

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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

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, equivalenti a 186 mg di isavuconazonio solfato.

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.

Pazienti 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).

CRESEMBA 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

Si deve prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti con ipersensibilità ad altri antimicotici azolici. L'ipersensibilità a isavuconazolo può determinare reazioni avverse tra cui ipotensione, insufficienza respiratoria, dispnea, eruzione da farmaci, prurito ed eruzione cutanea.

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

CRESEMBA 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 CRESEMBA a pazienti che assumono altri medicinali noti per ridurre l'intervallo QT, come rufinamide.

Aumento delle transaminasi epatiche

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 CRESEMBA. Se clinicamente indicato, si deve prendere in considerazione il monitoraggio degli enzimi epatici.

Compromissione epatica severa

CRESEMBA 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. 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 CRESEMBA quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA. L'uso concomitante di CRESEMBA 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 potrebbe risultare ridotta in caso di co-somministrazione con CRESEMBA. Si deve quindi prestare attenzione quando substrati di CYP2B6, specialmente medicinali con indice terapeutico stretto, come ciclofosfamide, sono co-somministrati con CRESEMBA. L'uso concomitante del substrato di CYP2B6 efavirenz e di CRESEMBA 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 CRESEMBA (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 CRESEMBA 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 CRESEMBA quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA sull'esposizione ad altri medicinali

Medicinali metabolizzati da CYP3A4/5

Isavuconazolo è un inibitore moderato di CYP3A4/5; la co-somministrazione di CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA.

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
Anticonvulsivanti		
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 CRESEMBA e carbamazepina, fenitoina e barbiturici a lunga durata d'azione come fenobarbital è controindicata.
Antibatterici		
Rifampicina (induttore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Induzione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di CRESEMBA 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 CRESEMBA e rifabutina è controindicata.
Nafcillina (inibitore moderato di	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo	La somministrazione concomitante di CRESEMBA e

CYP3A4/5)	possono diminuire significativamente. (Induzione di CYP3A4/5)	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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero aumentare.
Antimicotici		
Ketoconazolo (inibitore forte di CYP3A4/5)	Isavuconazolo: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inibizione di CYP3A4/5)	La somministrazione concomitante di CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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.
Opioidi		
Opiacei a breve durata d'azione (alfentanil, fentanil) (substrati di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni dell'opioide a breve durata d'azione possono	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA.

	aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5).	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'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 CRESEMBA. Metadone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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	Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo	La co-somministrazione deve essere evitata a meno che non si

CYP3A4/5)	possono diminuire. (Induzione di CYP3A4/5)	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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA 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)	La somministrazione concomitante di CRESEMBA ed efavirenz è controindicata.

	<p>Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente.</p> <p>(Induzione di CYP3A4/5)</p>	
<p>Etravirina (induttore moderato di CYP3A4/5)</p>	<p>Non studiati. Le concentrazioni di isavuconazolo possono diminuire significativamente.</p> <p>(Induzione di CYP3A4/5)</p>	<p>La somministrazione concomitante di CRESEMBA ed etravirina è controindicata.</p>
<p>Indinavir (inibitore forte e substrato di CYP3A4/5)</p>	<p>Indinavir:b) AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52%</p> <p>(Meccanismo sconosciuto)</p> <p>Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare.</p> <p>(Inibizione di CYP3A4/5)</p>	<p>Non sono necessari aggiustamenti della dose di CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero aumentare. Indinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di mancanza di efficacia antivirale e incremento della dose, se necessario.</p>
<p>Saquinavir (inibitore forte di CYP3A4)</p>	<p>Non studiati. Le concentrazioni di saquinavir possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare (inibizione di CYP3A4)</p> <p>Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare.</p> <p>(Inibizione di CYP3A4/5).</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero aumentare. Saquinavir: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.</p>
<p>Altri inibitori delle proteasi (ad es. amprenavir, nelfinavir) (inibitori forti o moderati e substrati di CYP3A4/5)</p>	<p>Non studiati. Le concentrazioni dell'inibitore delle proteasi possono diminuire (come osservato con lopinavir/ritonavir) o aumentare.</p> <p>(Inibizione di CYP3A4)</p> <p>Le concentrazioni di isavuconazolo possono aumentare.</p> <p>(Inibizione di CYP3A4/5).</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Inibitori delle proteasi: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.</p>
<p>Altro NNRTI (ad es. delavirdina e nevirapina) (induttori e substrati di CYP3A4/5 e 2B6)</p>	<p>Non studiati. Le concentrazioni di NNRTI possono diminuire (induzione di CYP2B6 da parte di isavuconazolo) o aumentare.</p> <p>(Inibizione di CYP3A4/5)</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. NNRTI: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.</p>
Antiacidi		
<p>Esomeprazolo (substrato di CYP2C19 e pH gastrico↑)</p>	<p>Isavuconazolo: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA.</p>

		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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. Etinil estradiolo e noretindrone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antitussivi		
Destrometorfano (substrato di CYP2D6)	Destrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Destrorfano (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Destrometorfano: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Benzodiazepine		
Midazolam (substrato di CYP3A4/5)	Midazolam orale: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inibizione di CYP3A4)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Midazolam: attento monitoraggio di segni e sintomi clinici raccomandato e riduzione della dose, se necessario.
Antigottosi		
Colchicina (substrato della P-gp)	Non studiati. Le concentrazioni della colchicina	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di

	possono aumentare. (Inibizione della P-gp)	CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 con latte materno 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 o 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

La frequenza delle reazioni avverse illustrata nella Tabella 2 si basa sui dati di 403 pazienti con infezioni micotiche invasive trattati con CRESEMBA in studi di fase III.

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 CRESEMBA 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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 [^]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipokaliemia, appetito ridotto
Non comune	Ipomagnesemia, ipoglicemia, ipoalbuminemia, malnutrizione [^]
Disturbi psichiatrici	
Comune	Vaneggiamento ^{^#}
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, costipazione, distensione dell'addome
Patologie epatobiliari	
Comune	Valori epatici elevati nelle analisi chimiche [^] #
Non comune	Epatomegalia
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 [^] , affaticamento, 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.

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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA (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 altri antimicotici triazolici.

Valori soglia

L'EUCAST ha definito i valori soglia delle MIC per le seguenti specie (suscettibile S, resistente R):

- *Aspergillus fumigatus*: S \leq 1 mg/L, R >1 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: S \leq 0,25 mg/L, R >0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S \leq 1 mg/L, R >1 mg/L

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. CRESEMBA 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
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 CRESEMBA 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.

Cresemba 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 (2,3 volte la dose di mantenimento nell'uomo [200 mg] in mg/m²/die) 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 (2,3 volte la dose di mantenimento clinico in mg/m²/die).

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*.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

Isavuconazolo ha inibito il canale del potassio hERG e il canale del calcio di tipo L con una IC₅₀ di, rispettivamente, 5,82 μM e 6,57 μM (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 (2,1 volte la dose di mantenimento clinica raccomandata, in mg/m²/die).

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
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

24 mesi

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 del medicinale 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 1,5 mg/mL di isavuconazonio solfato (che corrispondono all'incirca a 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 Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Regno Unito

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

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>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CRESEMBA 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

Corpo della capsula di colore 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

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, equivalenti a 372 mg di isavuconazonio solfato.

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.

Pazienti 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).

CRESEMBA 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

Si deve prestare attenzione quando si prescrive isavuconazolo a pazienti con ipersensibilità ad altri antimicotici azolici. L'ipersensibilità a isavuconazolo può determinare reazioni avverse tra cui ipotensione, insufficienza respiratoria, dispnea, eruzione da farmaci, prurito ed eruzione cutanea.

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

CRESEMBA 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 CRESEMBA a pazienti che assumono altri medicinali noti per ridurre l'intervallo QT, come rufinamide.

Aumento delle transaminasi epatiche

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 CRESEMBA. Se clinicamente indicato, si deve prendere in considerazione il monitoraggio degli enzimi epatici.

Compromissione epatica severa

CRESEMBA 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. 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 CRESEMBA quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA. L'uso concomitante di CRESEMBA 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 potrebbe risultare ridotta in caso di co-somministrazione con CRESEMBA. Si deve quindi prestare attenzione quando substrati di CYP2B6, specialmente medicinali con indice terapeutico stretto, come ciclofosfamide, sono co-somministrati con CRESEMBA. L'uso concomitante del substrato di CYP2B6 efavirenz e di CRESEMBA 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 CRESEMBA (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 CRESEMBA 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 CRESEMBA quando viene somministrato insieme a inibitori forti di CYP3A4/5 ma si consiglia cautela poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA sull'esposizione ad altri medicinali

Medicinali metabolizzati da CYP3A4/5

Isavuconazolo è un inibitore moderato di CYP3A4/5; la co-somministrazione di CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA.

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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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.
Opioidi		
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 CRESEMBA. 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).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Metadone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.

	AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Induzione di CYP2B6)	
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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA.

		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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 CRESEMBA; prestare attenzione poiché le reazioni avverse ai farmaci potrebbero 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 delle proteasi (ad es. amprenavir, nelfinavir) (inibitori forti o moderati e substrati di CYP3A4/5)	Non studiati. Le concentrazioni dell'inibitore delle 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 CRESEMBA. Inibitori delle proteasi: attento monitoraggio per l'eventuale comparsa di effetti tossici del farmaco e/o mancanza di efficacia antivirale, e aggiustamento della dose, se necessario.
Altro NNRTI (ad es. delavirdina e 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. Omeprazolo: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Farmaci ipolipemizzanti		
Atorvastatina e altre statine (substrati di CYP3A4 ad es. simvastatina, lovastatina, rosuvastatina)	Atorvastatina: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Altre statine non sono state	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. In base ai risultati relativi

(substrati di CYP3A4/5 e/o BCRP)	studiate. Le concentrazioni delle statine possono aumentare. (Inibizione di CYP3A4/5 o BCRP)	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.
Antiaritmici		
Digossina (substrato della P-gp)	Digossina: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inibizione della P-gp)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. 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 CRESEMBA. Etinil estradiolo e noretindrone: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Antitussivi		
Destrometorfano (substrato di CYP2D6)	Destrometorfano: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Destrorfano (metabolita attivo): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Destrometorfano: non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Benzodiazepine		
Midazolam (substrato di CYP3A4/5)	Midazolam orale: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inibizione di CYP3A4)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di CRESEMBA. Midazolam: attento monitoraggio di segni e sintomi clinici raccomandato e riduzione della 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA. 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 con latte materno 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 o 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

La frequenza delle reazioni avverse illustrata nella Tabella 2 si basa sui dati di 403 pazienti con infezioni micotiche invasive trattati con CRESEMBA in studi di fase III.

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 CRESEMBA 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

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 [^]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipokaliemia, appetito ridotto
Non comune	Ipomagnesemia, ipoglicemia, ipoalbuminemia, malnutrizione [^]
Disturbi psichiatrici	
Comune	Vaneggiamento ^{^#}
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, costipazione, distensione dell'addome
Patologie epatobiliari	
Comune	Valori epatici elevati nelle analisi chimiche ^{^#}
Non comune	Epatomegalia
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 [^] , affaticamento
Non comune	Malessere, astenia

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

[#] 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 CRESEMBA. 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 CRESEMBA (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 altri antimicotici triazolici.

Valori soglia

L'EUCAST ha definito i valori soglia delle MIC per le seguenti specie (suscettibile S, resistente R):

- *Aspergillus fumigatus*: S ≤1 mg/L, R >1 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: S ≤0,25 mg/L, R >0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S ≤1 mg/L, R >1 mg/L

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. CRESEMBA 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
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 CRESEMBA 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.

Cresemba 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 (2,3 volte la dose di mantenimento nell'uomo [200 mg] in mg/m²/die) 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 (2,3 volte la dose di mantenimento clinico in mg/m²/die).

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*.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

Isavuconazolo ha inibito il canale del potassio hERG e il canale del calcio di tipo L con una IC₅₀ di, rispettivamente, 5,82 µM e 6,57 µM (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 (2,1 volte la dose di mantenimento clinica raccomandata, in mg/m²/die).

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
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

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 Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Regno Unito

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

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 Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Regno Unito

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 definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

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 gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato 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).