parte di isavuconazolo) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	isavuconazolo. NNRTI: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.
Antiacidi		
Esomeprazolo (substrato di CYP2C19 e pH gastrico↑)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Esomeprazolo: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Omeprazolo (substrato di CYP2C19 e pH gastrico↑)	Omeprazolo: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Omeprazolo: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Farmaci ipolipemizzanti		
Atorvastatina e altre statine (substrati di CYP3A4 ad es. simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (substrati di CYP3A4/5 e/o BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Altre statine non sono state studiate. Le concentrazioni delle statine possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5 o BCRP)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. In base ai risultati relativi all'atorvastatina, non è necessario alcun aggiustamento della dose delle statine. Si consiglia il monitoraggio delle reazioni avverse tipiche delle statine.
Pioglitazone (induttore debole di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi.
Antiarritmici		
Digossina (substrato della P-gp)	Digossina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Digossina: le concentrazioni sieriche della digossina devono essere monitorate e usate per determinare la dose da usare.
Contraccettivi orali		
Etinil estradiolo e noretindrone (substrati di CYP3A4/5)	Etinil estradiolo AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Etinil estradiolo e noretindrone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antitussivi		
Destrometorfano (substrato di CYP2D6)	Destrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
	C _{max} : ↑ 17% Destrometorfano (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	isavuconazolo. Destrometorfano: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam (substrato di CYP3A4/5)	Midazolam orale: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inibizione di CYP3A4)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Midazolam: attento monitoraggio di segni e sintomi clinici raccomandato e riduzione della dose, se necessario.
<i>Antigottosi</i>		
Colchicina (substrato della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni della colchicina possono aumentare. (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. La colchicina ha un indice terapeutico stretto e deve essere monitorata; riduzione della dose, se necessario.
<i>Prodotti naturali</i>		
Caffeina (substrato di CYP1A2)	Caffeina: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Caffeina: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Ausili per smettere di fumare</i>		
Bupropione (substrato di CYP2B6)	Bupropione: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Bupropione: aumento della dose, se necessario.

NNRTI, inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico; P-gp, glicoproteina P.

^{a)} riduzione % dei valori minimi medi

^{b)} Indinavir è stato studiato solo dopo una dose singola di 400 mg di isavuconazolo.

AUC_{inf} = area sotto i profili concentrazione plasmatica-tempo estrapolati all'infinito; AUC_{tau} = area sotto i profili concentrazione plasmatica-tempo nelle 24 ore di intervallo allo stato stazionario; C_{max} = concentrazione plasmatica di picco; C_{min,ss} = livelli minimi allo stato stazionario

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di CRESEMBA in donne in gravidanza non ci sono.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto.

CRESEMBA non deve essere usato durante la gravidanza, se non in pazienti con infezioni micotiche severe o potenzialmente fatali, nelle quali isavuconazolo può essere usato se i benefici previsti superano i possibili rischi per il feto.

Donne in età fertile

CRESEMBA non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di isavuconazolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con CRESEMBA.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di isavuconazolo sulla fertilità umana. Studi sugli animali non hanno mostrato una compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Isavuconazolo presenta una moderata possibilità di alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono evitare di guidare o usare macchinari se sviluppano sintomi quali stato confusionale, sonnolenza, sincope e/o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse correlate al trattamento sono state: valori epatici elevati nelle analisi chimiche (7,9%), nausea (7,4%), vomito (5,5%), dispnea (3,2%), dolore addominale (2,7%), diarrea (2,7%), reazione nel sito di iniezione (2,2%), cefalea (2,0%), ipokaliemia (1,7%) ed eruzione cutanea (1,7%).

Le reazioni avverse che hanno più frequentemente portato all'interruzione permanente del trattamento con isavuconazolo sono state: stato confusionale (0,7%), insufficienza renale acuta (0,7%), aumento della bilirubina ematica (0,5%), convulsioni (0,5%), dispnea (0,5%), epilessia (0,5%), insufficienza respiratoria (0,5%) e vomito (0,5%).

Tabella della reazioni avverse

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse a isavuconazolo nel trattamento delle infezioni micotiche invasive, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

La frequenza delle reazioni avverse è definita nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e alla frequenza

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaci
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità [^]
Non nota	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipokaliemia, appetito ridotto
Non comune	Ipomagnesemia, ipoglicemia, ipoalbuminemia, malnutrizione [^]
Disturbi psichiatrici	
Comune	Delirium ^{^#}
Non comune	Depressione, insonnia [^]
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sonnolenza
Non comune	Convulsioni [^] , sincope, capogiro, parestesia [^] , encefalopatia, pre-sincope, neuropatia periferica, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	
Non comune	Fibrillazione atriale, tachicardia, bradicardia [^] , palpitazioni, flutter atriale, intervallo QT dell'elettrocardiogramma abbreviato, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli ventricolari, extrasistoli sopraventricolari
Patologie vascolari	
Comune	Tromboflebite [^]
Non comune	Collasso circolatorio, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea [^] , insufficienza respiratoria acuta [^]
Non comune	Broncospasmo, tachipnea, emottisi, epistassi
Patologie gastrointestinali	
Comune	Vomito, diarrea, nausea, dolore addominale [^]
Non comune	Dispepsia, stipsi, distensione dell'addome
Patologie epatobiliari	
Comune	Valori epatici elevati nelle analisi chimiche ^{^#}
Non comune	Epatomegalia; Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea [^] , prurito
Non comune	Petecchie, alopecia, eruzione da farmaci, dermatite [^]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Dolore dorsale
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Dolore toracico [^] , stanchezza, reazione in sede di iniezione [^]
Non comune	Edema periferico [^] , malessere, astenia

[^] Indica che i termini preferiti appropriati sono stati raggruppati in un singolo concetto medico.

* Reazione avversa identificata dopo l'immissione in commercio.

Vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate qui di seguito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il vaneggiamento include reazioni di stato confusionale.

I valori epatici elevati nelle analisi chimiche includono eventi di alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, lattato deidrogenasi ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati, funzione epatica anormale, iperbilirubinemia, prova di funzione epatica anormale e transaminasi aumentate.

Effetti sui valori di laboratorio

In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo, su 516 pazienti con malattia micotica invasiva causata da *Aspergillus* spp. o altri funghi filamentosi, al termine del trattamento in studio sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche (alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi) > 3 x ULN (limite normale superiore) nel 4,4% dei pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo. Aumenti marcati delle transaminasi epatiche >10 x ULN si sono sviluppati nell'1,2% dei pazienti trattati con isavuconazolo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In uno studio sul QT, i sintomi riportati più frequentemente a dosi sovraterapeutiche di isavuconazolo (equivalenti a 600 mg/die di isavuconazolo) rispetto al gruppo trattato con dosi terapeutiche (equivalenti a 200 mg/die di isavuconazolo) hanno incluso: cefalea, capogiro, parestesia, sonnolenza, alterazione dell'attenzione, disgeusia, bocca secca, diarrea, ipoestesia orale, vomito, vampata di calore, ansia, irrequietezza, palpitazioni, tachicardia, fotofobia e artralgia.

Gestione del sovradosaggio

Isavuconazolo non viene rimosso mediante emodialisi. Non esiste alcun antidoto specifico per isavuconazolo. In caso di sovradosaggio, si deve istituire un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC05

Meccanismo d'azione

Isavuconazolo è il metabolita attivo che si forma dopo somministrazione orale o endovenosa di isavuconazonio solfato (vedere paragrafo 5.2).

L'effetto fungicida di isavuconazolo si esplica bloccando la sintesi dell'ergosterolo, un componente chiave della membrana cellulare fungina, attraverso l'inibizione dell'enzima citocromo P-450 dipendente lanosterolo 14-alfa-demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo. Ciò determina un accumulo dei precursori metilati dello sterolo e una deplezione dell'ergosterolo all'interno della membrana cellulare, indebolendo la struttura e il funzionamento della membrana cellulare fungina.

Microbiologia

In modelli animali di aspergillosi disseminata e polmonare, l'indice farmacodinamico (PD) importante per l'efficacia è l'esposizione divisa per la concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) (AUC/MIC).

Non è stato possibile stabilire alcuna correlazione tra la MIC *in vitro* e la risposta clinica per le diverse specie (*Aspergillus* e *Mucorales*).

Le concentrazioni di isavuconazolo richieste per inibire *in vitro* le specie di *Aspergillus* e i generi/le specie dell'ordine *Mucorales* sono state molto variabili. Generalmente, le concentrazioni di isavuconazolo richieste per inibire le specie di *Mucorales* sono superiori a quelle richieste per inibire la maggior parte delle specie di *Aspergillus*.

L'efficacia clinica è stata dimostrata per le seguenti specie di *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus* (vedere più oltre).

Meccanismo(i) di resistenza

La ridotta suscettibilità agli antimicotici triazolici è stata associata a mutazioni dei geni fungini *cyp51A* e *cyp51B*, che codificano per la proteina target lanosterolo 14-alfa-demetilasi coinvolta nella biosintesi dell'ergosterolo. Sono stati segnalati ceppi fungini con ridotta suscettibilità *in vitro* a isavuconazolo e non può essere esclusa una resistenza crociata a voriconazolo e ad altri antimicotici triazolici.

Valori soglia EUCAST

Specie di <i>Aspergillus</i>	Valore soglia della concentrazione minima inibente (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suscettibile)	>R (Resistente)
<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

Al momento i dati sono insufficienti per stabilire valori soglia clinici per altre specie di *Aspergillus*.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'aspergillosi invasiva

La sicurezza e l'efficacia di isavuconazolo per il trattamento di pazienti affetti da aspergillosi invasiva sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, su 516 pazienti affetti da malattia fungina invasiva causata da *Aspergillus* spp. o altri funghi filamentosi. Nella popolazione *intent-to-treat* (ITT), 258 pazienti hanno ricevuto isavuconazolo e 258 pazienti hanno ricevuto voriconazolo. Isavuconazolo è stato somministrato per via endovenosa (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore, seguite da un trattamento endovenoso od orale una volta al giorno (equivalente a 200 mg di isavuconazolo). La durata massima del trattamento definita dal protocollo è stata di 84 giorni. La durata mediana del trattamento è stata di 45 giorni.

La risposta generale alla fine del trattamento (*end-of-treatment*, EOT) nella popolazione myITT (pazienti con aspergillosi invasiva comprovata e probabile in base a citologia, istologia, messa in coltura o test con galattomannano) è stata valutata da un comitato di esame dei dati indipendente e in cieco. La popolazione myITT era composta da 123 pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo e 108 pazienti che hanno ricevuto voriconazolo. La risposta globale in questa popolazione è stata n = 43 (35%) per isavuconazolo e n = 42 (38,9%) per voriconazolo. La differenza aggiustata tra i trattamenti (voriconazolo-isavuconazolo) è stata di 4,0% (intervallo di confidenza al 95%: -7,9; 15,9).

La mortalità per tutte le cause al giorno 42 in questa popolazione è stata del 18,7% per isavuconazolo e del 22,2% per voriconazolo. La differenza aggiustata tra i trattamenti (isavuconazolo-voriconazolo) è stata di -2,7% (intervallo di confidenza al 95%: -12,9; 7,5).

Trattamento della mucormicosi

In uno studio non controllato in aperto, 37 pazienti affetti da mucormicosi comprovata o probabile hanno ricevuto isavuconazolo allo stesso regime posologico usato per trattare l'aspergillosi invasiva. La durata mediana del trattamento è stata di 84 giorni per la popolazione generale di pazienti affetti da mucormicosi e di 102 giorni per i 21 pazienti non precedentemente trattati per la mucormicosi. Per i pazienti affetti da mucormicosi probabile o comprovata definita dal comitato di riesame dei dati (*Data Review Committee*, DRC) indipendente, la mortalità per tutte le cause al giorno 84 è stata del 43,2% (16/37) per la popolazione generale di pazienti, del 42,9% (9/21) per i pazienti affetti da mucormicosi che hanno ricevuto isavuconazolo come trattamento primario e del 43,8% (7/16) per i pazienti affetti da mucormicosi che erano refrattari o intolleranti a una terapia antimicotica precedente (principalmente trattamenti a base di amfotericina B). Il tasso di successo globale valutato dal DRC alla EOT è stato di 11/35 (31,4%), con 5 pazienti considerati completamente curati e 6 pazienti parzialmente curati. Una risposta stabile è stata osservata in altri 10/35 pazienti (28,6%). Su 9 pazienti affetti da mucormicosi dovuta a *Rhizopus* spp., 4 hanno mostrato una risposta favorevole a isavuconazolo. In 5 pazienti affetti da mucormicosi dovuta a *Rhizomucor* spp. non sono state osservate risposte favorevoli. L'esperienza clinica su altre specie è molto limitata (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con CRESEMBA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'aspergillosi invasiva e per il trattamento della mucormicosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Isavuconazonio solfato è un profarmaco idrosolubile che può essere somministrato come infusione endovenosa oppure oralmente sotto forma di capsule rigide. In seguito alla somministrazione, isavuconazonio solfato è rapidamente idrolizzato dalle esterasi plasmatiche al metabolita attivo isavuconazolo; le concentrazioni plasmatiche del profarmaco sono molto basse e rilevabili solo per un breve periodo dopo la somministrazione endovenosa.

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di CRESEMBA in soggetti sani, il metabolita attivo isavuconazolo viene assorbito e raggiunge la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) circa 2-3 ore dopo una somministrazione singola e multipla (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Parametri farmacocinetici allo stato stazionario di isavuconazolo in seguito a somministrazione orale di CRESEMBA

Parametro statistico	Isavuconazolo 200 mg (n = 37)	Isavuconazolo 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Media	7499	20028
DS	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Intervallo	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0

Parametro statistico	Isavuconazolo 200 mg (n = 37)	Isavuconazolo 600 mg (n = 32)
AUC (h•ng/mL)		
Media	121402	352805
DS	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

Come illustrato nella Tabella 4 qui di seguito, la biodisponibilità assoluta di isavuconazolo in seguito a somministrazione orale di una singola dose di CRESEMBA è del 98%. In base a questi risultati, le somministrazioni per via endovenosa e orale possono essere usate in modo intercambiabile.

Tabella 4 Confronto farmacocinetico tra dose orale ed endovenosa (media)

	ISA 400 mg orale	ISA 400 mg e.v.
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV%	36,5	37,2
Emivita (h)	110	115

Effetto del cibo sull'assorbimento

La somministrazione orale di CRESEMBA equivalente a 400 mg di isavuconazolo con un pasto a elevato tenore di grassi ha ridotto la C_{max} di isavuconazolo del 9% e ha aumentato l'AUC del 9%. CRESEMBA può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Isavuconazolo è ampiamente distribuito, con un volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di circa 450 L. Isavuconazolo è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche umane, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Studi *in vitro/in vivo* indicano che CYP3A4, CYP3A5, e successivamente l'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT), sono coinvolti nel metabolismo di isavuconazolo.

In seguito a dosi singole di [ciano-¹⁴C] isavuconazonio e [piridinilmetil-¹⁴C] isavuconazonio solfato negli esseri umani, sono stati identificati alcuni metaboliti minori, oltre al metabolita attivo (isavuconazolo) e al prodotto di scissione inattivo. Non è stato osservato alcun singolo metabolita con un'AUC >10% del materiale radiomarcato totale a eccezione del metabolita attivo isavuconazolo.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale di isavuconazonio solfato radiomarcato a soggetti sani, è stata recuperata una media del 46,1% della dose radioattiva nelle feci e del 45,5% nelle urine.

L'escrezione renale di isavuconazolo immodificato è stata inferiore all'1% della dose somministrata.

Il prodotto di scissione inattivo è principalmente eliminato mediante metabolizzazione e successiva escrezione renale dei metaboliti.

Linearità/Non linearità

Studi su soggetti sani hanno dimostrato che la farmacocinetica di isavuconazolo è proporzionale alla dose fino a 600 mg al giorno.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) non è stata ancora valutata. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti della C_{max} totale e della AUC di isavuconazolo in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa rispetto a soggetti con funzione renale normale. Dei 403 pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo negli studi di fase III, 79 (20%) avevano un tasso di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) stimato inferiore a 60 mL/min/1,73 m². Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale. Isavuconazolo non è prontamente dializzabile (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di una singola dose di 100 mg di isavuconazolo a 32 pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A) e a 32 pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) (16 pazienti a cui il farmaco è stato somministrato per via endovenosa e 16 per via orale per ogni classe di Child-Pugh), la media dei minimi quadrati dell'esposizione sistemica (AUC) è aumentata del 64% nel gruppo Child-Pugh A e dell'84% nel gruppo Child-Pugh B rispetto a 32 soggetti sani appaiati per età e peso con funzione epatica normale. Le concentrazioni plasmatiche medie (C_{max}) erano del 2% inferiori nel gruppo Child-Pugh A e del 30% inferiori nel gruppo Child-Pugh B. La valutazione farmacocinetica di isavuconazolo in soggetti sani e pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata ha dimostrato che le popolazioni con compromissione epatica lieve e moderata avevano valori di clearance (CL) di isavuconazolo inferiori, rispettivamente, del 40% e del 48% rispetto alla popolazione sana.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto e nel coniglio, isavuconazolo a esposizioni sistemiche inferiori al livello terapeutico è stato associato ad aumenti correlati alla dose dell'incidenza di anomalie scheletriche (coste soprannumerarie rudimentali) nella prole. Nel ratto, è stato anche osservato un aumento correlato alla dose dell'incidenza di fusioni dell'arcata zigomatica nella prole (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di isavuconazonio solfato a ratti alla dose di 90 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo) durante la gravidanza e per tutto il periodo dello svezzamento ha determinato un aumento della mortalità perinatale dei cuccioli. L'esposizione *in utero* al metabolita attivo isavuconazolo non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei cuccioli sopravvissuti.

La somministrazione endovenosa di isavuconazonio solfato marcato con ¹⁴C a ratti che allattavano ha determinato il recupero della marcatura radioattiva nel latte.

Isavuconazolo non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi o femmine trattati con dosi orali fino a 90 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo).

Isavuconazolo non ha alcun evidente potenziale mutageno o genotossico. Isavuconazolo ha prodotto un risultato negativo in un test di mutazione batterica inversa, si è rivelato debolmente clastogeno a concentrazioni citotossiche nel saggio di aberrazione cromosomica su cellule di linfoma di topo L5178Y tk⁺/- e non ha mostrato alcun aumento biologicamente rilevante o statisticamente significativo della frequenza dei micronuclei in un test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Isavuconazolo ha dimostrato un potenziale cancerogeno in studi di cancerogenicità di 2 anni sui roditori. I tumori del fegato e della tiroide sono probabilmente causati da un meccanismo specifico dei roditori non rilevante per l'uomo. Fibromi cutanei e fibrosarcomi sono stati osservati nei ratti maschi. Il meccanismo alla base di questo effetto non è noto. Adenomi endometriali e carcinomi dell'utero sono stati osservati nelle femmine di ratto, probabilmente causati da un disturbo ormonale. Non vi è alcun margine di sicurezza per questi effetti. Non si può escludere la rilevanza per l'uomo dei tumori cutanei e uterini.

Isavuconazolo ha inibito il canale del potassio hERG e il canale del calcio di tipo L con una IC_{50} di, rispettivamente, 5,82 μ M e 6,57 μ M (rispettivamente 34 e 38 volte la C_{max} umana non legata a proteine alla dose massima raccomandata nell'uomo (maximum recommended human dose, MRHD)). Studi tossicologici a dosi ripetute *in vivo* della durata di 39 settimane sulle scimmie non hanno mostrato un prolungamento del QTcF a dosi fino a 40 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo).

La valutazione di rischio ambientale ha mostrato che CRESEMBA può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Acido solforico (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo ricostituzione e diluizione è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente eccedere le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I da 10 mL con tappo in gomma e capsula di chiusura in alluminio con sigillo in plastica.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito aggiungendovi 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Il flaconcino deve essere agitato per dissolvere completamente la polvere. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore. Il concentrato ricostituito deve essere trasparente e privo di particolato visibile. Prima della somministrazione deve essere ulteriormente diluito.

Diluizione e somministrazione

Dopo la ricostituzione, l'intero contenuto del concentrato ricostituito deve essere prelevato dal flaconcino e aggiunto a una sacca per infusione contenente almeno 250 mL di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%). La soluzione per infusione contiene all'incirca 0,8 mg di isavuconazolo per mL. Dopo ulteriore diluizione del concentrato ricostituito, la soluzione diluita può presentare particelle fini di isavuconazolo di colore da bianco a traslucido, che non sedimentano (ma che saranno rimosse mediante filtrazione in linea). La soluzione diluita deve essere miscelata delicatamente o la sacca deve essere fatta ruotare per ridurre la formazione di particolati. Si devono evitare vibrazioni non necessarie o l'agitazione vigorosa della soluzione. La soluzione per infusione deve essere somministrata attraverso un set per infusione dotato di filtro in linea (dimensione dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm) in polietersulfone (PES).

Isavuconazolo non deve essere infuso contemporaneamente ad altri prodotti endovenosi nella stessa linea o cannula.

Le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale sono indicate al paragrafo 6.3.

Se possibile, la somministrazione endovenosa di isavuconazolo deve essere completata entro 6 ore dalla ricostituzione e diluizione a temperatura ambiente. Se ciò non fosse possibile, la soluzione per infusione deve essere conservata in frigorifero immediatamente dopo la diluizione e l'infusione deve essere completata entro 24 ore. Ulteriori informazioni sulle condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione del medicinale sono fornite al paragrafo 6.3.

Se si utilizza una linea endovenosa già esistente la si deve lavare con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%).

Il medicinale è esclusivamente monouso. Gettare via i flaconcini parzialmente usati.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1036/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 2015.

Data del rinnovo più recente: 13 agosto 2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRESEMBA 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg di isavuconazolo (sotto forma di 186,3 mg di isavuconazonio solfato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Corpo della capsula di colore Arancione Svedese (rossastro-marrone) con la scritta "100" in inchiostro nero e testa bianca con la scritta "C" in inchiostro nero. Lunghezza delle capsule: 24,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CRESEMBA è indicato negli adulti per il trattamento di

- aspergillosi invasiva
- mucormicosi in pazienti per i quali il trattamento con amfotericina B non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato dei farmaci antimicotici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

E' possibile attuare una terapia mirata precoce (terapia preventiva o basata sulla diagnostica) in attesa che la malattia sia confermata da specifici test diagnostici. Tuttavia, una volta disponibili tali risultati, la terapia antimicotica deve essere adattata di conseguenza.

Dose di carico

La dose di carico raccomandata è di due capsule (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore (6 somministrazioni in totale).

Dose di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è di due capsule (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) una volta al giorno, a partire da 12-24 ore dopo l'ultima dose di carico.

La durata della terapia deve essere stabilita in base alla risposta clinica (vedere paragrafo 5.1).

Per trattamenti a lungo termine di durata superiore a 6 mesi, si deve valutare attentamente il rapporto beneficio-rischio (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

Passaggio all'infusione endovenosa

CRESEMBA è disponibile anche sotto forma di polvere per concentrato per soluzione per infusione, contenente 200 mg di isavuconazolo.

Sulla base dell'elevata biodisponibilità orale (98%, vedere paragrafo 5.2), il passaggio dalla somministrazione endovenosa a quella orale e viceversa è appropriato se clinicamente indicato.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani; l'esperienza clinica in tale popolazione è, tuttavia, limitata.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classi A e B di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di CRESEMBA nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Le capsule di CRESEMBA possono essere assunte con o senza cibo.

Le capsule di CRESEMBA devono essere ingerite intere. Le capsule non vanno masticate, frantumate, sciolte o aperte.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con ketoconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con -dosi elevate di ritonavir (>200 mg ogni 12 ore) (vedere paragrafo 4.5).

Co-somministrazione con induttori forti di CYP3A4/5 come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione (ad es. fenobarbital), fenitoina ed erba di S. Giovanni o con induttori moderati di CYP3A4/5 come efavirenz, nafcillina ed etravirina (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti affetti da sindrome del QT corto familiare (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

L'ipersensibilità a isavuconazolo può determinare reazioni avverse tra cui reazione anafilattica, ipotensione, insufficienza respiratoria, dispnea, eruzione da farmaci, prurito ed eruzione cutanea (vedere paragrafo 4.8). In caso di reazione anafilattica, l'uso di isavuconazolo deve essere interrotto immediatamente e deve essere iniziato un trattamento medico appropriato.

Si deve prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti con ipersensibilità ad altri antimicotici azolici.

Reazioni avverse cutanee severe

Durante il trattamento con antimicotici azolici sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe, come la sindrome di Stevens-Johnson. Se un paziente sviluppa una reazione avversa cutanea severa, si deve sospendere la somministrazione di CRESEMBA.

Reazioni cardiovascolari

Accorciamento dell'intervallo QT

Isavuconazolo è controindicato nei pazienti affetti da sindrome del QT corto familiare (vedere paragrafo 4.3).

In uno studio sull'intervallo QT condotto su soggetti umani sani, isavuconazolo ha accorciato l'intervallo QTc in modo dipendente dalla concentrazione. Per il regime posologico da 200 mg, la differenza della media dei minimi quadrati (LSM) rispetto al placebo è stata di 13,1 ms 2 ore dopo la somministrazione [IC 90%: 17,1; 9,1 ms]. L'aumento della dose a 600 mg ha determinato una differenza della LSM rispetto al placebo di 24,6 ms 2 ore dopo la somministrazione [IC 90%: 28,7; 20,4 ms].

È necessario prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti che assumono altri medicinali noti per ridurre l'intervallo QT, come rufinamide.

Aumento delle transaminasi epatiche o epatite

In alcuni studi clinici è stato segnalato un aumento delle transaminasi epatiche (vedere paragrafo 4.8). L'aumento delle transaminasi epatiche ha raramente richiesto l'interruzione di isavuconazolo. Se clinicamente indicato, si deve prendere in considerazione il monitoraggio degli enzimi epatici. È stata segnalata epatite con gli agenti azolici antimicotici compreso isavuconazolo.

Compromissione epatica severa

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente per rilevare eventuali effetti tossici del farmaco (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.2).

Uso concomitante di altri medicinali

Inibitori di CYP3A4/5

Ketoconazolo è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Per l'inibitore forte di CYP3A4 lopinavir/ritonavir, è stato osservato un aumento di due volte dell'esposizione a isavuconazolo. Per altri inibitori forti di CYP3A4/5, si può prevedere un effetto meno pronunciato. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare (vedere paragrafo 4.5).

Induttori di CYP3A4/5

La co-somministrazione con induttori deboli di CYP3A4/5 come aprepitant, prednisone e pioglitazone può causare riduzioni da lievi a moderate dei livelli plasmatici di isavuconazolo; tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafo 4.5).

Substrati di CYP3A4/5, inclusi gli immunosoppressori

Isavuconazolo può essere considerato un inibitore moderato di CYP3A4/5 per cui l'esposizione sistemica a medicinali metabolizzati da CYP3A4 può risultare aumentata in caso di co-somministrazione con isavuconazolo. L'uso concomitante di isavuconazolo e substrati di CYP3A4 come gli immunosoppressori tacrolimus, sirolimus e ciclosporina può aumentare l'esposizione sistemica a tali medicinali. Durante la co-somministrazione possono essere necessari un monitoraggio terapeutico appropriato dei farmaci e un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.5).

Substrati di CYP2B6

Isavuconazolo è un induttore di CYP2B6. L'esposizione sistemica a medicinali metabolizzati da CYP2B6 può risultare ridotta in caso di co-somministrazione con isavuconazolo. Si deve quindi prestare attenzione quando substrati di CYP2B6, specialmente medicinali con indice terapeutico stretto, come ciclofosfamide, sono co-somministrati con isavuconazolo. L'uso concomitante del substrato di CYP2B6 efavirenz e di isavuconazolo è controindicato poiché efavirenz è un induttore moderato di CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.3).

Substrati della P-gp

Isavuconazolo può aumentare l'esposizione ai medicinali che sono substrati della P-gp. Può essere necessario un aggiustamento della dose dei medicinali che sono substrati della P-gp, specialmente se hanno un indice terapeutico stretto, come digossina, colchicina e dabigatran etexilato, se somministrati insieme a isavuconazolo (vedere paragrafo 4.5).

Limitazioni dei dati clinici

I dati clinici su isavuconazolo nel trattamento della mucormicosi sono limitati a uno studio clinico prospettico non controllato su 37 pazienti affetti da mucormicosi comprovata o probabile che hanno ricevuto isavuconazolo come trattamento primario o perché altri trattamenti antimicotici (principalmente amfotericina B) non erano appropriati.

Per le singole specie di *Mucorales*, i dati di efficacia clinica sono molto limitati, spesso a uno o due pazienti (vedere paragrafo 5.1). Dati sulla suscettibilità sono disponibili solo per un sottogruppo ristretto di casi. Questi dati indicano che le concentrazioni di isovuconazolo richieste per l'inibizione in vitro sono molto variabili in generi/specie diversi all'interno dell'ordine *Mucorales* e generalmente sono superiori alle concentrazioni richieste per inibire le specie di *Aspergillus*. Si deve osservare che non è stato condotto alcuno studio di ricerca delle dosi nella mucormicosi e che ai pazienti è stata somministrata la stessa dose di isavuconazolo usata per il trattamento dell'aspergillosi invasiva.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Possibile influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica di isavuconazolo

Isavuconazolo è un substrato di CYP3A4 e CYP3A5 (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione di medicinali che sono inibitori di CYP3A4 e/o CYP3A5 può aumentare le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo. La co-somministrazione di medicinali che sono induttori di CYP3A4 e/o CYP3A5 può ridurre le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo.

Medicinali che inibiscono CYP3A4/5

La co-somministrazione di isavuconazolo con l'inibitore forte di CYP3A4/5 ketoconazolo è controindicata in quanto questo medicinale può aumentare significativamente le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Per l'inibitore forte di CYP3A4 lopinavir/ritonavir, è stato osservato un aumento di due volte dell'esposizione a isavuconazolo. Per altri inibitori forti di CYP3A4, come claritromicina, indinavir e saquinavir, si può prevedere un effetto meno pronunciato, in base alla loro relativa potenza. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli inibitori deboli o moderati di CYP3A4/5.

Medicinali che inducono CYP3A4/5

La co-somministrazione di isavuconazolo con induttori potenti di CYP3A4/5 come rifampicina, rifabutina, carbamazepina, barbiturici a lunga durata d'azione (ad es. fenobarbital), fenitoina ed erba di S. Giovanni o con induttori moderati di CYP3A4/5 come efavirenz, nafcillina ed etravirina è

controindicata, poiché questi medicinali possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione con induttori deboli di CYP3A4/5 come aprepitant, prednisone e pioglitazone può causare riduzioni da lievi a moderate dei livelli plasmatici di isavuconazolo, per cui tale co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione con dosi elevate di ritonavir (>200 mg due volte al giorno) è controindicata, in quanto ad alte dosi ritonavir può indurre CYP3A4/5 e ridurre le concentrazioni plasmatiche di isavuconazolo (vedere paragrafo 4.3).

Possibile influenza di isavuconazolo sull'esposizione ad altri medicinali

Medicinali metabolizzati da CYP3A4/5

Isavuconazolo è un inibitore moderato di CYP3A4/5; la co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati di CYP3A4/5 può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Medicinali metabolizzati da CYP2B6

Isavuconazolo è un induttore debole di CYP2B6; la co-somministrazione di isavuconazolo può causare la riduzione delle concentrazioni plasmatiche dei substrati di CYP2B6.

Medicinali trasportati dalla P-gp nell'intestino

Isavuconazolo è un inibitore debole della glicoproteina P (P-gp); la co-somministrazione con isavuconazolo può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati della P-gp.

Medicinali trasportati dalla BCRP

Isavuconazolo è un inibitore *in vitro* della BCRP e le concentrazioni plasmatiche dei substrati della BCRP possono quindi risultare aumentate. Si deve prestare attenzione quando isavuconazolo è somministrato insieme a substrati della BCRP.

Medicinali escreti per via renale attraverso proteine di trasporto

Isavuconazolo è un inibitore debole del trasportatore di cationi organici 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2). La co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati dell'OCT2 può causare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Substrati dell'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT)

Isavuconazolo è un inibitore debole dell'UGT. La co-somministrazione di isavuconazolo e di medicinali che sono substrati dell'UGT può causare un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra isavuconazolo e i medicinali co-somministrati sono elencate nella Tabella 1 (l'aumento è indicato con “↑”, la riduzione con “↓”), ordinate per classe terapeutica. Se non indicato diversamente, gli studi descritti nella Tabella 1 sono stati condotti con la dose raccomandata di isavuconazolo.

Tabella 1 Interazioni

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
<i>Anticonvulsivanti</i>		
Carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (induttori forti di CYP3A4/5)	Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire (induzione di CYP3A da parte di carbamazepina, fenitoina e barbiturici a lunga durata d'azione, come fenobarbital).	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e carbamazepina, fenitoina e barbiturici a lunga durata d'azione come fenobarbital è controindicata.
<i>Antibatterici</i>		
Rifampicina (induttore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e rifampicina è controindicata.
Rifabutina (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e rifabutina è controindicata.
Nafcillina (inibitore moderato di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e nafcillina è controindicata.
Claritromicina (inibitore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare.
<i>Antimicotici</i>		
Ketoconazolo (inibitore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inibizione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e ketoconazolo è controindicata.
<i>Medicinali vegetali</i>		
Erba di S. Giovanni (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4).	La somministrazione concomitante di isavuconazolo ed erba di S. Giovanni è controindicata.
<i>Immunosoppressori</i>		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (substrati di CYP3A4/5)	Ciclosporina: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo.

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C _{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
	Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inibizione di CYP3A4)	Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus: monitoraggio dei livelli plasmatici e aggiustamento appropriato della dose, se necessario.
Micofenolato mofetile (MMF) (substrato dell'UGT)	Acido micofenolico (MPA, metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inibizione dell'UGT)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. MMF: consigliato monitoraggio per rilevare eventuali effetti tossici correlati a MPA.
Prednisone (substrato di CYP3A4)	Prednisolone (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi.
Oppioidi		
Oppiacei a breve durata d'azione (alfentanil, fentanil) (substrati di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni dell'oppioide a breve durata d'azione possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Oppiacei a breve durata d'azione (alfentanil, fentanil): attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e riduzione della dose, se necessario.
Metadone (substrato di CYP3A4/5, 2B6 e 2C9)	S-metadone (isomero inattivo dell'oppioide) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% di riduzione dell'emivita terminale R-metadone (isomero attivo dell'oppioide). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metadone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
Antitumorali		
Alcaloidi della vinca (vincristina, vinblastina) (substrati della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni degli alcaloidi della vinca possono aumentare. (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Alcaloidi della vinca: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e riduzione della dose, se necessario.
Ciclofosfamide (substrato di CYP2B6)	Non studiati. Le concentrazioni di ciclofosfamide possono diminuire. (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Ciclofosfamide: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia e incremento della dose, se necessario.
Metotrexato (substrato di BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexato: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-idrossimetabolita: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Meccanismo sconosciuto)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metotrexato: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Altri antitumorali (daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (substrati della BCRP)	Non studiati. Le concentrazioni di daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan possono aumentare. (Inibizione della BCRP)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone o topotecan: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e riduzione della dose, se necessario.
Antiemetici		
Aprepitant (induttore debole di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi.
Antidiabetici		
Metformina (substrato di OCT1, OCT2 e MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inibizione di OCT2)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Metformina: può essere necessaria una riduzione della dose.
Repaglinide (substrato di CYP2C8 e	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
OATP1B1)	C _{max} : ↓ 14%	isavuconazolo. Repaglinide: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Anticoagulanti		
Dabigatran etexilato (substrato della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni di dabigatran etexilato possono aumentare. (Inibizione della P-gp).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Dabigatran etexilato ha un indice terapeutico stretto e deve essere monitorato; riduzione della dose, se necessario.
Warfarin (substrato di CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Warfarin: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antiretrovirali		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (inibitori forti e substrati di CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Meccanismo sconosciuto) Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inibizione di CYP3A4/5)	Non sono necessari aggiustamenti della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Lopinavir/ritonavir: non è richiesto alcun aggiustamento della dose per lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg ogni 12 ore, ma attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia antivirale.
Ritonavir (a dosi >200 mg ogni 12 ore) (induttore forte di CYP3A4/5)	Non studiati. Ritonavir ad alte dosi può ridurre significativamente le concentrazioni di isavuconazolo. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo e di alte dosi di ritonavir (>200 mg ogni 12 ore) è controindicata.
Efavirenz (induttore moderato di CYP3A4/5 e substrato di CYP2B6)	Non studiati. Le concentrazioni di efavirenz possono diminuire. (Induzione di CYP2B6) Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo ed efavirenz è controindicata.

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
Etravirina (induttore moderato di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di isavuconazolo ed etravirina è controindicata.
Indinavir (inibitore forte e substrato di CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Meccanismo sconosciuto) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non sono necessari aggiustamenti della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Indinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia antivirale e incremento della dose, se necessario.
Saquinavir (inibitore forte di CYP3A4)	Non studiati. Le concentrazioni di saquinavir possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci possono aumentare. Saquinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.
Altri inibitori della proteasi (ad es. fosamprenavir) (inibitori forti o moderati e substrati del CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni degli inibitori della proteasi possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4) Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Inibitori della proteasi: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose se necessario.
Altro NNRTI (ad es. nevirapina) (induttori e substrati di CYP3A4/5 e 2B6)	Non studiati. Le concentrazioni di NNRTI possono diminuire (induzione di CYP2B6 da parte di isavuconazolo) o aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. NNRTI: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.
Antiacidi		
Esomeprazolo (substrato di CYP2C19 e pH gastrico↑)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo.

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
		Esomeprazolo: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Omeprazolo (substrato di CYP2C19 e pH gastrico↑)	Omeprazolo: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Omeprazolo: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Farmaci ipolipemizzanti</i>		
Atorvastatina e altre statine (substrati di CYP3A4 ad es. simvastatina, lovastatina, rosuvastatina) (substrati di CYP3A4/5 e/o BCRP)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Altre statine non sono state studiate. Le concentrazioni delle statine possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5 o BCRP)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. In base ai risultati relativi all'atorvastatina, non è necessario alcun aggiustamento della dose delle statine. Si consiglia il monitoraggio delle reazioni avverse tipiche delle statine.
Pioglitazone (induttore debole di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi.
<i>Antiarritmici</i>		
Digossina (substrato della P-gp)	Digossina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Digossina: le concentrazioni sieriche della digossina devono essere monitorate e usate per determinare la dose da usare.
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo e noretindrone (substrati di CYP3A4/5)	Etinil estradiolo AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Etinil estradiolo e noretindrone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Antitussivi</i>		
Destrometorfano (substrato di CYP2D6)	Destrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Destrometorfano (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Destrometorfano: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam (substrato di CYP3A4/5)	Midazolam orale: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inibizione di CYP3A4)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Midazolam: attento monitoraggio di segni e sintomi clinici raccomandato e riduzione della

Medicinale co-somministrato per area terapeutica	Effetti sulle concentrazioni del farmaco/ variazione media geometrica (%) di AUC, C_{max} (Modalità d'azione)	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
		dose, se necessario.
Antigottosi		
Colchicina (substrato della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni della colchicina possono aumentare. (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. La colchicina ha un indice terapeutico stretto e deve essere monitorata; riduzione della dose, se necessario.
Prodotti naturali		
Caffeina (substrato di CYP1A2)	Caffeina: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Caffeina: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Ausili per smettere di fumare		
Bupropione (substrato di CYP2B6)	Bupropione: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Induzione di CYP2B6)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di isavuconazolo. Bupropione: aumento della dose, se necessario.

NNRTI, inibitore della trascrittasi inversa non nucleosidico; P-gp, glicoproteina P.

^{a)} riduzione % dei valori minimi medi

^{b)} Indinavir è stato studiato solo dopo una dose singola di 400 mg di isavuconazolo.

AUC_{inf} = area sotto i profili concentrazione plasmatica-tempo estrapolati all'infinito; AUC_{tau} = area sotto i profili concentrazione plasmatica-tempo nelle 24 ore di intervallo allo stato stazionario; C_{max} = concentrazione plasmatica di picco; C_{min,ss} = livelli minimi allo stato stazionario

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di CRESEMBA in donne in gravidanza non ci sono.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani è sconosciuto.

CRESEMBA non deve essere usato durante la gravidanza, se non in pazienti con infezioni micotiche severe o potenzialmente fatali, nelle quali isavuconazolo può essere usato se i benefici previsti superano i possibili rischi per il feto.

Donne in età fertile

CRESEMBA non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di isavuconazolo/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con CRESEMBA.

Fertilità

Non vi sono dati sull'effetto di isavuconazolo sulla fertilità umana. Studi sugli animali non hanno mostrato una compromissione della fertilità in ratti di sesso maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Isavuconazolo presenta una moderata possibilità di alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono evitare di guidare o usare macchinari se sviluppano sintomi quali stato confusionale, sonnolenza, sincope e/o capogiro.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse correlate al trattamento sono state: valori epatici elevati nelle analisi chimiche (7,9%), nausea (7,4%), vomito (5,5%), dispnea (3,2%), dolore addominale (2,7%), diarrea (2,7%), reazione nel sito di iniezione (2,2%), cefalea (2,0%), ipokaliemia (1,7%) ed eruzione cutanea (1,7%).

Le reazioni avverse che hanno più frequentemente portato all'interruzione permanente del trattamento con isavuconazolo sono state: stato confusionale (0,7%), insufficienza renale acuta (0,7%), aumento della bilirubina ematica (0,5%), convulsioni (0,5%), dispnea (0,5%), epilessia (0,5%), insufficienza respiratoria (0,5%) e vomito (0,5%).

Tabella della reazioni avverse

La Tabella 2 presenta le reazioni avverse a isavuconazolo nel trattamento delle infezioni micotiche invasive, in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

La frequenza delle reazioni avverse è definita nel modo seguente: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Riassunto delle reazioni avverse in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi e alla frequenza

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse da farmaci
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Neutropenia, trombocitopenia [^] , pancitopenia, leucopenia [^] , anemia [^]
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune	Ipersensibilità [^]
Non nota	Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipokaliemia, appetito ridotto
Non comune	Ipomagnesemia, ipoglicemia, ipoalbuminemia, malnutrizione [^]
Disturbi psichiatrici	
Comune	Delirium ^{^#}
Non comune	Depressione, insonnia [^]
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Cefalea, sonnolenza
Non comune	Convulsioni [^] , sincope, capogiro, parestesia [^] , encefalopatia, pre-sincope, neuropatia periferica, disgeusia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigine
Patologie cardiache	
Non comune	Fibrillazione atriale, tachicardia, bradicardia [^] , palpitazioni, flutter atriale, intervallo QT dell'elettrocardiogramma abbreviato, tachicardia sopraventricolare, extrasistoli ventricolari, extrasistoli sopraventricolari
Patologie vascolari	
Comune	Tromboflebite [^]
Non comune	Collasso circolatorio, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune	Dispnea [^] , insufficienza respiratoria acuta [^]
Non comune	Broncospasmo, tachipnea, emottisi, epistassi
Patologie gastrointestinali	
Comune	Vomito, diarrea, nausea, dolore addominale [^]
Non comune	Dispepsia, stipsi, distensione dell'addome
Patologie epatobiliari	
Comune	Valori epatici elevati nelle analisi chimiche ^{^#}
Non comune	Epatomegalia; Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Eruzione cutanea [^] , prurito
Non comune	Petecchie, alopecia, eruzione da farmaci, dermatite [^]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Dolore dorsale
Patologie renali e urinarie	
Comune	Insufficienza renale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Dolore toracico [^] , stanchezza
Non comune	Edema periferico [^] , malessere, astenia

[^] Indica che i termini preferiti appropriati sono stati raggruppati in un singolo concetto medico.

* Reazione avversa identificata dopo l'immissione in commercio.

Vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate qui di seguito.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Il vaneggiamento include reazioni di stato confusionale.

I valori epatici elevati nelle analisi chimiche includono eventi di alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, fosfatasi alcalina ematica aumentata, bilirubina ematica aumentata, lattato deidrogenasi ematica aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati, funzione epatica anormale, iperbilirubinemia, prova di funzione epatica anormale e transaminasi aumentate.

Effetti sui valori di laboratorio

In uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, controllato verso farmaco attivo, su 516 pazienti con malattia micotica invasiva causata da *Aspergillus* spp. o altri funghi filamentosi, al termine del trattamento in studio sono stati segnalati aumenti delle transaminasi epatiche (alanina aminotransferasi o aspartato aminotransferasi) > 3 x ULN (limite normale superiore) nel 4,4% dei pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo. Aumenti marcati delle transaminasi epatiche >10 x ULN si sono sviluppati nell'1,2% dei pazienti trattati con isavuconazolo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

In uno studio sul QT, i sintomi riportati più frequentemente a dosi sovraterapeutiche di isavuconazolo (equivalenti a 600 mg/die di isavuconazolo) rispetto al gruppo trattato con dosi terapeutiche (equivalenti a 200 mg/die di isavuconazolo) hanno incluso: cefalea, capogiro, parestesia, sonnolenza, alterazione dell'attenzione, disgeusia, bocca secca, diarrea, ipoestesia orale, vomito, vampata di calore, ansia, irrequietezza, palpitazioni, tachicardia, fotofobia e artralgia.

Gestione del sovradosaggio

Isavuconazolo non viene rimosso mediante emodialisi. Non esiste alcun antidoto specifico per isavuconazolo. In caso di sovradosaggio, si deve istituire un trattamento di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antimicotici per uso sistemico, derivati triazolici, codice ATC: J02AC05

Meccanismo d'azione

Isavuconazolo è il metabolita attivo che si forma dopo somministrazione orale o endovenosa di isavuconazonio solfato (vedere paragrafo 5.2).

L'effetto fungicida di isavuconazolo si esplica bloccando la sintesi dell'ergosterolo, un componente chiave della membrana cellulare fungina, attraverso l'inibizione dell'enzima citocromo P-450 dipendente lanosterolo 14-alfa-demetilasi, responsabile della conversione del lanosterolo in ergosterolo. Ciò determina un accumulo dei precursori metilati dello sterolo e una deplezione dell'ergosterolo all'interno della membrana cellulare, indebolendo la struttura e il funzionamento della membrana cellulare fungina.

Microbiologia

In modelli animali di aspergillosi disseminata e polmonare, l'indice farmacodinamico (PD) importante per l'efficacia è l'esposizione divisa per la concentrazione minima inibente (*minimum inhibitory concentration*, MIC) (AUC/MIC).

Non è stato possibile stabilire alcuna correlazione tra la MIC *in vitro* e la risposta clinica per le diverse specie (*Aspergillus* e *Mucorales*).

Le concentrazioni di isavuconazolo richieste per inibire *in vitro* le specie di *Aspergillus* e i generi/le specie dell'ordine *Mucorales* sono state molto variabili. Generalmente, le concentrazioni di isavuconazolo richieste per inibire le specie di *Mucorales* sono superiori a quelle richieste per inibire la maggior parte delle specie di *Aspergillus*.

L'efficacia clinica è stata dimostrata per le seguenti specie di *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (vedere più oltre).

Meccanismo(i) di resistenza

La ridotta suscettibilità agli antimicotici triazolici è stata associata a mutazioni dei geni fungini *cyp51A* e *cyp51B*, che codificano per la proteina target lanosterolo 14-alfa-demetilasi coinvolta nella biosintesi dell'ergosterolo. Sono stati segnalati ceppi fungini con ridotta suscettibilità *in vitro* a isavuconazolo e non può essere esclusa una resistenza crociata a voriconazolo e ad altri antimicotici triazolici.

Valori soglia EUCAST

Specie di <i>Aspergillus</i>	Valore soglia della concentrazione minima inibente (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suscettibile)	>R (Resistente)
<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

Al momento i dati sono insufficienti per stabilire valori soglia clinici per altre specie di *Aspergillus*.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'aspergillosi invasiva

La sicurezza e l'efficacia di isavuconazolo per il trattamento di pazienti affetti da aspergillosi invasiva sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco, controllato verso farmaco attivo, su 516 pazienti affetti da malattia fungina invasiva causata da *Aspergillus* spp o altri funghi filamentosi. Nella popolazione *intent-to-treat* (ITT), 258 pazienti hanno ricevuto isavuconazolo e 258 pazienti hanno ricevuto voriconazolo. Isavuconazolo è stato somministrato per via endovenosa (equivalente a 200 mg di isavuconazolo) ogni 8 ore per le prime 48 ore, seguite da un trattamento endovenoso od orale una volta al giorno (equivalente a 200 mg di isavuconazolo). La durata massima del trattamento definita dal protocollo è stata di 84 giorni. La durata mediana del trattamento è stata di 45 giorni.

La risposta generale alla fine del trattamento (*end-of-treatment*, EOT) nella popolazione myITT (pazienti con aspergillosi invasiva comprovata e probabile in base a citologia, istologia, messa in coltura o test con galattomannano) è stata valutata da un comitato di esame dei dati indipendente e in cieco. La popolazione myITT era composta da 123 pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo e 108 pazienti che hanno ricevuto voriconazolo. La risposta globale in questa popolazione è stata n = 43 (35%) per isavuconazolo e n = 42 (38,9%) per voriconazolo. La differenza aggiustata tra i trattamenti (voriconazolo-isavuconazolo) è stata di 4,0% (intervallo di confidenza al 95%: -7,9; 15,9).

La mortalità per tutte le cause al giorno 42 in questa popolazione è stata del 18,7% per isavuconazolo e del 22,2% per voriconazolo. La differenza aggiustata tra i trattamenti (isavuconazolo-voriconazolo) è stata di -2,7% (intervallo di confidenza al 95%: -12,9; 7,5).

Trattamento della mucormicosi

In uno studio non controllato in aperto, 37 pazienti affetti da mucormicosi comprovata o probabile hanno ricevuto isavuconazolo allo stesso regime posologico usato per trattare l'aspergillosi invasiva. La durata mediana del trattamento è stata di 84 giorni per la popolazione generale di pazienti affetti da mucormicosi e di 102 giorni per i 21 pazienti non precedentemente trattati per la mucormicosi. Per i pazienti affetti da mucormicosi probabile o comprovata definita dal comitato di riesame dei dati (*Data Review Committee*, DRC) indipendente, la mortalità per tutte le cause al giorno 84 è stata del 43,2% (16/37) per la popolazione generale di pazienti, del 42,9% (9/21) per i pazienti affetti da mucormicosi che hanno ricevuto isavuconazolo come trattamento primario e del 43,8% (7/16) per i pazienti affetti da mucormicosi che erano refrattari o intolleranti a una terapia antimicotica precedente (principalmente trattamenti a base di amfotericina B). Il tasso di successo globale valutato dal DRC alla EOT è stato di 11/35 (31,4%), con 5 pazienti considerati completamente curati e 6 pazienti parzialmente curati. Una risposta stabile è stata osservata in altri 10/35 pazienti (28,6%). Su 9 pazienti affetti da mucormicosi dovuta a *Rhizopus* spp., 4 hanno mostrato una risposta favorevole a isavuconazolo. In 5 pazienti affetti da mucormicosi dovuta a *Rhizomucor* spp. non sono state osservate risposte favorevoli. L'esperienza clinica su altre specie è molto limitata (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con CRESEMBA in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'aspergillosi invasiva e per il trattamento della mucormicosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Isavuconazonio solfato è un profarmaco idrosolubile che può essere somministrato come infusione endovenosa oppure oralmente sotto forma di capsule rigide. In seguito alla somministrazione, isavuconazonio solfato è rapidamente idrolizzato dalle esterasi plasmatiche al metabolita attivo isavuconazolo; le concentrazioni plasmatiche del profarmaco sono molto basse e rilevabili solo per un breve periodo dopo la somministrazione endovenosa.

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di CRESEMBA in soggetti sani, il metabolita attivo isavuconazolo viene assorbito e raggiunge la concentrazione plasmatica massima (C_{max}) circa 2-3 ore dopo una somministrazione singola e multipla (vedere Tabella 3).

Tabella 3 Parametri farmacocinetici allo stato stazionario di isavuconazolo in seguito a somministrazione orale di CRESEMBA

Parametro statistico	Isavuconazolo 200 mg (n = 37)	Isavuconazolo 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Media	7499	20028
DS	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Intervallo	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0

Parametro statistico	Isavuconazolo 200 mg (n = 37)	Isavuconazolo 600 mg (n = 32)
AUC (h•ng/mL)		
Media	121402	352805
DS	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

Come illustrato nella Tabella 4 qui di seguito, la biodisponibilità assoluta di isavuconazolo in seguito a somministrazione orale di una singola dose di CRESEMBA è del 98%. In base a questi risultati, le somministrazioni per via endovenosa e orale possono essere usate in modo intercambiabile.

Tabella 4 Confronto farmacocinetico tra dose orale ed endovenosa (media)

	ISA 400 mg orale	ISA 400 mg e.v.
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV%	36,5	37,2
Emivita (h)	110	115

Effetto del cibo sull'assorbimento

La somministrazione orale di CRESEMBA equivalente a 400 mg di isavuconazolo con un pasto a elevato tenore di grassi ha ridotto la C_{max} di isavuconazolo del 9% e ha aumentato l'AUC del 9%. CRESEMBA può essere assunto con o senza cibo.

Distribuzione

Isavuconazolo è ampiamente distribuito, con un volume medio di distribuzione allo stato stazionario (V_{ss}) di circa 450 L. Isavuconazolo è altamente legato (>99%) alle proteine plasmatiche umane, principalmente all'albumina.

Biotrasformazione

Studi *in vitro/in vivo* indicano che CYP3A4, CYP3A5, e successivamente l'uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT), sono coinvolti nel metabolismo di isavuconazolo.

In seguito a dosi singole di [ciano-¹⁴C] isavuconazonio e [piridinilmetil-¹⁴C] isavuconazonio solfato negli esseri umani, sono stati identificati alcuni metaboliti minori, oltre al metabolita attivo (isavuconazolo) e al prodotto di scissione inattivo. Non è stato osservato alcun singolo metabolita con un'AUC >10% del materiale radiomarcato totale a eccezione del metabolita attivo isavuconazolo.

Eliminazione

In seguito a somministrazione orale di isavuconazonio solfato radiomarcato a soggetti sani, è stata recuperata una media del 46,1% della dose radioattiva nelle feci e del 45,5% nelle urine.

L'escrezione renale di isavuconazolo immodificato è stata inferiore all'1% della dose somministrata.

Il prodotto di scissione inattivo è principalmente eliminato mediante metabolizzazione e successiva escrezione renale dei metaboliti.

Linearità/Non linearità

Studi su soggetti sani hanno dimostrato che la farmacocinetica di isavuconazolo è proporzionale alla dose fino a 600 mg al giorno.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica nei pazienti pediatrici (di età inferiore a 18 anni) non è stata ancora valutata. Non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

Non sono state osservate variazioni clinicamente rilevanti della C_{max} totale e della AUC di isavuconazolo in soggetti con compromissione renale lieve, moderata o severa rispetto a soggetti con funzione renale normale. Dei 403 pazienti che hanno ricevuto isavuconazolo negli studi di fase III, 79 (20%) avevano un tasso di filtrazione glomerulare (*glomerular filtration rate*, GFR) stimato inferiore a 60 mL/min/1,73 m². Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale, inclusi quelli con malattia renale in stadio terminale. Isavuconazolo non è prontamente dializzabile (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione di una singola dose di 100 mg di isavuconazolo a 32 pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh A) e a 32 pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh B) (16 pazienti a cui il farmaco è stato somministrato per via endovenosa e 16 per via orale per ogni classe di Child-Pugh), la media dei minimi quadrati dell'esposizione sistemica (AUC) è aumentata del 64% nel gruppo Child-Pugh A e dell'84% nel gruppo Child-Pugh B rispetto a 32 soggetti sani appaiati per età e peso con funzione epatica normale. Le concentrazioni plasmatiche medie (C_{max}) erano del 2% inferiori nel gruppo Child-Pugh A e del 30% inferiori nel gruppo Child-Pugh B. La valutazione farmacocinetica di isavuconazolo in soggetti sani e pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata ha dimostrato che le popolazioni con compromissione epatica lieve e moderata avevano valori di clearance (CL) di isavuconazolo inferiori, rispettivamente, del 40% e del 48% rispetto alla popolazione sana.

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Isavuconazolo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C). L'uso in questi pazienti non è raccomandato, a meno che non si ritenga che il beneficio potenziale superi i rischi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel ratto e nel coniglio, isavuconazolo a esposizioni sistemiche inferiori al livello terapeutico è stato associato ad aumenti correlati alla dose dell'incidenza di anomalie scheletriche (coste soprannumerarie rudimentali) nella prole. Nel ratto, è stato anche osservato un aumento correlato alla dose dell'incidenza di fusioni dell'arcata zigomatica nella prole (vedere paragrafo 4.6).

La somministrazione di isavuconazonio solfato a ratti alla dose di 90 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo) durante la gravidanza e per tutto il periodo dello svezzamento ha determinato un aumento della mortalità perinatale dei cuccioli. L'esposizione *in utero* al metabolita attivo isavuconazolo non ha avuto alcun effetto sulla fertilità dei cuccioli sopravvissuti.

La somministrazione endovenosa di isavuconazonio solfato marcato con ¹⁴C a ratti che allattavano ha determinato il recupero della marcatura radioattiva nel latte.

Isavuconazolo non ha avuto effetti sulla fertilità dei ratti maschi o femmine trattati con dosi orali fino a 90 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo).

Isavuconazolo non ha alcun evidente potenziale mutageno o genotossico. Isavuconazolo ha prodotto un risultato negativo in un test di mutazione batterica inversa, si è rivelato debolmente clastogeno a concentrazioni citotossiche nel saggio di aberrazione cromosomica su cellule di linfoma di topo L5178Y tk⁺/- e non ha mostrato alcun aumento biologicamente rilevante o statisticamente significativo della frequenza dei micronuclei in un test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Isavuconazolo ha dimostrato un potenziale cancerogeno in studi di cancerogenicità di 2 anni sui roditori. I tumori del fegato e della tiroide sono probabilmente causati da un meccanismo specifico dei roditori non rilevante per l'uomo. Fibromi cutanei e fibrosarcomi sono stati osservati nei ratti maschi. Il meccanismo alla base di questo effetto non è noto. Adenomi endometriali e carcinomi dell'utero sono stati osservati nelle femmine di ratto, probabilmente causati da un disturbo ormonale. Non vi è alcun margine di sicurezza per questi effetti. Non si può escludere la rilevanza per l'uomo dei tumori cutanei e uterini.

Isavuconazolo ha inibito il canale del potassio hERG e il canale del calcio di tipo L con una IC_{50} di, rispettivamente, 5,82 μ M e 6,57 μ M (rispettivamente 34 e 38 volte la C_{max} umana non legata a proteine alla dose massima raccomandata nell'uomo (maximum recommended human dose, MRHD)). Studi tossicologici a dosi ripetute *in vivo* della durata di 39 settimane sulle scimmie non hanno mostrato un prolungamento del QTcF a dosi fino a 40 mg/kg/die (circa 1 volta l'esposizione sistemica alla dose clinica di mantenimento nell'uomo di 200 mg di isavuconazolo).

La valutazione di rischio ambientale ha mostrato che CRESEMBA può rappresentare un rischio per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula
magnesio citrato (anidro)
cellulosa microcristallina
talco
silice colloidale anidra
acido stearico

Involucro della capsula
ipromellosa
acqua purificata
ossido di ferro rosso (E172) (solo corpo della capsula)
biossido di titanio (E171)
gomma di gellano
potassio acetato
disodio edetato
sodio laurilsolfato

Inchiostro di stampa
gommalacca
propilene glicole
idrossido di potassio
ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

14 capsule rigide (in due blister di alluminio); ogni alveolo per le capsule è collegato a un alveolo contenente un essiccante.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1036/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 ottobre 2015.

Data del rinnovo più recente: 13 agosto 2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Scatola per flaconcino per 200 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CRESEMBA 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
isavuconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 200 mg di isavuconazolo (sotto forma di 372,6 mg di isavuconazonio solfato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E421) e acido solforico

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.
Usare un filtro in linea per l'infusione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1036/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Etichetta del flaconcino per 200 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

CRESEMBA 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
isavuconazolo

Uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

200 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola per capsule rigide da 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRESEMBA 100 mg capsule rigide
isavuconazolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di isavuconazolo (sotto forma di 186,3 mg di isavuconazonio solfato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

14 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Il blister contiene anche un essiccante. Non ingerire l'essiccante.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1036/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

CRESEMBA 100 mg capsule rigide

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister per capsule rigide da 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRESEMBA 100 mg capsule rigide
isavuconazolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

Non ingerire l'essiccante

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Cresemba 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione isavuconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cresemba e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Cresemba
3. Come usare Cresemba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cresemba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cresemba e a cosa serve

Cos'è Cresemba

Cresemba è un medicinale antifungino che contiene il principio attivo isavuconazolo.

Come agisce Cresemba

Isavuconazolo agisce uccidendo il fungo che causa l'infezione o arrestando la sua crescita.

A cosa serve Cresemba

Cresemba viene usato negli adulti per trattare le seguenti infezioni fungine:

- aspergillosi invasiva, causata da un fungo della famiglia "Aspergillus";
- mucormicosi, causata da un fungo che appartiene alla famiglia "Mucorales", in pazienti per i quali un trattamento con amfotericina B non sia appropriato.

2. Cosa deve sapere prima di usare Cresemba

Non usi Cresemba

- se è allergico a isavuconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha un problema del ritmo cardiaco chiamato "sindrome del QT corto familiare",
- **se sta usando uno dei seguenti medicinali:**
 - ketoconazolo, usato per le infezioni fungine,
 - ritonavir ad alte dosi (più di 200 mg ogni 12 ore), usato per l'HIV,
 - rifampicina, rifabutina, usate per la tubercolosi,
 - carbamazepina, usata per l'epilessia,
 - medicinali barbiturici come fenobarbital, usati per l'epilessia e i disturbi del sonno,
 - fenitoina, usata per l'epilessia,
 - erba di S. Giovanni, un medicinale erboristico usato per la depressione,
 - efavirenz, etravirina, usati per l'HIV,
 - nafcillina, usata per le infezioni batteriche.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Cresemba:

- se ha avuto in passato una reazione allergica ad altri trattamenti antifungini “azolici” come ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo o posaconazolo,
- se soffre di una grave malattia epatica. Il medico la sottoporrà a monitoraggio per rilevare l’eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Stia attento a eventuali effetti indesiderati

Interrompa l’assunzione di Cresemba e informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- respiro sibilante improvviso, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, di labbra, bocca o lingua, prurito grave, sudorazione, capogiro o svenimento, battito cardiaco accelerato o sensazione di cuore che batte forte – questi possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilassi).

Problemi che possono comparire durante l’infusione in vena di Cresemba

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- bassa pressione sanguigna, mancanza di fiato, nausea, capogiri, mal di testa, formicolio; il medico può decidere di interrompere l’infusione.

Alterazioni della funzione epatica

Cresemba può talvolta influenzare la funzione epatica. Il medico può sottoporla ad analisi del sangue durante il trattamento con questo medicinale.

Problemi cutanei

Informi immediatamente il medico se compaiono vesciche gravi su pelle, bocca, occhi o genitali.

Bambini e adolescenti

Cresemba non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi sono informazioni sull’uso in questa fascia di età.

Altri medicinali e Cresemba

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influenzare il funzionamento di Cresemba o Cresemba può influenzare il loro funzionamento, se assunti contemporaneamente.

In particolare, non prenda questo medicinale e informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ketoconazolo, usato per le infezioni fungine,
- ritonavir ad alte dosi (più di 200 mg ogni 12 ore), usato per l’HIV,
- rifampicina, rifabutina, usate per la tubercolosi,
- carbamazepina, usata per l’epilessia,
- medicinali barbiturici come fenobarbital, usati per l’epilessia e i disturbi del sonno,
- fenitoina, usata per l’epilessia,
- erba di S. Giovanni, un medicinale erboristico usato per la depressione,
- efavirenz, etravirina, usati per l’HIV,
- nafcillina, usata per le infezioni batteriche.

A meno che il medico non le dia indicazioni diverse, non prenda questo medicinale e informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- rufinamide o altri medicinali che riducono l’intervallo QT all’elettrocardiogramma (ECG),
- aprepitant, usato per prevenire la nausea e il vomito indotti da trattamenti antitumorali,
- prednisone, usato per l’artrite reumatoide,
- pioglitazone, usato per il diabete.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto può essere necessario un aggiustamento della dose o un monitoraggio per verificare che i medicinali abbiano ancora l’effetto desiderato:

- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, usati per prevenire il rigetto di un trapianto,

- ciclofosfamide, usata per il cancro,
- digossina, usata per trattare l'insufficienza cardiaca o il battito cardiaco irregolare,
- colchicina, usata per gli attacchi di gotta,
- dabigatran etexilato, usato per prevenire la formazione di coaguli sanguigni dopo interventi di sostituzione d'anca o ginocchio,
- claritromicina, usata per le infezioni batteriche.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, associazione lopinavir/ritonavir, usati per l'HIV,
- alfentanil, fentanil, usati per il dolore forte,
- vincristina, vinblastina, usate per il cancro,
- micofenolato mofetile (MMF), usato nei pazienti sottoposti a trapianto,
- midazolam, usato per l'insonnia grave e lo stress,
- bupropione, usato per la depressione,
- metformina, usata per il diabete,
- daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan, usati per diversi tipi di tumori.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Non prenda Cresemba se è in gravidanza, a meno che il medico non le dia indicazioni diverse, perché non è noto se può influenzare o nuocere al feto.

Non allatti con latte materno se sta assumendo Cresemba.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cresemba può provocare confusione, stanchezza o sonnolenza. Può anche causare svenimenti. Pertanto, presta molta attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

3. Come usare Cresemba

Cresemba le verrà somministrato da un medico o da un infermiere.

Dose iniziale per i primi due giorni (48 ore)

La dose raccomandata è un flaconcino ogni 8 ore.

Dose usuale dopo i primi due giorni

Viene avviata da 12 a 24 ore dopo l'ultima dose iniziale. La dose raccomandata è un flaconcino una volta al giorno.

Questa dose le verrà somministrata finché il medico non le darà indicazioni diverse. La durata del trattamento con Cresemba può essere maggiore di 6 mesi se il medico lo ritiene necessario.

Il flaconcino verrà somministrato come infusione in una vena dal medico o dall'infermiere.

Se usa più Cresemba di quanto deve

Se pensa che le sia stato somministrato troppo Cresemba, informi immediatamente il medico o l'infermiere. Può presentare più effetti indesiderati come:

- mal di testa, capogiri, irrequietezza o sonnolenza,
- formicolio, riduzione del senso del tatto o della sensibilità nella bocca,
- problemi a rendersi conto delle cose, vampate di calore, ansia, dolore alle articolazioni,
- variazioni del gusto, bocca secca, diarrea, vomito,
- palpitazioni, battito cardiaco accelerato, maggiore sensibilità alla luce.

Se dimentica di usare Cresemba

Poiché il medicinale le verrà somministrato sotto attenta supervisione medica, è improbabile che venga saltata una dose. Informi tuttavia il medico o l'infermiere se pensa che sia stata dimenticata una dose.

Se interrompe il trattamento con Cresemba

Il trattamento con Cresemba continuerà per tutto il periodo indicato dal medico per essere certi che l'infezione fungina sia guarita.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Cresemba e informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

una grave reazione allergica (anafilassi) come respiro sibilante improvviso, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, di labbra, bocca o lingua, prurito grave, sudorazione, capogiro o svenimento, battito cardiaco accelerato o sensazione di cuore che batte forte.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- formazione di vesciche gravi su pelle, bocca, occhi o genitali.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- bassi livelli di potassio nel sangue,
- riduzione dell'appetito,
- allucinazioni (delirio),
- mal di testa,
- sonnolenza,
- infiammazione delle vene che può portare alla formazione di coaguli sanguigni,
- mancanza di fiato o difficoltà respiratorie improvvise e gravi,
- nausea, vomito, diarrea, dolore allo stomaco,
- valori alterati nei test ematici della funzione epatica,
- eruzione cutanea, prurito,
- insufficienza renale (i sintomi possono includere gonfiore delle gambe),
- dolore al torace, sensazione di stanchezza o sonnolenza,
- problemi nel punto in cui è stata fatta l'iniezione.

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- riduzione dei globuli bianchi: può aumentare il rischio di infezioni e febbre,
- riduzione delle cellule del sangue chiamate "piastrine": può aumentare il rischio di sanguinamenti o formazione di lividi,
- riduzione dei globuli rossi: può causare debolezza o mancanza di fiato o pallore della pelle,
- riduzione grave delle cellule del sangue: può causare debolezza, formazione di lividi o rendere più probabili le infezioni,
- eruzione cutanea, gonfiore di labbra, bocca, lingua o gola con difficoltà respiratorie (ipersensibilità),
- livelli bassi di zuccheri nel sangue,
- livelli bassi di magnesio nel sangue,
- livelli bassi di una proteina chiamata "albumina" nel sangue,
- mancato beneficio dell'alimentazione (malnutrizione),

- depressione, disturbi del sonno,
- convulsioni, svenimento o sensazione di svenimento, capogiri,
- sensazione di formicolio, pizzicore o puntura della pelle (parestesia),
- alterazione dello stato mentale (encefalopatia),
- variazioni del gusto (disgeusia),
- sensazione di “giramento” o di capogiro (vertigine),
- problemi del battito cardiaco (troppo rapido o irregolare o battiti cardiaci aggiuntivi) evidenti all’elettrocardiogramma (ECG),
- problemi della circolazione del sangue,
- bassa pressione sanguigna,
- sibili, respiro molto rapido, emissione di sangue con la tosse o di espettorato macchiato di sangue, sanguinamento dal naso,
- indigestione,
- stipsi,
- sensazione di gonfiore (distensione addominale),
- ingrossamento del fegato,
- infiammazione del fegato,
- problemi alla pelle, macchie rosse o viola sulla pelle (petecchie), pelle infiammata (dermatite), perdita di capelli,
- dolore alla schiena,
- gonfiore degli arti,
- sensazione di debolezza, estrema stanchezza, sonnolenza o malessere).

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- anafilassi (una grave reazione allergica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cresemba

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cresemba

- Il principio attivo è isavuconazolo. Ogni flaconcino contiene 372,6 mg di isavuconazonio solfato, che corrispondono a 200 mg di isavuconazolo.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono mannitolo (E421) e acido solforico.

Descrizione dell’aspetto di Cresemba e contenuto della confezione

Cresemba 200 mg si presenta come una polvere per concentrato per soluzione per infusione in un flaconcino di vetro monouso.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

--

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Cresemba 200 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito e diluito prima dell'infusione.

Ricostituzione

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione deve essere ricostituito aggiungendovi 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili. Il flaconcino deve essere agitato per dissolvere completamente la polvere. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente per l'eventuale presenza di particolato o cambiamento di colore. Il concentrato ricostituito deve essere trasparente e privo di particolato visibile. Prima della somministrazione deve essere ulteriormente diluito.

Diluizione e somministrazione

Dopo la ricostituzione, l'intero contenuto del concentrato ricostituito deve essere prelevato dal flaconcino e aggiunto a una sacca per infusione contenente almeno 250 mL di una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%). La soluzione per infusione contiene all'incirca 0,8 mg di isavuconazolo per mL. Dopo ulteriore diluizione del concentrato ricostituito, la soluzione diluita può presentare particelle fini di isavuconazolo di colore da bianco a traslucido, che non sedimentano (ma che saranno rimosse mediante filtrazione in linea). La soluzione diluita deve essere miscelata delicatamente o la sacca deve essere fatta ruotare per ridurre la formazione di particolati. Si devono evitare vibrazioni non necessarie o l'agitazione vigorosa della soluzione. La soluzione per infusione deve essere somministrata attraverso un set per infusione dotato di filtro in linea (dimensione dei pori da 0,2 µm a 1,2 µm) in polietersulfone (PES).

Isavuconazolo non deve essere infuso contemporaneamente ad altri prodotti endovenosi nella stessa linea o cannula.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo ricostituzione e diluizione è stata dimostrata per 24 ore a 2-8 °C o per 6 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e non devono normalmente eccedere le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

Se possibile, la somministrazione endovenosa di isavuconazolo deve essere completata entro 6 ore dalla ricostituzione e diluizione a temperatura ambiente. Se ciò non fosse possibile, la soluzione per infusione deve essere conservata in frigorifero immediatamente dopo la diluizione e l'infusione deve essere completata entro 24 ore.

Se si utilizza una linea endovenosa già esistente la si deve lavare con una soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o una soluzione di destrosio 50 mg/mL (5%).

Il medicinale è esclusivamente monouso. Gettare via i flaconcini parzialmente usati.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

CRESEMBA 100 mg capsule rigide

isavuconazolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Cresemba e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cresemba
3. Come prendere Cresemba
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cresemba
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Cresemba e a cosa serve

Cos'è Cresemba

Cresemba è un medicinale antifungino che contiene il principio attivo isavuconazolo.

Come agisce Cresemba

Isavuconazolo agisce uccidendo il fungo che causa l'infezione o arrestando la sua crescita.

A cosa serve Cresemba

Cresemba viene usato negli adulti per trattare le seguenti infezioni fungine:

- aspergillosi invasiva, causata da un fungo della famiglia "Aspergillus";
- mucormicosi, causata da un fungo che appartiene alla famiglia "Mucorales", in pazienti per i quali un trattamento con amfotericina B non sia appropriato.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cresemba

Non prenda Cresemba

- se è allergico a isavuconazolo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha un problema del ritmo cardiaco chiamato "sindrome del QT corto familiare",
- **se sta usando uno dei seguenti medicinali:**
 - ketoconazolo, usato per le infezioni fungine,
 - ritonavir ad alte dosi (più di 200 mg ogni 12 ore), usato per l'HIV,
 - rifampicina, rifabutina, usate per la tubercolosi,
 - carbamazepina, usata per l'epilessia,
 - farmaci barbiturici come fenobarbital, usati per l'epilessia e i disturbi del sonno,
 - fenitoina, usata per l'epilessia,
 - erba di S. Giovanni, un medicinale erboristico usato per la depressione,
 - efavirenz, etravirina, usati per l'HIV,
 - nafcillina, usata per le infezioni batteriche.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Cresemba:

- se ha avuto in passato una reazione allergica ad altri trattamenti antifungini "azolici" come ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo, voriconazolo o posaconazolo,
- se soffre di una grave malattia epatica. Il medico la sottoporrà a monitoraggio per rilevare l'eventuale comparsa di effetti indesiderati.

Stia attento a eventuali effetti indesiderati

Interrompa l'assunzione di Cresemba e informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- respiro sibilante improvviso, difficoltà a respirare, gonfiore del viso, di labbra, bocca o lingua, prurito grave, sudorazione, capogiro o svenimento, battito cardiaco accelerato o sensazione di cuore che batte forte; possono essere segni di una grave reazione allergica (anafilassi).

Alterazioni della funzione epatica

Cresemba può talvolta influenzare la funzione epatica. Il medico può sottoporla ad analisi del sangue durante il trattamento con questo medicinale.

Problemi cutanei

Informi immediatamente il medico se compaiono vesciche gravi su pelle, bocca, occhi o genitali.

Bambini e adolescenti

Cresemba non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi sono informazioni sull'uso in questa fascia di età.

Altri medicinali e Cresemba

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali possono influenzare il funzionamento di Cresemba o Cresemba può influenzare il loro funzionamento, se assunti contemporaneamente.

In particolare, non prenda questo medicinale e informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- ketoconazolo, usato per le infezioni fungine,
- ritonavir ad alte dosi (più di 200 mg ogni 12 ore), usato per l'HIV,
- rifampicina, rifabutina, usate per la tubercolosi,
- carbamazepina, usata per l'epilessia,
- farmaci barbiturici come fenobarbital, usati per l'epilessia e i disturbi del sonno,
- fenitoina, usata per l'epilessia,
- erba di S. Giovanni, un medicinale erboristico usato per la depressione,
- efavirenz, etravirina, usati per l'HIV,
- nafcillina, usata per le infezioni batteriche.

A meno che il medico non le dia indicazioni diverse, non prenda questo medicinale e informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- rufinamide o altri medicinali che riducono l'intervallo QT all'elettrocardiogramma (ECG),
- aprepitant, usato per prevenire la nausea e il vomito indotti da trattamenti antitumorali,
- prednisone, usato per l'artrite reumatoide,
- pioglitazone, usato per il diabete.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali, in quanto può essere necessario un aggiustamento della dose o un monitoraggio per verificare che i medicinali abbiano ancora l'effetto desiderato:

- ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, usati per prevenire il rigetto di un trapianto,
- ciclofosfamida, usata per il cancro,
- digossina, usata per trattare l'insufficienza cardiaca o il battito cardiaco irregolare,

- colchicina, usata per gli attacchi di gotta,
- dabigatran etexilato, usato per prevenire la formazione di coaguli sanguigni dopo interventi di sostituzione d'anca o ginocchio,
- claritromicina, usata per le infezioni batteriche.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, associazione lopinavir/ritonavir, usati per l'HIV,
- alfentanil, fentanil, usati per il dolore forte,
- vincristina, vinblastina, usate per il cancro,
- micofenolato mofetile (MMF), usato nei pazienti sottoposti a trapianto,
- midazolam, usato per l'insonnia grave e lo stress,
- bupropione, usato per la depressione,
- metformina, usata per il diabete,
- daunorubicina, doxorubicina, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan, usati per diversi tipi di tumori.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale.

Non prenda Cresemba se è in gravidanza, a meno che il medico non le dia indicazioni diverse, perché non è noto se può influenzare o nuocere al feto.

Non allatti con latte materno se sta assumendo Cresemba.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Cresemba può provocare confusione, stanchezza o sonnolenza. Può anche causare svenimenti. Pertanto, presta molta attenzione durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari.

3. Come prendere Cresemba

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dose iniziale per i primi due giorni (48 ore)

La dose raccomandata è due capsule ogni 8 ore.

Dose usuale dopo i primi due giorni

Viene avviata da 12 a 24 ore dopo l'ultima dose iniziale. La dose raccomandata è due capsule una volta al giorno.

Dovrà prendere questa dose finché il medico non le darà indicazioni diverse. La durata del trattamento con Cresemba può essere maggiore di 6 mesi se il medico lo ritiene necessario.

Le capsule possono essere assunte con o senza cibo. Ingerisca le capsule intere. Le capsule non vanno masticate, frantumate, sciolte o aperte.

Se prende più Cresemba di quanto deve

Se prende più Cresemba di quanto deve, si rivolga a un medico o si rechi immediatamente in ospedale. Porti con sé la confezione del medicinale in modo che il medico sappia che cosa ha preso.

Può presentare più effetti indesiderati come:

- mal di testa, capogiri, irrequietezza o sonnolenza,
- formicolio, riduzione del senso del tatto o della sensibilità nella bocca,
- problemi a rendersi conto delle cose, vampate di calore, ansia, dolore alle articolazioni,
- variazioni del gusto, bocca secca, diarrea, vomito,
- palpitazioni, battito cardiaco accelerato, maggiore sensibilità alla luce.

Se dimentica di prendere Cresemba

Prenda le capsule appena se ne ricorda. Se però è quasi l'ora della dose successiva, salti la dose dimenticata.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Cresemba

Non interrompa il trattamento con Cresemba a meno che non glielo abbia detto il medico. È importante che continui a prendere il medicinale per tutto il periodo indicato dal medico per essere certi che l'infezione fungina sia guarita.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'assunzione di Cresemba e informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- una grave reazione allergica (anafilassi) come respiro sibilante improvviso, problemi a respirare, gonfiore del viso, di labbra, bocca o li prurito grave, sudorazione, capogiro svenimento, battito cardiaco accelerato o sensazione di cuore che batte forte.

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

- formazione di vesciche gravi su pelle, bocca, occhi o genitali.

Altri effetti indesiderati

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Comune: può interessare fino a 1 persona su 10

- bassi livelli di potassio nel sangue,
- riduzione dell'appetito,
- allucinazioni (delirio),
- mal di testa,
- sonnolenza,
- infiammazione delle vene che può portare alla formazione di coaguli sanguigni,
- mancanza di fiato o difficoltà respiratorie improvvise e gravi,
- nausea, vomito, diarrea, dolore allo stomaco,
- valori alterati nei test ematici della funzione epatica,
- eruzione cutanea, prurito,
- insufficienza renale (i sintomi possono includere gonfiore delle gambe),
- dolore al torace, sensazione di stanchezza o sonnolenza.

Non comune: può interessare fino a 1 persona su 100

- riduzione dei globuli bianchi: può aumentare il rischio di infezioni e febbre,
- riduzione delle cellule del sangue chiamate "piastrine": può aumentare il rischio di sanguinamenti o formazione di lividi,
- riduzione dei globuli rossi: può causare debolezza o mancanza di fiato o pallore della pelle,
- riduzione grave delle cellule del sangue: può causare debolezza, formazione di lividi o rendere più probabili le infezioni,
- eruzione cutanea, gonfiore di labbra, bocca, lingua o gola con difficoltà respiratorie (ipersensibilità),
- livelli bassi di zuccheri nel sangue,
- livelli bassi di magnesio nel sangue,

- livelli bassi di una proteina chiamata “albumina” nel sangue,
- mancato beneficio dell'alimentazione (malnutrizione),
- depressione, disturbi del sonno,
- convulsioni, svenimento o sensazione di svenimento, capogiri,
- sensazione di formicolio, pizzicore o puntura della pelle (parestesia),
- alterazione dello stato mentale (encefalopatia),
- variazioni del gusto (disgeusia),
- sensazione di “giramento” o di capogiro (vertigine),
- problemi del battito cardiaco (troppo rapido o irregolare o battiti cardiaci aggiuntivi) evidenti all'elettrocardiogramma (ECG),
- problemi della circolazione del sangue,
- bassa pressione sanguigna,
- sibili, respiro molto rapido, emissione di sangue con la tosse o di espettorato macchiato di sangue, sanguinamento dal naso,
- indigestione,
- stipsi,
- sensazione di gonfiore (distensione addominale),
- ingrossamento del fegato,
- infiammazione del fegato,
- problemi alla pelle, macchie rosse o viola sulla pelle (petecchie), pelle infiammata (dermatite), perdita di capelli,
- dolore alla schiena,
- gonfiore degli arti,
- sensazione di debolezza, estrema stanchezza, sonnolenza o malessere).

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

- anafilassi (una grave reazione allergica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cresemba

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non prenda questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cresemba

- Il principio attivo è isavuconazolo. Ogni capsula contiene 186,3 mg di isavuconazonio solfato, che corrispondono a 100 mg di isavuconazolo.
- Gli altri componenti sono:
 - Contenuto della capsula: magnesio citrato (anidro), cellulosa microcristallina, talco, silice colloidale anidra, acido stearico.
 - Involucro della capsula: ipromellosa, acqua depurata, ossido di ferro rosso (E172) (solo corpo della capsula), biossido di titanio (E171), gomma di gellano, potassio acetato, disodio edetato, sodio laurilsolfato.
 - Inchiostro di stampa: gommalacca, propilene glicole, idrossido di potassio, ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di Cresemba e contenuto della confezione

Cresemba 100 mg capsule rigide sono capsule con un corpo di colore rossastro-marrone con la scritta "100" in inchiostro nero e una testa bianca con la scritta "C" in inchiostro nero.

Cresemba è disponibile in scatole contenenti 14 capsule. Ogni scatola contiene 2 blister in alluminio, con 7 capsule ciascuno.

Ogni alveolo per le capsule è collegato a un alveolo contenente un "essiccante" per proteggere le capsule dall'umidità.

Non forare il blister contenente l'essiccante.

Non ingerire o usare l'essiccante.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Produttore:

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

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

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
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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI
TERMINI DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per isavuconazolo, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla reazione anafilattica provenienti da segnalazioni spontanee, comprendenti in alcuni casi una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o un rechallenge positivo, il Rapporteur del PRAC ritiene che una relazione di causalità tra isavuconazolo e reazione anafilattica sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni dei medicinali contenenti isavuconazolo debbano essere modificate di conseguenza.

I paragrafi 4.4 e 4.8 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) devono essere aggiornati per aggiungere la reazione avversa “reazione anafilattica” con una frequenza non nota e inserire un’avvertenza sulla reazione anafilattica. Il foglio illustrativo deve essere aggiornato di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell’autorizzazione/delle autorizzazioni all’immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su isavuconazolo il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i isavuconazolo sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell’autorizzazione/delle autorizzazioni all’immissione in commercio.