

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CRESEMBA 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 200 mg isavuconazole (bħala 372.6 mg isavuconazonium sulfate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Trab abjad li jagħti fl-isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CRESEMBA huwa indikat f'pazjenti minn età ta' sena u akbar għat-trattament ta'

- aspergillozi invażiva
- mukormikosi f'pazjenti li għalihom amphotericin B mhuwiex adattat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antifungali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tista' tingħata terapija mmirata bikrija (terapija preventiva jew terapija bbażata fuq dijanjosi) sakemm tiġi kkonfermata l-marda b'testijiet dijanjostiċi speċifiċi. Madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jsiru disponibbli, it-terapija antifungali għandha tiġi aġġustata kif xieraq.

Informazzjoni dettaljata dwar ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ hija pprovduta fit-tabella li ġejja:

Tabella 1 Rakkomandazzjoni tad-dożaġġ

	Doża għolja tal-bidu (kull 8 sigħat għall-ewwel 48 siegħa) ¹	Doża ta' manteniment (darba kuljum) ²
Adulti	200 mg isavuconazole (kunnett wieħed) ³	200 mg isavuconazole (kunnett wieħed) ³
Pazjenti pedjatriċi minn età ta' sena sa inqas minn 18-il sena		
Piż tal-ġisem ta' ≥ 37 kg	200 mg isavuconazole (kunnett wieħed) ³	200 mg isavuconazole (kunnett wieħed) ³
Piż tal-ġisem ta' < 37 kg	5.4 mg/kg isavuconazole	5.4 mg/kg isavuconazole
¹ Sitt għotjiet b'kollox. ² Doża ta' manteniment: Tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża għolja tal-bidu. ³ Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.		

Il-massimu ta' kwalunkwe doża individwali tal-bidu jew ta' manteniment ta' kuljum li għandu jingħata lil kwalunkwe pazjent pedjatriku huwa ta' 200 mg isavuconazole.

It-tul tat-terapija għandu jkun stabbilit skont ir-rispons kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Għal trattament fuq perijodu ta' żmien twil ta' aktar minn 6 xhur, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

Meta taqleb għal isavuconazole orali

CRESEMBA jiġi f'kapsuli ibsin ta' 100 mg u 40 mg. Abbażi tal-bijodisponibilità orali għolja (98%, ara sezzjoni 5.2), il-qlib bejn it-tehid ġol-vini u t-tehid orali ikun xieraq meta klinikament indikat. Għal rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ dettaljati, jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal CRESEMBA 40 mg u 100 mg kapsuli ibsin.

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani; madanakollu, l-esperjenza klinika f'pazjenti anzjani hija ristretta.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliewi, li jinkludu pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi, peress li m'hemm l-ebda data rilevanti disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'indeboliment hafif jew moderat (Child-Pugh A u B) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh K Lassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied, peress li m'hemm l-ebda data rilevanti disponibbli.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' isavuconazole f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu ġol-vina.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali.

CRESEMBA irid jiġi rikostitwit u mbagħad dilwit aktar għal konċentrazzjoni li tikkorrispondi għal medda ta' 0.4 sa 0.8 mg/mL isavuconazole qabel l-ġoti b'infużjoni ġol-vina fuq minimu ta' siegħa sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Konċentrazzjonijiet oġhla għandhom jiġu evitati peress li dawn jistgħu jikkawżaw irritazzjoni lokali fis-sit tal-infużjoni. L-infużjoni trid tingħata permezz ta' sett tal-infużjoni b'filtru fil-pajp b'rita mikroporuża magħmula minn polyethersulfone (PES) u b'daqs ta' pori bejn 0.2 µm sa 1.2 µm. CRESEMBA għandu jingħata biss bħala infużjoni ġol-vina.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għoti fl-istess waqt ma' ketoconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess waqt ma' doża qawwija ta' -ritonavir (>200 mg kull 12-il siegħa) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess waqt b'indutturi qawwija ta' CYP3A4/5 bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturati li jaġixxu fit-tul (eż. phenobarbital), phenytoin u St. John's wort jew b'indutturi moderati ta' CYP3A4/5 bħal efavirenz, nafcillin u etravirine (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'sindromu familjali ta' QT qasir (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Sensittività eċċessiva għal isavuconazole tista' tirriżulta f'reazzjonijiet avversi li jinkludu: reazzjoni anafilattika, pressjoni baxxa, falliment respiratorju, dispnea, eruzzjoni tal-medicina, ħakk u raxx (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni anafilattika, isavuconazole għandu jitwaqqaf immedjatament u għandu jinbeda trattament mediku xieraq.

Isavuconazole għandu jiġi preskritt b'kawtela lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal sustanzi antifungali oħrajn tal-klassi azole.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Waqt l-għoti ta' isavuconazole ġol-vina, ġew irrapportati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni li jinkludu pressjoni baxxa, dispnea, sturdament, paraestesija, dardir u uġiġħ ta' ras (ara sezzjoni 4.8). L-infużjoni għandha titwaqqaf jekk isehħu dawn ir-reazzjonijiet.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda, bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson, ġew irrapportati waqt it-trattament b'sustanzi antifungali li fihom azole. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni avversa severa tal-ġilda, CRESEMBA għandu jitwaqqaf.

Kardjovaskulari

Tqassir ta' QT

Isavuconazole huwa kontraindikat f'pazjenti b'sindromu familjali ta' QT qasir (ara sezzjoni 4.3). Fi studju ta' QT f'individwi umani f'saħħithom, isavuconazole qassar l-interval ta' QTc b' mod relatat mal-koncentrazzjoni. Għal programm ta' kura b'doża ta' 200 mg, id-differenza fl-inqas medja kwadra (least squares mean, LSM), mill-placebo kienet ta' 13.1 ms wara sagħtejn li ttiehdet id-doża [90% CI: 17.1, 9.1 ms]. Irriżultat żieda fid-doża għal 600 mg f'differenza ta' LSM mill-placebo ta' 24.6 ms sagħtejn wara li ttiehdet id-doża [90% CI: 28.7, 20.4 ms].

Hija meħtieġa l-kawtela meta isavuconazole jiġi ordnat lil pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali oħra magħrufin li jnaqqsu l-intervall ta' QT, bħal rufinamide.

Transaminases tal-fwied elevati jew epatite

Livelli oġġla ta' transaminases tal-fwied ġew irrapportati fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Iż-żieda ta' transaminases tal-fwied rarement kienet teħtieġ il-waqfien ta' isavuconazole. Il-monitoraġġ ta' enzimi

epatiċi għandu jiġi kkunsidrat, hekk kif indikat klinikament. Giet irrappurtata epatite b'sustanzi antifungali li jkun fihom azole inkluż isavuconazole.

Indeboliment sever tal-fwied

Isavuconazole ma giex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh K Lassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità tal-medicina potenzjali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra

Impedituri ta' CYP3A4/5

Ketoconazole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Għall-impeditur qawwi ta' CYP3A4 lopinavir/ritonavir, żieda ta' darbtejn fl-esponiment għal isavuconazole kienet ossevata. Għal impedituri qawwjin oħrajn ta' CYP3A4/5, huwa mistenni effett inqas notevoli. L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhu meħtieġ meta jingħata fl-istess waqt ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4/5, madanakollu hija rakkomandata l-kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għal medicina jistgħu jiżdiedu (ara sezzjoni 4.5).

Indutturi ta' CYP3A4/5

L-ghoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 bħal aprepitant, prednisone u pioglitazone, jista' jirriżulta fi tnaqqis ħafif għal moderat fil-livelli ta' isavuconazole fil-plażma; l-ghoti fl-istess waqt b'indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu kkunsidrat li jisboq ir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Sottostrati ta' CYP3A4/5 li jinkludu immunosoppressanti

Isavuconazole għandu jiġi kkunsidrat bħala impeditur moderat ta' CYP3A4/5 u l-esponiment sistemiku għal prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4 jista' jiżdied meta jingħata ma' isavuconazole. L-użu fl-istess waqt ta' isavuconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 bħall-immunosoppressanti tacrolimus, sirolimus jew ciclosporin jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' dawn il-prodotti mediċinali. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ xieraq tal-medicina terapewtika u ta' aġġustament tad-doża waqt l-ghoti fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Sottostrati ta' CYP2B6

Isavuconazole huwa induttur ta' CYP2B6. L-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP2B6 jista' jitnaqqas meta jingħata flimkien ma' isavuconazole. Għalhekk, hija rakkomandata l-kawtela meta sottostrati ta' CYP2B6, speċjalment prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal cyclophosphamide, jingħataw flimkien ma' isavuconazole. L-użu tas-sottostrat CYP2B6 efavirenz ma' isavuconazole hu kontra-indikat peress li efavirenz huwa induttur moderat ta' CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.3).

Sottostrati ta' P-gp

Isavuconazole jista' jżid l-esponiment ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P-gp. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P-gp, speċjalment prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal digoxin, colchicine u dabigatran etexilate, meta jingħataw fl-istess waqt ma' isavuconazole (ara sezzjoni 4.5).

Limitazzjonijiet tad-dejta klinika

It-tagħrif kliniku dwar isavuconazole fit-trattament ta' mukormikosi huwa limitat għal studju kliniku prospettiv wiehed mingħajr kontrolli fuq 37 pazjent adult b'mukormikosi kkonfermata jew probabbli li r-réview isavuconazole għal trattament primarju, jew minhabba li trattamenti antifungali oħrajn (prinċipalment amphotericin B) ma kinux adattati.

Għal speċijiet *Mucorales*, id-dejta dwar l-effikaċja klinika hija limitata ħafna, ħafna drabi għal pazjent wiehed jew tnejn (ara sezzjoni 5.1). Id-dejta dwar is-suxxettibbiltà kienet disponibbli biss f'sottosett

żgħir ta' każijiet. Din id-dejta tindika li l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa għall-inibizzjoni *in vitro* huma varjabbli ħafna bejn il-ġeneru/speċi fi ħdan l-ordni ta' *Mucorales*, u ġeneralment oġġla mill-konċentrazzjonijiet meħtieġa biex jinibxxu l-ispeċi ta' *Aspergillus*. Għandu jiġi nnotat li ma kien hemm ebda studju dwar is-sejba tad-doża f' mukormikosi, u l-pazjenti ngħataw l-istess doża ta' isavuconazole li ntuzat għall-kura ta' aspergillozi invażiva.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali potenzjali li jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' isavuconazole

Isavuconazole huwa sottostrat ta' CYP3A4 u CYP3A5 (ara sezzjoni 5.2). -L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma impedituri ta' CYP3A4 u/jew CYP3A5 jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma. L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi ta' CYP3A4 u/jew CYP3A5 jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma.

Prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4/5

L-ġhoti fl-istess waqt ta' isavuconazole mal-impeditur qawwi ta' CYP3A4/5 ketoconazole huwa kontraindikata peress li dan il-prodott mediċinali jista' jgħolli b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Għall-impeditur qawwi ta' CYP3A4 lopinavir/ritonavir, zieda ta' darbtejn fl-esponiment għal isavuconazole kienet ossevata. Għal impedituri qawwjin oħrajn ta' CYP3A4, bħal clarithromycin, indinavir u saquinavir, effett anqas evidenti jista' jkun mistenni, abbażi tal-qawwa relattiva tagħhom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhu meħtieġ meta jingħata fl-istess waqt ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4/5, madanakollu hija rakkomandata l-kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għal mediċina jistgħu jiżiedu (ara sezzjoni 4.4).

Ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal impedituri moderati sa ħfief ta' CYP3A4/5.

Prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4/5

L-ġhoti flimkien ta' isavuconazole ma' indutturi qawwija ta' CYP 3A4/5 bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturati li jaġixxu fit-tul (eż. phenobarbital), phenytoin u St. John's wort jew b'indutturi moderati ta' CYP3A4/5 bħal efavirenz, nafcillin u etravirine huwa kontraindikata peress li dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).

L-ġhoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 bħal aprepitant, prednisone u pioglitazone, jista' jirriżulta fi tnaqqis ħafif għal moderat fil-livelli ta' isavuconazole fil-plażma u l-ġhoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju potenzjali huwa kkunsidrat li jisboq ir-riskju (ara sezzjoni 4.4).

L-ġhoti ma' doża għolja ta' ritonavir (200 mg jew aktar darbtejn kuljum) huwa kontraindikata, peress li f'dożi għoljin ritonavir jista' jinduċi CYP3A4/5 u jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).

Il-potenzjal ta' isavuconazole sabiex jaffettwa mediċini oħrajn

Prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4/5

Isavuconazole huwa impeditur moderat ta' CYP3A4/5; l-ġhoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4/5 jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oġġla ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.

Prodotti medicinali metabolizzati b'CYP2B6

Isavuconazole huwa induttur hafif ta' CYP2B6; l-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet tas-sottostrati ta' CYP2B6.

Prodotti medicinali trasportati b'P-gp fl-imsaren

Isavuconazole huwa impeditur hafif ta' P-glycoprotein (P-gp); l-ghoti flimkien ma' isavuconazole jista' jirriżulta f'żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' sottostrati ta' P-gp fil-plażma.

Prodotti medicinali trasportati b'BRCP

Isavuconazole huwa impeditur *in vitro* ta' BRCP, u għalhekk, il-konċentrazzjonijiet ta' sottostrati ta' BRCP fil-plażma jistgħu jiżiedu. Hija rrakkomandata l-kawtela meta isavuconazole jingħata fl-istess waqt ta' BRCP.

Prodotti medicinali eliminati mill-kliewi permezz ta proteini trasportaturi

Isavuconazole huwa impeditur hafif tat-trasportatur 2 ta' katjoni organiċi (organic cation transporter 2, OCT2). L-ghoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' OCT2 jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oghla ta' dawn il-prodotti medicinali fil-plażma.

Sottostrati ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT)

Isavuconazole huwa impeditur hafif ta' UGT. L-ghoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti medicinali li huma sottostrati ta' UGT jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet fit oghla ta' dawn il-prodotti medicinali fil-plażma.

Tabella ta' interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn isavuconazole u prodotti medicinali mogħtija fl-istess waqt huma elenkati f'tabella 2 (żieda hi indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”), mqiegħda skont il-klassi terapewtika. Għajr meta jiġi ddikjarat mod ieħor, l-istudji dettaljati fit-Tabella 2 saru fl-adulti bid-doża rakkomandata ta' isavuconazole.

Tabella 2 Interazzjonijiet

Prodott medicinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-medicina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C _{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
<i>Antikonvulżanti</i>		
Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (indutturi qawwija ta' CYP3A4/5)	Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu (induzzjoni ta' CYP3A b' carbamazepine, phenytoin u barbiturati b'azzjoni fit-tul bħal phenobarbital).	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u carbamazepine, phenytoin u barbiturati li jaġixxu fuq perijodu ta' żmien twil, bħal phenobarbital hu kontraindikati.
<i>Antibatterici</i>		
Rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u rifampicin hu kontraindikati.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) fAUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
Rifabutin (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u rifabutin hu kontraindikat.
Nafcillin (induttur moderat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u nafcillin hu kontraindikat.
Clarithromycin (Impeditur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżiedu.
<i>Antifungali</i>		
Ketoconazole (Impeditur qawwi ta' CYP3A4/5)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↓ 422% C _{max} : ↑ 9% (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u ketoconazole hu kontraindikat.
<i>Mediċini ta' hxejjex</i>		
St John's wort (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4).	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u St John's Wort hu kontraindikat.
<i>Immunosoppressanti</i>		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitoraġġ tal-livelli ta' plazma u aġġustamenti xierqa fid-doża jekk meħtieġ.
Mycophenolate mofetil (MMF) (sottostrat ta' UGT)	Mycophenolic acid (MPA, metabolit attiv): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (impediment ta' UGT)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. MMF: monitoraġġ għal tossiċitajiet marbuta ma' MPA rakkomandat.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-għoti flimkien
Prednisone (sottostrati ta' CYP3A4)	Prednisolone (active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b' mod sinjifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-għoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskju.
Opjoidi		
Opjati li jaġixxu għal żmien qasir (alfentanyl, fentanyl) (sottostrat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' opjati li jaġixxu fuq żmien qasir jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5).	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Opjati li jaġixxu għal żmien qasir (alfentanyl, fentanyl): monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
Methadone (Sottostrat ta' CYP3A4/5, 2B6 u 2C9)	S-methadone (isomeru ta' opiate mhux attiv) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Tnaqqis ta' 40% fil-half-life terminali R-methadone (isomeru ta' opiate attiv). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Methadone: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Kontra l-kanċer		
Alkaloidi vinca (vincristine, vinblastine) (Sottostrati ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet alkaloidi vinca jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Alkaloidi vinca: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
Cyclophosphamide (sottostrat ta' CYP2B6, CYP3A4)	Ma ġewx studjati. Il-metaboliti attivi ta' cyclophosphamide jistgħu jiżdiedu jew jonqsu. (Induzzjoni ta' CYP2B6, impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Cyclophosphamide: monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja jew żieda fit-tossiċità, u aġġustament fid-doża jekk meħtieġ.

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
Methotrexate (sottostrat ta' BCRP, OAT1, OAT3)	Methotrexate: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolite: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mekkaniżmu mhux magħruf)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Methotrexate: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra ta' kontra l-kanċer (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (Sottostrati ta' BCRP)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' BCRP)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone jew topotecan: monitoraġġ mill-qrib għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
<i>Antiemetiċi</i>		
Aprepitant (induttur ħafif ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinjifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskju.
<i>Antidijabetiċi</i>		
Metformin (sottostrat ta' OCT1, OCT2 u MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (impediment ta' OCT2)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Metformin: tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ.
Repaglinide (sottostrat ta' CYP2C8 u OATP1B1)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Repaglinide: ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Pioglitazone (induttur ħafif ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali jitqies li jisboq ir-riskju.
<i>Antokoagulanti</i>		
Dabigatran etexilate (Sottostrat ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran etexilate jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp).	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Dabigatran etexilate għandu indiċi terapewtiku dejjaq u għandu jiġi mmonitorjat, u d-doża għandha titnaqqas jekk meħtieġ.
Warfarin (Sottostrat ta' CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Warfarin: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f ¹ AUC, C _{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
	AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	
Sustanzi antiretrovirali		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Impedituri qawwija u sottostrati ta' CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mekkaniżmu mhux magħruf) Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżiedu. Lopinavir/ritonavir: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg kull 12-il siegħa, iżda monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja antivirali.
Ritonavir (f ¹ doži ta' >200 mg kull 12-il siegħa) (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Ritonavir f ¹ doži għoljin jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u doži għoljin ta' ritonavir (>200 mg kull 12-il siegħa) hu kontraindikati.
Efavirenz (induttur moderat ta' CYP3A4/5 u sottostrat ta' CYP2B6)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz jistgħu jonqsu. (Induzzjoni ta' CYP2B6) Il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u efavirenz hu kontraindikati.
Etravirine (induttur moderat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (Induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u etravirine hu kontraindikati.
Indinavir (Impeditur qawwi u sottostrat ta' CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mekkaniżmu mhux magħruf) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżiedu.	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżiedu. Indinavir: monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja antivirali, u zieda fid-doża jekk meħtieġ.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) fAUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
	(impediment ta' CYP3A4/5)	
Saquinavir (impeditur qawwi ta' CYP3A4)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' Saquinavir jistgħu jonqsu (kif osservat b'lopinavir/ritonavir) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżdiedu. Saquinavir: impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u / jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ
Impedituri ta' protease oħrajn (eż. fosamprenavir) (impedituri qawwija jew moderati u sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet tal-impedituri ta' protease jistgħu jonqsu (kif osservat b'lopinavir/ritonavir) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u / jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ.
NNRTI oħra (eż, nevirapine) (Indutturi u sottostrati ta' CYP3A4/5 u 2B6)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' NNRTIs jistgħu jonqsu (induzzjoni ta' CYP2B6 b'isavuconazole) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. NNRTIs: impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u/jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ.
Antaċidi		
Esomeprazole (Sottostrat ta' CYP2C19 u pH tal-istonku ↑)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Esomeprazole: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Omeprazole (Sottostrat ta' CYP2C19 u pH tal-istonku ↑)	Omeprazole: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Omeprazole: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi li jibaxxu l-lipidi		
Atorvastatin u statins oħra (sottostrati ta' CYP3A4 eż., simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (Sottostrati ta' CYP3A4/5 u/jew BRCP)	Atorvastatin : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Statins oħrajn ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' statins jistgħu jiżdiedu.	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Abbażi ta' riżultati b'atorvastatin, ebda aġġustament fid-doża ta' statin mhu meħtieġ. Monitoraġġ hu rakkomandat għal reazzjonijiet avversi tipiċi ta' statins.

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
	(impedimenti ta' CYP3A4/5 jew BCRP)	
<i>Antiarritmiċi</i>		
Digoxin (Sottostrat ta' P-gp)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Digoxin: il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati għal titrazzjoni tad-doża ta' digoxin.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl oestradiol u norethindrone (sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ethinyl oestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Ethinyl oestradiol u norethindrone: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Antitussivi</i>		
Dextromethorphan (sottostrat ta' CYP2D6)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrophan (metabolit attiv): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Dextromethorphan: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam (sottostrat ta' CYP3A4/5)	Midazolam orali: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Midazolam: monitoraġġ attent ta' sinjali u sintomi kliniċi rakkomandat, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
<i>Sustanza antigotta</i>		
Colchicine (Sottostrat ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Colchicine għandu indiċi terapewtiku dejjaq u għandu jiġi monitorat, tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
<i>Prodotti naturali</i>		
Kaffeina (Sottostrat ta' CYP1A2)	Kaffeina: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Kaffeina: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Għajnuniet għal waqfien mit-tipjip</i>		
Bupropion (sottostrat ta' CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Bupropion: zieda fid-doża jekk meħtieġ.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (impeditur ta' reverse transcriptase mhux nukleoside); P-gp, P-glycoprotein.

a) tnaqqis % tal-valuri tal-livelli medji l-aktar baxxi

b) Indinavir ġie studjat biss wara doża waħda ta' 400 mg isavuconazole.

AUC_{inf} = żona taħt il-profil ta' konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin estrapolati għal infinità; AUC_{tau} = żona taħt il-profil ta' konċentrazzjoni fil-plażma mal-ħin matul l-intervall ta' 24 siegħa fi stat fiss;

C_{max} = l-aktar konċentrazzjoni għolja fil-plażma; $C_{min,ss}$ = livelli l-aktar baxxi fi stat fiss.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' CRESEMBA f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

CRESEMBA m'għandux jintuża waqt it-tqala ħlief f'pazjenti b'infezzjonijiet fungali severi jew li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja, li fuqhom jista' jintuża isavuconazole jekk il-benefiċċji previsti jisbqu r-riskji possibbli għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-użu ta' CRESEMBA mhux rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' isavuconazole/metaboliti fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid u għat-trabi mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'CRESEMBA.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' isavuconazole fil-fertilità tal-bniedem. Studji fl-annimali ma wrewx indeboliment fuq il-fertilità f'firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Isavuconazole għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jsuqu jew ihaddmu magni jekk jiġu esperjenzati sintomi ta' stat konfużjonali, nġhas, sinkope u/jew sturdament.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet komuni avversi fl-adulti marbuta mat-trattament kienu testijiet kimiċi elevati tal-fwied (7.9%), dardir (7.4%), remettar (5.5%), dispnea (3.2%), uġigh addominali (2.7%), dijarea (2.7%), reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (2.2%), uġigh ta' ras (2.0%), ipokalemija (1.7%) u raxx (1.7%).

Ir-reazzjonijiet avversi li ta' spiss wasslu għal twaqqif permanenti ta' isavuconazole fl-adulti kienu stat konfużjonali (0.7%), falliment akut tal-kliewi (0.7%), żieda ta' bilirubina fid-dem (0.5%), konvulżjoni (0.5%), dispnea (0.5%), epilessija (0.5%), falliment respiratorju (0.5%) u remettar (0.5%).

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 3 tirrappreżenta reazzjonijiet avversi b'isovuconazole fit-trattament ta' infezzjonijiet fungali invażivi fl-adulti, skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-frekwenza.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija ddefinita kif ġej: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); u mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni fejn l-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 3. Ġabra fil-qosor ta' reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi f'MedDRA u l-frekwenzi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Mhux komuni	Newtopenija; Tromboċitopenija [^] ; Panċitopenija; Lewkopenija [^] ; Anemija [^]
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva [^]
Mhux magħrufa	Reazzjoni anafilattika*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipokalemija; Tnaqqis fl-aptit
Mhux komuni	Ipomanjesemija; Ipoglicemija; Ipoalbuminemija; Nutrizzjoni hażina [^] ; Iponatremija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Delirju ^{^#}
Mhux komuni	Depressjoni; Nuqqas ta' rqad [^]
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Uġiġh ta' ras; Hedla
Mhux komuni	Konvulżjoni [^] ; Sinkope; Sturdament; Paraestesija [^] ; Enċefalopatija; Presinkope; Newropatija periferali; Disġewsja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Vertiġni
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	Fibrillazzjoni atriġali; Takikardja; Bradikardja [^] ; Palpitazzjonijiet; Tferfir atriġali; QT imqassar fl-elektrokardjogramma; Takikardja supraventrikulari; Ekstrasistoles ventrikulari; Ekstrasistoles supraventrikulari
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tromboflebite [^]
Mhux komuni	Kollass ċirkulatorju; Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Dispnea [^] ; Falliment respiratorju akut [^]
Mhux komuni	Bronkospazmu, Takipnea, Emoptisi; Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Remettar; Dijarea; Dardir; Uġiġh addominali [^]
Mhux komuni	Dispepsija; Stitikezza, Distensjoni addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Testijiet kimiċi tal-fwied elevati ^{^#}
Mhux komuni	Epatomegali, Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni	Raxx [^] ; Hakk
Mhux komuni	Petechiae; Alopeċja; Infafet tal-medicina; Dermatite [^]

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi tal-Mediċina
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Ugħiġ fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Falliment tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni	Ugħiġ fis-sider [^] ; Gheja; Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni [^]
Mhux komuni	Edema periferali [^] ; Telqa; Astenja

[^] Jindika li sar raggruppament ta' termini ppreferuti xierqa f'kunċett mediku wiehed.

* ADR identifikata wara t-tqeghid fis-suq.

Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula hawn taht.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Delirju jinkludi reazzjonijiet ta' stat konfużjonali.

Testijiet kimiċi tal-fwied elevati jinkludu każijiet ta' żieda f'alanine aminotransferase, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda f'alkaline phosphatase fid-demm, żieda tal-bilirudina fid-demm, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-enzima epatika, funzjoni abnormali epatika, iperbilirubinemija, test tal-funzjoni tal-fwied abnormali u żieda fi transaminases.

Effetti tal-laboratorju

Fi studju kliniku, double-blind, każwali u kontrollat b'mod attiv b'516-il pazjent b'mard fungali invażiv ikkaġunat bl-ispeċi *Aspergillus* jew moffa filamentuża iehor, ġew irrapportati transaminases tal-fwied għoljin (alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase) >3 x Limitu ta' Fuq tan-Normal (Upper Limit of Normal, ULN) fi tmien l-istudju ta' trattament f'4.4% ta' pazjenti li kienu rċevew isavuconazole. Livelli ferm oġhla ta' transaminases tal-fwied > 10 x ULN żviluppaw f'1.2% ta' pazjenti fuq isavuconazole.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà klinika ta' isavuconazole ġiet evalwata f'77 pazjent pedjatriku li rċevew mill-inqas doża waħda ta' isavuconazole ġol-vini jew b'mod orali. Dawn kienu jinkludu 46 pazjent pedjatriku li rċevew isavuconazole bħala doża waħda u li rċevew ukoll sustanzi antifungali oħra għall-profilassi, u 31 pazjent b'aspergillosi invażiva suspettata jew ikkonfermata jew mukormikosi li rċevew isavuconazole bħala terapija primarja għal perġodu sa 181 jum. B'mod globali, il-profil tas-sigurtà ta' isavuconazole fil-popolazzjoni pedjatrika kien simili għal dak fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sintomi rapportati bi frekwenza akbar f'doži supratherapewtiċi ta' isavuconazole (ekwivalenti għal isavuconazole 600 mg/jum) evalwati fi studju ta' QT milli fi grupp b'doża terapewtika (ekwivalenti għal doża ta' isavuconazole 200 mg/jum) kineu jinkludu: ugħiġ ta' ras, sturdament, paraestesja, ħedla,

disturb fl-attenzjoni, disgewsja, ħalq xott, dijarea, ipoestesija orali, remettar, fwawar shan, ansjeta, irrikwitezza, palpatazzjonijiet, takikardja, fotofobija u artralġja.

Ġestjoni ta' doża eċċessiva

Isavuconazole ma jiġix eliminat b'emodijalisi. M'hemmx antidotu speċifiku għal isavuconazole. F'każ ta' doża eċċessiva, għandu jingħata trattament t'appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivat ta' triazole u tetrazole, Kodiċi ATC: J02AC05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Isavuconazole huwa l-porzjon attiv iffurmat wara l-għoti orali jew ġol-vina ta' isavuconazonium sulfate (ara sezzjoni 5.2).

Isavuconazole juri effett funġiċidali billi jimblokka s-sintesi ta' ergosterol, komponent ewlieni fir-rita taċ-ċellula fungali, permezz tal-impediment tal-enzima lanosterol 14-alpha-demethylase dipendenti fuq cytochrome P-450 responsabbli għall-konverżjoni ta' lanosterol għal ergosterol. Dan jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' prekursori ta' methylated sterol u t-tnaqqir ta' ergosterol fi ħdan ir-rita ċellulari, b'hekk tiddgħajef l-istruttura u l-funzjoni tar-rita ċellulari fungali.

Mikrobijoloġija

F'mudelli fuq annimali ta' aspergilloso mxerrda u pulmonari, l-indiċi farmakodinamika (pharmacodynamic, PD) importanti fl-effikaċja hu diviż skont l-espożizzjoni b'konċentrazzjoni impeditorja minima (minimum inhibitory concentration, MIC) (AUC/MIC). Ma setgħet tiġi stabbilita ebda korrelazzjoni ċara bejn MIC *in vitro* u r-rispons kliniku għall-ispeċijiet differenti (*Aspergillus* u *Mucorales*).

Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa biex jinibixxu l-ispeċijiet ta' *Aspergillus* u l-ġeneri/speċijiet tal-ordni *Mucorales in vitro* kienu varjabbli ħafna. Generalment, il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa biex jinibixxu *Mucorales* huma oghla minn dawk meħtieġa biex jinibixxu l-maġġoranza tal-ispeċijiet ta' *Aspergillus*.

L-effikaċja klinika ġiet murija għall-ispeċi t' *Aspergillus* li ġejjin: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, u *A. terreus* (ara aktar 'l isfel).

Mekkaniżmu ta' reżistenza

Suxxettibilità mnaqqsa għal sustanzi antifungali bi triazole ġiet assoċjata ma' mutazzjonijiet fil-ġeni fungali *cyp51A* u *cyp51B* kodifikanti għall-proteina fil-mira lanosterol 14-alpha demethylase involuta fil-bijosintesi ta' ergosterol. Ġew irrapportati razez fungali b'suxxettibilità mnaqqsa għal isavuconazole *in vitro*, u reżistenza inkroċjata b'voriconazole u sustanzi antifungali oħrajn bi triazole ma tistax tiġi eskluża.

Tabella 4 Punti saljenti għal EUCAST

Speċijiet ta' <i>Aspergillus</i>	Punt saljenti tal-Konċentrazzjoni Impeditorja Minima (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suxxettibbli)	>R (Reżistenti)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Bħalissa m'hemmx biżżejjed dejta biex jiġu stabbiliti l-valuri kritiċi għal speċijiet ohrajn ta' *Aspergillus*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament għal aspergillozi invażiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' isavuconazole għat-trattament ta' pazjenti adulti b'aspergillozi invażiva ġew evalwati fi studju kliniku, double-blind u b'kontrolli-attivi fuq 516-il pazjent b'mard fungali invażiv ikkaġunat minn speċi ta' *Aspergillus* jew moffa filamentiża oħra. Fil-popolazzjoni maħsuba għal trattament (intent-to-treat, ITT) 258 pazjent irċewew isavuconazole u 258 pazjent irċewew voriconazole. Isavuconazole ġie mogħti ġol-vina (ekwivalenti għal 200 mg isavuconazole) kull 8 sigħat għall-ewwel 48 siegħa, segwit minn trattament ġol-vina jew orali (ekwivalenti għal 200 mg isavuconazole) darba kuljum. Iż-żmien massimu ta' trattament imfisser bil-protokoll kien ta' 84 jum. Iż-żmien medjan ta' trattament kien ta' 45 jum.

Ir-rispons globali fi tmiem it-trattament (end of treatment, EOT) fil-popolazzjoni myITT (pazjenti b'aspergillozi invażiva provata u probabbli bażata fuq testijiet ċitoloġiċi, istoloġiċi, kultura jew galactomannan) kien assessjat minn Kumitat ta' Reviżjoni tad-Dejta indipendenti u mogħmi. Il-popolazzjoni myITT kienet tikkonsisti minn 123 pazjent li rċewew isavuconazole u 108 pazjent li rċewew voriconazole. Ir-rispons globali f'din il-popolazzjoni kien n = 43 (35%) għal isavuconazole u n = 42 (38,9%) għal voriconazole. Id-differenza fit-trattament aġġustat (voraconazole-isavuconazole) kien ta' 4.0% (intervall ta' fiduċja ta' 95%: -7.9; 15,9).

Il-mortalità dovuta minn kwalunkwe kawża f'Jum 42 f'din il-popolazzjoni kienet ta' 18.7% għal isavuconazole u 22.2% għal voriconazole. Id-differenza fit-trattament aġġustat (isavuconazole-voraconazole) kien ta' -2.7 (intervall ta' fiduċja ta' 95%: -12.9; 7,5).

Trattament ta' mukormikosi

Fi studju bit-tikketta mikxufa mhux ikkontrollat, 37 pazjent adult b'mukormikosi pprovata jew probabbli rċewew isavuconazole fl-istess programm tad-doża bħal dak użat biex jikkura aspergillozi invażiva. Iż-żmien ta' trattament medjan kien ta' 84 jum għall-popolazzjoni globali ta' pazjenti b'mukormikosi, u 102 jiem għall-21 pazjent li ma ġewx ikkurati qabel għal mukormikosi. Għal pazjenti b'mukormikosi probabbli jew provata kif imfisser mill-Kumitat ta' Reviżjoni tad-Dejta indipendenti (Data Review Committee, DRC), il-mortalità minhabba kwalunkwe kawża f'Jum 84 kien ta' 43.2% (16/37) għall-popolazzjoni globali ta' pazjenti, 42.9% (9/21) għal pazjenti b'mukormikosi li rċewew isavuconazole bħala trattament prinċipali, u 43.8% (7/16) għal pazjenti b'mukormikosi li rċewew isavuconazole u li kienu refrattorji għal, jew intolleranti għal, terapija antifungali li nġhatat qabel, (prinċipalment trattamenti b-ażati fuq amphotericin). Ir-rata ta' suċċess globali assessjat mid-DRC f'EOT ta' 11/35 (31.4%) b'5 pazjenti kkunsidrati kkurati totalment u 6 pazjenti kkurati parzjalment. Ġie osservat rispons stabbli f'10/35 pazjent addizzjonali (28,6%). F'9 pazjenti b'mukormikosi dovuti għal *Rhizopus* spp., 4 pazjenti wrew rispons favorevoli għal isavuconazole. F'5 pazjenti b'mukormikosi minhabba *Rhizomucor* spp., ma ġie osservat l-ebda rispons favorevoli. L-esperjenza klinika bi speċi ohrajn hija ristretta ħafna (*Lichtheimia* spp. n=2. *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà klinika ta' isavuconazole giet evalwata f'77 pazjent pedjatriku li rċevew mill-inqas doża waħda ta' isavuconazole ġol-vini jew b'mod orali, inklużi 31 pazjent pedjatriku li rċevew isavuconazole fi studju kliniku għat-trattament ta' aspergilloso invażiva jew mukormikosi. Isavuconazole kien sigur u għie ttollerat sew fit-trattament ta' aspergilloso invażiva u mukormikosi fit-tul ta' żmien maħsub tat-trattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Isavuconazonium sulfate huwa prodrug li jinħall fl-ilma li jista' jingħata bħala infużjoni ġol-vina jew mill-ħalq bħala kapsuli ibsin. Wara l-ġhoti, isavuconazonium sulfate jiġi idrolizzat malajr minn esterases fil-plażma għall-porzjon attiv isavuconazole; il-konċentrazzjoni fil-plażma tal-prodrug hija baxxa, u tista' tiġi intraċċata biss għal perijodu qasir wara dożaġġ ġol-vina.

Assorbiment

Wara l-ġhoti orali ta' CRESEMBA f'individwi adulti f'saħħithom, il-porzjon attiv ta' isavuconazole jiġi assorbit u jilhaq konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) madwar 2-3 sigħat wara doża waħda u multipla (ara Tabella 5).

Tabella 5 Parametri farmakokinetiċi fl-istat fiss ta' isavuconazole wara l-ġhoti orali ta' CRESEMBA f'adulti f'saħħithom

Parametru Statistiku	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/L)		
Medja	7.5	20.0
SD	1.9	3.6
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
Medjan	3.0	4.0
Firxa	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•mg/L)		
Medja	121.4	352.8
SD	35.8	72.0
CV %	29.5	20.4

Kif muri f'Tabella 6 isfel, il-bijodisponibilità assoluta ta' isavuconazole wara l-ġhoti orali ta' doża waħda ta' CRESEMBA hi 98%. Abbażi ta' dawn id-dożi, l-ġhoti ta' dożaġġi ġol-vina u orali jistgħu jintużaw minflok xulxin.

Tabella 6 Tqabbil farmakokinetiku għal dożi orali u ġol-vina (Medja) fl-adulti

	Isavuconazole 400 mg orali	Isavuconazole 400 mg i.v.
AUC (h•mg/L)	189.5	194.0
CV %	36.5	37.2
Half-life (h)	110	115

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

L-ġhoti orali ta' CRESEMBA ekwivalenti għal 400 mg isavuconazole b'ikla b'ħafna grass naqqas isavuconazole C_{max} b'9% u żied l-AUC b'9%. CRESEMBA jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Distribuzzjoni

Isavuconazole jiġi distribwit b'mod estensiv b'volum bi stadju fiss medju ta' distribuzzjoni (V_{ss}) ta' madwar 450 L. Isavuconazole jintrabat b'mod qawwi (> 99%) ma' proteini umani fil-plażma, prinċipalment ma' albumina.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* / *in vivo* jindikaw li CYP3A4, CYP3A5, u sussegwentement uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) huma involuti fil-metaboliżmu ta' isavuconazole.

Wara doġi uniċi ta' [cyano- 14 C] isavuconazole u [pyridinylmethyl- 14 C] isavuconazonium sulfate fil-bniedem, minbarra l-porzjon attiv (isavuconazole) u l-prodott inattiv mill-ksur, ġew identifikati għadd ta' metaboliti minuri. Għajr għall-porzjon attiv isavuconazole, l-ebda metabolit individwali ma ġie osservat b' $AUC > 10\%$ tal-materjal totali radjutikkettat.

Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti orali ta' isavuconazonium sulfate radjutikkettat lil individwi f'saħħithom, medja ta' 46.1% tad-doża radjutikkettata kienet irkuprata fl-ippurgar, u 45.5% kienet irkuprata fl-awrina.

L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' isavuconazole kienet inqas minn 1% tad-doża mogħtija.

Il-prodott inattiv li joħroġ mill-ksur jiġi eliminat prinċipalment b'metaboliżmu u eliminazzjoni sussegwenti mill-kliewi tal-metaboliti.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Studji minn individwi f'saħħithom urew li l-farmakokinetiċi ta' isavuconazole huma proporzjonali sa 600 mg kuljum.

Il-farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

Il-programmi tad-dożaġġ pedjatriċi ġew ikkonfermati bl-użu ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (popPK, *population pharmacokinetics*) żviluppat bl-użu ta' *data* minn tliet studji kliniċi ($N = 97$); dan kien jinkludi żewġ studji kliniċi ($N = 73$) li saru f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sena sa < 18-il sena, li 31 minnhom irċewew isavuconazole għat-trattament ta' aspergilloosi invażiva jew mukormikosi.

L-esponimenti previsti għal isavuconazole għal pazjenti pedjatriċi fi stat fiss abbażi tal-gruppi ta' età differenti, il-piż, kif jittiehed il-prodott u d-doża huma murija fit-Tabella 7.

Tabella 7 Il-valuri tal-AUC ($h \cdot mg/L$) ta' isavuconazole fi stat fiss skont il-grupp ta' età, il-piż, kif jittiehed il-prodott, u d-doża

Grupp ta' età (snin)	Kif jittiehed il-prodott	Piż (kg)	Doża	AUC _{ss} ($h \cdot mg/L$)
1 – < 3	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Orali	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Orali	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Orali	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Orali	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Ġol-vini u orali	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)

Grupp ta' età (snin)	Kif jittiehed il-prodott	Piż (kg)	Doża	AUC _{ss} (h•mg/L)
≥ 18	Ġol-vini u orali	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

L-esponimenti previsti għal pazjenti pedjatriċi, irrispettivament minn kif jittiehed il-prodott u l-grupp ta' età, setgħu jitqabblu mal-esponimenti fi stat fiss (AUC_{ss}) minn studju kliniku li sar f'pazjenti adulti b'infezzjonijiet ikkawżati mill-ispeċi *Aspergillus* u fungi filamentużi oħra (AUC_{ss} medja = 101.2 h•mg/L b'devjazzjoni standard (SD, *standard deviation*) = 55.9, ara Tabella 7).

L-esponimenti previsti skont il-programm tad-dożaġġ pedjatriku kienu aktar baxxi mill-esponimenti tal-adulti li rċewew diversi doži supratherapewtiċi ta' kuljum ta' 600 mg isavuconazole (Tabella 5), fejn kien hemm okkorrenza ikbar ta' avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.9).

Indeboliment tal-kliwi

Ma ġewx osservati bidliet klinikament rilevanti fis-C_{max} totali u l-AUC ta' isavuconazole f'individwi adulti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliwi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi. Mill-403 pazjent li rċewew isavuconazole fl-istudji ta' Fazi 3, 79 (20%) tal-pazjenti kienu stmati li kellhom rata ta' filtrazzjoni glomerulari (glomerular filtration rate, GFR) inqas minn 60 mL/min/1.73m². Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, li jinkludu pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju. Isavuconazole ma jiġix dijallizzat faċilment (ara sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Wara li doża waħda ta' 100 mg isavuconazole ġiet amministrata lil 32 pazjent adult b'insuffiċjenza tal-fwied ħafifa (Child-Pugh Klassi A) u 32 pazjent b'insuffiċjenza tal-fwied moderata (Child Pugh Klassi B), (16-il pazjent minn ġol-vina u 16-il pazjent b'mod orali għal kull klassi ta' Child-Pugh), l-esponiment sistemiku għal medja tal-inqas kwadru (AUC) żdidiet b'64% fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi A, u 84% fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi B, meta mqabbla ma' 32 individwu magħżula skont l-eta u l-piż b'funzjoni fwied normali. Konċentrazzjonijiet medji fil-plażma (C_{max}) kienu 2% inqas fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi A u 30% inqas fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi B. L-evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' isavuconazole f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied ħafifa jew moderata wriet li l-popolazzjonijiet b'indeboliment ħafif u moderat kellhom valuri ta' tneħħija (clearance, CL) ta' 40% u 48% rispettivament aktar baxxa ta' isavuconazole mill-popolazzjoni b'saħħitha.

Mhu mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti adulti b'indeboliment ħafif sa moderat.

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-fwied.(Child-Pugh KLassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fil-firien u l-fniek, isavuconazole f'esponimenti sistemiċi taħt il-livell terapewtiku kienu assoċjati ma' żidiet relatati mad-doża fl-inċidenza ta' anomaliji skeletriċi (kustilji supernumerari rudimentari) fil-frieħ. Fil-firien, zieda relatata mad-doża fl-inċidenza ta' fużjoni ta' arka žigomatika ġiet innotata fil-frieħ (ara sezzjoni 4.6).

L-ġhoti ta' isavuconazonium sulfate fil-firien f'doża ta' 90 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole) waqt it-tqala sal-perjodu tal-ftim wera mortalità oghla waqt il-perjodu tal-hlas tal-frieħ. Esponiment *in utero*

tal-porzjon attiv isavuconazole ma kellux effett fuq il-fertilità jew l-iżvilupp normali tal-frieħ sopravissuti.

L-ghoti ġol-vina ta' isavuconazonium sulfate tikkettat b'¹⁴C lil firien jreddgħu rriżulta fl-irkupru tar-radjutikketta mill-ħalib.

Isavuconium m'affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa b'doži orali sa 90 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole).

Isavuconazole m'għandux potenzjal mutageniku jew genotossiku dixxeernibbli. Isavuconazole kien negattiv f'assagg batteriku ta' mutazzjoni inversa, kien klastogeniku b'mod dgħajjef f'koncentrazzjonijiet ċitotossiċi tal-assagg ta' aberazzjoni kromosomali ta' limfoma tal-ġurdien L5178Y th+/-, u ma wera l-ebda żieda bijoloġikament rilevanti jew statistikament sinjifikanti ta' mikronuklei f'test ta' mikronukleju tal-far *in vivo*.

Isavuconazole wera li għandu potenzjal karċinoġeniku fi studji dwar il-karċinoġenicità ta' sentejn fir-roditori. It-tumuri tal-fwied u tat-tirojde x'aktarx li huma kkawżati minn mekkanizmu li hu speċifiku għar-roditori li mhuwiex relevanti għall-bnedmin. Ġew osservati fibromi u fibrosarkomi tal-ġilda fil-firien irġiel. Il-mekkanizmu sottostanti għal dan l-effett mhuwiex magħruf. Ġew osservati adenomi u karċinomi endometrijali tal-utru fil-firien nisa, li x'aktarx seħhew minħabba disturb fl-ormoni. M'hemm l-ebda margini tas-sigurtà għal dawn l-effetti. Ir-relevanza tat-tumuri tal-ġilda u tal-utru għall-bnedmin ma tistax tiġi eskluża.

Isavuconazole impedixxa l-kanal tal-potassju hERG u l-kanal tal-kalċju ta' tip L b'IC₅₀ ta' 5.82 µM u 6.57 µM rispettivament (34 u 38 darba is-C_{max} tar-rabta mhux ma' proteina fid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (maximum recommended human dose, [MRHD], rispettivament). L-istudji ta' tossikoloġija b'doži ripetuti ta' 39 ġimgħain *in vivo* fix-xadini ma wrewx titwil tal-QTcF f'doži sa 40 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole).

Studji fuq il-frieħ tal-annimali

Isavuconazonium sulfate, meta ngħata lil firien frieħ, wera profil tossikoloġiku simili għal dak osservat f'annimali adulti. F'firien frieħ, effett tossiku relatat mat-trattament meqjus bħala speċifiku għall-annimali gerriema ġie osservat fil-fwied u t-tirojde. Dawn il-bidliet mhumix ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti. Abbażi tal-livell fejn ma ġie osservat ebda effett negattiv f'firien frieħ, il-margini tas-sigurtà għal isavuconazonium sulfate kienu madwar 0.2 darbiet sa 0.5 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża klinika ta' manteniment għal pazjenti pedjatriċi, simili għal daww osservati f'firien adulti.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA, *Environmental risk assessment*)

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali wriet li isavuconazole jista' jkun ta' riskju għall-ambjent akwatiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol (E421)

Sulfuric acid (għal aġġustament ta' pH)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn għajr dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni għew murija għal 24 siegħa f'temperaturi ta' 2 °C sa 8 °C, jew 6 sigħat f'temperatura tal-kamra.

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' hażna u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u ġeneralment m'għandhomx ikunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, għajr meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jkunu seħħew f'kundizzjonijiet kontrollati u validati asettikament. .

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2 °C sa 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' 10 mL, ta' hġieg Tip I b'tapp tal-lastku u għatu tal-aluminju b'sigill tal-plastik.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Rikostituzzjoni

Kunjett wiehed tat-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rikostitwit b'żieda ta' 5 mL ilma għall-injezzjonijiet mal-kunjett. Il-konċentrat rikostitwit fih 40 mg isavuconazole f'kull mL. Il-kunjett għandu jithallat biex jinhall it-trab kompletament. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur. Il-konċentrat rikostitwit għandu jkun ċar u hieles minn frak viżibbli. Għandu jiġi dilwit aktar qabel ma jingħata.

Dilwizzjoni

Pazjenti adulti u pedjatriċi b'piż tal-ġisem minn 37 kg:

Wara r-rikostituzzjoni, il-kontenut kollu tal-konċentrat rikostitwit għandu jitneħħa mill-kunjett u jiġi miżjud go borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' jew soluzzjoni għal injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5 %) soluzzjoni ta' dextrose. Is-soluzzjoni ta' infużjoni fiha madwar 0.8 mg isavuconazole kull mL.

Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem taħt 37 kg:

Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun fil-medda ta' 0.4 sa 0.8 mg isavuconazole f'kull mL. Konċentrazzjonijiet oġhla għandhom jiġu evitati peress li dawn jistgħu jikkawżaw irritazzjoni lokali fis-sit tal-infużjoni.

Sabiex tinkiseb il-konċentrazzjoni finali, il-volum xieraq tal-konċentrat rikostitwit abbażi tar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2) għandu jitneħħa mill-kunjett u jiġi miżjud ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha l-ammont xieraq ta' dilwent.

Il-volum xieraq tal-borża tal-infużjoni jiġi kkalkulat kif ġej:

[Doża meħtieġa (mg)/koncentrazzjoni finali (mg/mL)] – Volum tal-koncentrat (mL)

Il-koncentrat jista' jiġi dilwit jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew b'soluzzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.

Għoti

Wara li l-koncentrat rikostitwit jiġi dilwit aktar, is-soluzzjoni dilwita tista' turi frak abjad għal translucenti fin ta' isavuconazole li ma jipprecipitawx (imma li jitnehhew bil-filtrazzjoni ġol-pajp). Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat bil-mod, jew il-borża għandha tiġi mgerrba sabiex tiġi minimizzata l-formazzjoni ta' frak. Vibrazzjoni mhux meħtieġa jew taħlit vigoruż tas-soluzzjoni għandhom jiġu evitati. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi mogħtija permezz ta' sett tal-infużjoni b'filter ġol-pajp (daqs tat-toqba 0.2 µm sa 1.2 µm) magħmul minn polyether sulfone (PES). Il-pompi tal-infużjoni jistgħu jintużaw u jridu jitwagħħu qabel is-sett tal-infużjoni. Irrispettivament mid-daqs tal-kontenitur tas-soluzzjoni għall-infużjoni li jintuża, il-volum kollu tal-kontenitur għandu jingħata biex jiġi żgurat li tingħata d-doża sħiħa.

Isavuconazole m'għandux jiġi infuż fl-istess pajp jew kannula li jkun qed jintuża fl-istess waqt ma' prodotti oħra li jingħataw fil-vina.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni, ara sezzjoni 6.3.

Jekk possibbli l-għoti ta' isavuconazole ġol-vina għandu jitlestha fi żmien 6 sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni f'temperatura tal-kamra. Jekk dan mhux possibbli, l-infużjoni għandha tiġi refriġerata minnufih wara d-dilwizzjoni u l-infużjoni għandha titlesta fi żmien 24 siegħa. Aktar tagħrif dwar il-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Kull pajp eżistenti li jwassal għal ġol-vina għandu jiġi flaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL sodium chloride (0.9%) jew soluzzjoni ta' 50 mg/mL (5 %) ta' dextrose.

Il-prodott mediċinali hu għal użu ta' darba biss. Armi kunjetti użati parzjalment.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1036/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa ta' CRESEMBA 40 mg fiha 40 mg isavuconazole (bħala 74.5 mg isavucanazonium sulfate).

Kull kapsula iebsa ta' CRESEMBA 100 mg fiha 100 mg isavuconazole (bħala 186.3 mg isavucanazonium sulfate).

Għal-lista sħiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

CRESEMBA 40 mg kapsula iebsa: Kapsuli ta' lewn Oranġjo Żvediż (kannella fl-aħmar) immarkati b'"CR40" fuq l-għatu tal-kapsula b'linka sewda. Tul tal-kapsuli: 15.9-il mm.

CRESEMBA 100 mg kapsula iebsa: Korp tal-kapsula ta' lewn Oranġjo Żvediż (kannella fl-aħmar) immarkat b'"100" f'linka sewda u għatu abjad immarkat b'"C" b'linka sewda. Daqs tal-kapsula: 24.2 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

CRESEMBA kapsuli ibsin huma indikati f'adulti u f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin għat-trattament ta'

- aspergillozi invażiva
- mukormikosi f'pazjenti li għalihom amphotericin B mhuwiex adattat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Għandha tiġi kkunsidrata l-gwida uffċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antifungali.

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin huma maħsuba biex jintużaw għal pazjenti pedjatriċi.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Tista' tingħata terapija mmirata bikrija (terapija preventiva jew terapija bbażata fuq dijanjosi) sakemm tiġi kkonfermata l-marda b'testijiet dijanjostiċi speċifiċi. Madankollu, ladarba dawn ir-riżultati jsiru disponibbli, it-terapija antifungali għandha tiġi aġġustata kif xieraq.

Trattament

Informazzjoni dettaljata dwar ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ hija pprovduta fit-tabelli li ġejjin:

Tabella 1 Dożaġġ rakkomandat għal CRESEMB f'pazjenti adulti

Doża għolja tal-bidu (tliet darbiet kuljum) ¹		Doża ta' manteniment (darba kuljum) ²
kull 8 sigħat waqt Jiem 1 u 2	doża totali ta' kuljum waqt Jiem 1 u 2	
Żewġ kapsuli ta' 100 mg	Sitt kapsuli ta' 100 mg	Żewġ kapsuli ta' 100 mg
¹ Sitt għotjiet b'kollox.		
² Tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża għolja tal-bidu.		

Tabella 2 Dożaġġ rakkomandat għal CRESEMBA f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena

Piż tal-ġisem (kg)	Doża għolja tal-bidu (tliet darbiet kuljum) ¹	Doża ta' manteniment (darba kuljum)	
	kull 8 sigħat waqt Jiem 1 u 2	doża totali ta' kuljum waqt Jiem 1 u 2	
16 kg sa < 18 kg	Żewġ kapsuli ta' 40 mg	Sitt kapsuli ta' 40 mg	Żewġ kapsuli ta' 40 mg
18 kg sa < 25 kg	Tliet kapsuli ta' 40 mg	Disa' kapsuli ta' 40 mg	Tliet kapsuli ta' 40 mg
25 kg sa < 32 kg	Erba' kapsuli ta' 40 mg	Tnax-il kapsula ta' 40 mg	Erba' kapsuli ta' 40 mg
32 kg sa < 37 kg	Kapsula waħda ta' 100 mg u żewġ kapsuli ta' 40 mg	Tliet kapsuli ta' 100 mg u sitt kapsuli ta' 40 mg	Kapsula waħda ta' 100 mg u żewġ kapsuli ta' 40 mg
≥ 37 kg	Ħames kapsuli ta' 40 mg jew żewġ kapsuli ta' 100 mg	Ħmistax-il kapsula ta' 40 mg jew sitt kapsuli ta' 100 mg	Ħames kapsuli ta' 40 mg jew żewġ kapsuli ta' 100 mg
¹ Sitt għotjiet b'kollox.			
² Tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża għolja tal-bidu.			

Il-massimu ta' kwalunkwe doża individwali għolja tal-bidu jew ta' manteniment ta' kuljum li għandha tingħata lil kwalunkwe pazjent huwa ta' 200 mg isavuconazole.

Il-kapsuli kollha għal kull doża jridu jittieħdu fl-istess hin.

It-tul tat-terapija għandu jkun stabbilit skont ir-rispons kliniku (ara sezzjoni 5.1).

Għal trattament fuq perijodu ta' żmien twil ta' aktar minn 6 xhur, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti anzjani; madanakollu, l-esperjenza klinika f'pazjenti anzjani hija ristretta.

Indeboliment tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliewi, li jinkludu pazjenti b'mard tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2).

Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi, peress li m'hemm l-ebda *data* rilevanti disponibbli.

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament mhu meħtieġ f'pazjenti adulti b'indeboliment hafif jew moderat (Child-Pugh A u B) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh K Lassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied, peress li m'hemm l-ebda *data* rilevanti disponibbli.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi minn età ta' sena sa inqas minn 6 snin, jew b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 16-il kg, jew li ma jistgħux jibilgħu CRESEMBA kapsuli ibsin jistgħu jirċievu CRESEMBA bħala infużjoni ġol-vini.

L-użu ta' CRESEMBA 100 mg kapsuli ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.4). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CRESEMBA f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn sena għadhom ma ġewx determinati.

Tibdil għal infużjoni ġol-vina

CRESEMBA jiġi wkoll bħala trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni li fih 200 mg isavuconazole.

Abbażi tal-bijodisponibilità orali għolja (98%, ara sezzjoni 5.2), il-qlib bejn l-għoti ġol-vini u l-għoti orali ikun xieraq meta klinikament indikat.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ta' CRESEMBA jistgħu jittieħdu mal-ikel jew mingħajru.

Il-kapsuli ta' CRESEMBA għandhom jinbelgħu shaħ. M'għadekx tomgħod, tithan, tholl jew tiftaħ il-kapsuli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għoti fl-istess waqt ma' ketoconazole (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess waqt ma' doża qawwija ta' -ritonavir (>200 mg kull 12-il siegħa) (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti fl-istess waqt b'indutturi qawwija ta' CYP3A4/5 bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturati li jaġixxu fit-tul (eż. phenobarbital), phenytoin u St. John's wort jew b'indutturi moderati ta' CYP3A4/5 bħal efavirenz, nafcillin u etravirine (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'sindromu familjali ta' QT qasir (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sensittività eċċessiva

Sensittività eċċessiva għal isavuconazole tista' tirriżulta f'reazzjonijiet avversi li jinkludu: reazzjoni anafilattika, pressjoni baxxa, falliment respiratorju, dispnea, eruzzjoni tal-medicina, ħakk u raxx (ara sezzjoni 4.8). F'każ ta' reazzjoni anafilattika, isavuconazole għandu jitwaqqaf immedjatament u għandu jinbeda trattament mediku xieraq.

Isavuconazole għandu jiġi preskritt b'kawtela lil pazjenti b'sensittività eċċessiva għal sustanzi antifungali oħrajn tal-klassi azole.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda, bħas-Sindrome ta' Stevens-Johnson, ġew irrapportati waqt it-trattament b'sustanzi antifungali li fihom azole. Jekk il-pazjent jiżviluppa reazzjoni avversa severa tal-ġilda, CRESEMBA għandu jitwaqqaf.

Kardjovaskulari

Tqassir ta' QT

Isavuconazole huwa kontraindikata f'pazjenti b'sindromu familjali ta' QT qasir (ara sezzjoni 4.3). Fi studju ta' QT f'individwi umani f'saħħithom, isavuconazole qassar l-interval ta' QTc b' mod relatat mal-koncentrazzjoni. Għal programm ta' kura b'doża ta' 200 mg, id-differenza fl-inqas medja kwadra (least squares mean, LSM), mill-plaċebo kienet ta' 13.1 ms wara sagħtejn li ttiehdet id-doża [90% CI: 17.1, 9.1 ms]. Irriżultat żieda fid-doża għal 600 mg f'differenza ta' LSM mill-plaċebo ta' 24.6 ms sagħtejn wara li ttiehdet id-doża [90% CI: 28.7, 20.4 ms].

Hija meħtieġa l-kawtela meta isavuconazole jiġi ordnat lil pazjenti li jiehdu prodotti mediċinali oħra magħrufin li jnaqqsu l-intervall ta' QT, bħal rufinamide.

Transaminases tal-fwied elevati jew epatite

Livelli oġġla ta' transaminases tal-fwied ġew irrapportati fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Iż-żieda ta' transaminases tal-fwied raramente kienet teħtieġ il-waqfien ta' isavuconazole. Il-monitoraġġ ta' enzimi epatiċi għandu jiġi kkunsidrat, hekk kif indikat klinikament. Ġiet irrapportata epatite b'sustanzi antifungali li jkun fihom azole inkluż isavuconazole.

Indeboliment sever tal-fwied

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh K Lassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità tal-mediċina potenzjali (ara sezzjonijiet 4.2, 4.8 u 5.2).

Pazjenti pedjatriċi

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi jew tal-fwied.

Pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena u b'piż tal-ġisem ta' mill-inqas 32 kg jistgħu jirċievu CRESEMBA 100 mg kapsuli. Madankollu, l-użu ta' CRESEMBA 100 mg kapsuli ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi.

L-użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħra

Impedituri ta' CYP3A4/5

Ketoconazole huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Għall-impeditur qawwi ta' CYP3A4 lopinavir/ritonavir, żieda ta' darbtejn fl-esponiment għal isavuconazole kienet ossevata. Għal impedituri qawwijin oħrajn ta' CYP3A4/5, huwa mistenni effett inqas notevoli. L-ebda agġustament fid-doża ta' isavuconazole mhu meħtieġ meta jingħata fl-istess waqt ma' impedituri qawwi ta' CYP3A4/5, madankollu hija rakkomandata l-kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għal mediċina jistgħu jiżdiedu (ara sezzjoni 4.5).

Indutturi ta' CYP3A4/5

L-għoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 bħal aprepitant, prednisone u pioglitazone, jista' jirriżulta fi tnaqqis ħafif għal moderat fil-livelli ta' isavuconazole fil-plażma; l-għoti fl-istess

waqt b'indutturi hfief ta' CYP3A4/5 għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu kkkunsidrat li jrisq ir-riskju (ara sezzjoni 4.5).

Sottostrati ta' CYP3A4/5 li jinkludu immunosoppressanti

Isavuconazole għandu jiġi kkkunsidrat bħala impeditur moderat ta' CYP3A4/5 u l-esponiment sistemiku għal prodotti mediċinali metabolizzati minn CYP3A4 jista' jiżdied meta jingħata ma' isavuconazole. L-użu fl-istess waqt ta' isavuconazole ma' sottostrati ta' CYP3A4 bħall-immunosoppressanti tacrolimus, sirolimus jew ciclosporin jista' jżid l-esponiment sistemiku ta' dawn il-prodotti mediċinali. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ xieraq tal-mediċina terapewtika u ta' aġġustament tad-doża waqt l-għoti fl-istess waqt (ara sezzjoni 4.5).

Sottostrati ta' CYP2B6

Isavuconazole huwa induttur ta' CYP2B6. L-esponiment sistemiku ta' prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP2B6 jista' jitnaqqas meta jingħata flimkien ma' isavuconazole. Għalhekk, hija rrakkomandata l-kawtela meta sottostrati ta' CYP2B6, speċjalment prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal cyclophosphamide, jingħataw flimkien ma' isavuconazole. L-użu tas-sottostrat CYP2B6 efavirenz ma' isavuconazole hu kontraindikata peress li efavirenz huwa induttur moderat ta' CYP3A4/5 (ara sezzjoni 4.3).

Sottostrati ta' P-gp

Isavuconazole jista' jżid l-esponiment ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P-gp. Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' P-gp, speċjalment prodotti mediċinali b'indiċi terapewtiku dejjaq, bħal digoxin, colchicine u dabigatran etexilate, meta jingħataw fl-istess waqt ma' isavuconazole (ara sezzjoni 4.5).

Limitazzjonijiet tad-dejta klinika

It-tagħrif kliniku dwar isavuconazole fit-trattament ta' mukormikosi huwa limitat għal studju kliniku prospettiv wieħed mingħajr kontrolli fuq 37 pazjent b'mukormikosi kkonfermata jew probabbli li rċew isavuconazole għal trattament primarju, jew minhabba li trattamenti antifungali oħrajn (prinċipalment amphotericin B) ma kinux adattati.

Għal speċijiet *Mucorales*, id-dejta dwar l-effikaċja klinika hija limitata hafna, hafna drabi għal pazjent wieħed jew tnejn (ara sezzjoni 5.1). Id-dejta dwar is-suxxettibbiltà kienet disponibbli biss f'sottosett żgħir ta' każijiet. Din id-dejta tindika li l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa għall-inibizzjoni *in vitro* huma varjabbli hafna bejn il-ġeneru/speċi f'hdan l-ordni ta' *Mucorales*, u ġeneralment oġġla mill-konċentrazzjonijiet meħtieġa biex jinibxxu l-ispeċi ta' *Aspergillus*. Għandu jiġi nnotat li ma kien hemm ebda studju dwar is-sejba tad-doża f'mukormikosi, u l-pazjenti ngħataw l-istess doża ta' isavuconazole li ntużat għall-kura ta' aspergillosi invażiva.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali potenzjali li jistgħu jaffettwaw il-farmakokinetiċi ta' isavuconazole

Isavuconazole huwa sottostrat ta' CYP3A4 u CYP3A5 (ara sezzjoni 5.2). -L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma impedituri ta' CYP3A4 u/jew CYP3A5 jista' jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma. L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali li huma indutturi ta' CYP3A4 u/jew CYP3A5 jista' jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma.

Prodotti mediċinali li jimpedixxu CYP3A4/5

L-għoti fl-istess waqt ta' isavuconazole mal-impeditur qawwi ta' CYP3A4/5 ketoconazole hu kontraindikata peress li dan il-prodott mediċinali jista' jgħolli b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Għall-impeditur qawwi ta' CYP3A4 lopinavir/ritonavir, zieda ta' darbtejn fl-esponiment għal isavuconazole kienet ossevata. Għal impedituri qawwjin oħrajn ta' CYP3A4, bħal clarithromycin,

indinavir u saquinavir, effett anqas evidenti jista' jkun mistenni, abbażi tal-qawwa relattiva tagħhom. L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhu mehtieg meta jingħata fl-istess waqt ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4/5, madanakollu hija rakkomandata l-kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għal mediċina jistgħu jiżdiedu (ara sezzjoni 4.4).

Ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieg għal impedituri moderati sa ħfief ta' CYP3A4/5.

Prodotti mediċinali li jinduċu CYP3A4/5

L-ghoti flimkien ta' isavuconazole ma' indutturi qawwija ta' CYP 3A4/5 bħal rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturati li jaġixxu fit-tul (eż. phenobarbital), phenytoin u St. John's wort jew b'indutturi moderati ta' CYP3A4/5 bħal efavirenz, nafcilin u etravirine hu kontraindikata peress li dawn il-prodotti mediċinali jistgħu jnaqqsu b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 bħal aprepitant, prednisone u pioglitazone, jista' jirriżulta fi tnaqqis ħafif għal moderat fil-livelli ta' isavuconazole fil-plażma u l-ghoti fl-istess waqt ma' indutturi ħfief ta' CYP3A4/5 għandu jiġi evitat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu kkunsidrat li jisboq ir-riskju (ara sezzjoni 4.4).

L-ghoti ma' doża għolja ta' ritonavir (200 mg jew aktar darbtejn kuljum) hu kontraindikata, peress li f'dożi għoljin ritonavir jista' jinduċi CYP3A4/5 u jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' isavuconazole fil-plażma (ara sezzjoni 4.3).

Il-potenzjal ta' isavuconazole sabiex jaffettwa mediċini oħrajn

Prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP3A4/5

Isavuconazole huwa impeditur moderat ta' CYP3A4/5; l-ghoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' CYP3A4/5 jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet oġġla ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.

Prodotti mediċinali metabolizzati b'CYP2B6

Isavuconazole huwa induttur ħafif ta' CYP2B6; l-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet tas-sottostrati ta' CYP2B6.

Prodotti mediċinali trasportati b'P-gp fl-imsaren

Isavuconazole huwa impeditur ħafif ta' P-glycoprotein (P-gp); l-ghoti flimkien ma' isavuconazole jista' jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' sottostrati ta' P-gp fil-plażma.

Prodotti mediċinali trasportati b'BRCP

Isavuconazole huwa impeditur *in vitro* ta' BRCP, u għalhekk, il-koncentrazzjonijiet ta' sottostrati ta' BRCP fil-plażma jistgħu jiżdiedu. Hija rakkomandata l-kawtela meta isavuconazole jingħata fl-istess waqt ta' BRCP.

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliewi permezz ta' proteini trasportaturi

Isavuconazole huwa impeditur ħafif tat-trasportatur 2 ta' katjoni organiċi (organic cation transporter 2, OCT2). L-ghoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' OCT2 jista' jirriżulta f'koncentrazzjonijiet oġġla ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.

Sottostrati ta' uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UGT)

Isavuconazole huwa impeditur hafif ta' UGT. L-ghoti ta' isavuconazole flimkien ma' prodotti mediċinali li huma sottostrati ta' UGT jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet ftit oghla ta' dawn il-prodotti mediċinali fil-plażma.

Tabella ta' interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn isavuconazole u prodotti mediċinali mogħtija fl-istess waqt huma elenkati f'tabella 3 (żieda hi indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”), mqieghda skont il-klassi terapewtika. Għajr meta jiġi ddikjarat mod ieħor, l-istudji dettaljati fit-Tabella 3 saru bid-doża rakkomandata ta' isavuconazole.

Tabella 3 Interazzjonijiet

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
<i>Antikonvulżanti</i>		
Carbamazepine, phenobarbital u phenytoin (indutturi qawwija ta' CYP3A4/5)	Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu (induzzjoni ta' CYP3A b' carbamazepine, phenytoin u barbiturati b' azzjoni fit-tul bħal phenobarbital).	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u carbamazepine, phenytoin u barbiturati li jaġixxu fuq perijodu ta' żmien twil, bħal phenobarbital hu kontraindikati.
<i>Antibatterici</i>		
Rifampicin (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u rifampicin hu kontraindikati.
Rifabutin (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b' mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u rifabutin hu kontraindikati.
Nafcillin (induttur moderat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b' mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u nafcillin hu kontraindikati.
Clarithromycin (impeditur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżiedu.
<i>Antifungali</i>		
Ketoconazole (impeditur qawwi ta' CYP3A4/5)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↓ 422% C _{max} : ↑ 9% (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u ketoconazole hu kontraindikati.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) fAUC, C _{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
Mediċini ta' hxejjex		
St John's wort (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4).	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u St John's Wort hu kontraindikat.
Immunosoppressanti		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitoraġġ tal-livelli ta' plazma u aġġustamenti xierqa fid-doża jekk meħtieġ.
Mycophenolate mofetil (MMF) (sottostrat ta' UGT)	Mycophenolic acid (MPA, metabolit attiv): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (impediment ta' UGT)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. MMF: monitiraġġ għal tossicitajiet marbuta ma' MPA rakkomandat.
Prednisone (sottostrati ta' CYP3A4)	Prednisolone (active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskju.
Opjojdi		
Opjati li jaġixxu għal żmien qasir (alfentanyl, fentanyl) (sottostrat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' opjati li jaġixxu fuq żmien qasir jistgħu jiżiedu. (impediment ta' CYP3A4/5).	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Opjati li jaġixxu għal żmien qasir (alfentanyl, fentanyl): monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossicità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
Methadone (Sottostrat ta' CYP3A4/5, 2B6 u 2C9)	S-methadone (isomeru ta' opiate mhux attiv) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Methadone: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) $fAUC$, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-għoti flimkien
	Tnaqqis ta' 40% fil-half-life terminali R-methadone (isomeru ta' opiate attiv). AUC_{inf} : ↓ 10% C_{max} : ↑ 4% (Induzzjoni ta' CYP2B6)	
Kontra l-kanċer		
Alkaloidi vinca (vincristine, vinblastine) (Sottostrati ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet alkaloidi vinca jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Alkaloidi vinca: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
Cyclophosphamide (sottostrat ta' CYP2B6, CYP3A4)	Ma ġewx studjati. Il-metaboliti attivi ta' cyclophosphamide jistgħu jiżdiedu jew jonqsu. (Induzzjoni ta' CYP2B6, impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Cyclophosphamide: monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja jew żieda fit-tossiċità, u aġġustament fid-doża jekk meħtieġ.
Methotrexate (sottostrat ta' BCRP, OAT1, OAT3)	Methotrexate: AUC_{inf} : ↓ 3% C_{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolite: AUC_{inf} : ↑ 29% C_{max} : ↑ 15% (Mekkaniżmu mhux magħruf)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Methotrexate: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Sustanzi oħra ta' kontra l-kanċer (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (Sottostrati ta' BCRP)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' BCRP)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone jew topotecan: monitoraġġ mill-qrib għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
Antiemetiċi		
Aprepitant (induttur ħafif ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinjifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-għoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskju.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
<i>Antidijabetiċi</i>		
Metformin (sottostrat ta' OCT1, OCT2 u MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (impediment ta' OCT2)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Metformin: tnaqqis fid-doża jista' jkun meħtieġ.
Repaglinide (sottostrat ta' CYP2C8 u OATP1B1)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Repaglinide: ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ.
Pioglitazone (induttur ħafif ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju potenzjali jitqies li jisboq ir-riskju.
<i>Antokoagulant</i>		
Dabigatran etexilate (Sottostrat ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' dabigatran etexilate jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp).	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Dabigatran etexilate għandu indiċi terapewtiku dejjaq u għandu jiġi mmonitorjat, u d-doża għandha titnaqqas jekk meħtieġ.
Warfarin (Sottostrat ta' CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Warfarin: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Sustanzi antiretrovirali</i>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (Impedituri qawwija u sottostrati ta' CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mekkaniżmu mhux magħruf) Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżdiedu. Lopinavir/ritonavir: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg kull 12-il siegħa, iżda monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja antivirali.
Ritonavir (f'doži ta' >200 mg kull 12-il siegħa) (induttur qawwi ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Ritonavir f'doži għoljin jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u doži għoljin ta' ritonavir (>200 mg kull 12-il siegħa) hu kontraindikati.

Prodott mediċinali moghti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) $fAUC$, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
Efavirenz (induttur moderat ta' CYP3A4/5 u sottostrat ta' CYP2B6)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz jistgħu jonqsu. (Induzzjoni ta' CYP2B6) Il-konċentrazzjonijiet tal-mediċina isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u efavirenz hu kontraindikat.
Etravirine (induttur moderat ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jonqsu b'mod sinifikanti. (Induzzjoni ta' CYP3A4/5)	L-ghoti fl-istess waqt ta' isavuconazole u etravirine hu kontraindikat.
Indinavir (Impeditur qawwi u sottostrat ta' CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC_{inf} : ↓ 36% C_{max} : ↓ 52% (Mekkaniżmu mhux magħruf) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżdiedu. Indinavir: monitoraġġ attent għal kull każ ta' nuqqas ta' effikaċja antivirali, u žieda fid-doża jekk meħtieġ.
Saquinavir (impeditur qawwi ta' CYP3A4)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' Saquinavir jistgħu jonqsu (kif osservat b'lopinavir/ritonavir) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5).	L-ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole mhuwa meħtieġ; hija rakkomandata kawtela peress li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jistgħu jiżdiedu. Saquinavir: impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u / jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ
Impedituri ta' protease oħrajn (eż. fosamprenavir) (impedituri qawwi jew moderati u sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet tal-impedituri ta' protease jistgħu jonqsu (kif osservat b'lopinavir/ritonavir) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4) Il-konċentrazzjonijiet ta' isavuconazole jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u / jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ.

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-għoti flimkien
NNRTI oħra (eż, nevirapine) (Indutturi u sottostrati ta' CYP3A4/5 u 2B6)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' NNRTIs jistgħu jonqsu (induzzjoni ta' CYP2B6 b'isavuconazole) jew jiżdiedu. (impediment ta' CYP3A4/5)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. NNRTIs: impedituri ta' protease: monitoraġġ attent għal kull każ ta' tossiċità tal-mediċina u/jew nuqqas ta' effikaċja anti-virali u aġġustament tad-doża jekk meħtieġ.
<i>Antaċidi</i>		
Esomeprazole (Sottostrat ta' CYP2C19 u pH tal-istonku ↑)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Esomeprazole: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
Omeprazole (Sottostrat ta' CYP2C19 u pH tal-istonku ↑)	Omeprazole: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Omeprazole: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Sustanzi li jbaxxu l-lipidi</i>		
Atorvastatin u statins oħra (sottostrati ta' CYP3A4 eż., simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (Sottostrati ta' CYP3A4/5 u/jew BCRP)	Atorvastatin : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Statins oħrajn ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' statins jistgħu jiżdiedu. (impedimenti ta' CYP3A4/5 jew BCRP)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Abbażi ta' riżultati b'atorvastatin, ebda aġġustament fid-doża ta' statin mhu meħtieġ. Monitoraġġ hu rakkomandat għal reazzjonijiet avversi tipiċi ta' statins.
<i>Antiarritmiċi</i>		
Digoxin (Sottostrat ta' P-gp)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Digoxin: il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati għal titrazzjoni tad-doża ta' digoxin.
<i>Kontraċettivi orali</i>		
Ethinyl oestradiol u norethindrone (sottostrati ta' CYP3A4/5)	Ethinyl oestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Ethinyl oestradiol u norethindrone: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Antitussivi</i>		
Dextromethorphan (sottostrat ta' CYP2D6)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrophan (metabolit attiv): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Dextromethorphan: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.

Prodott mediċinali mogħti skont il-parti terapewtika	Effetti fuq konċentrazzjonijiet tal-mediċina / Bidla Ġeometrika Medja(%) f'AUC, C_{max} (Mod ta' azzjoni)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti flimkien
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam (sottostrat ta' CYP3A4/5)	Midazolam orali: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (impediment ta' CYP3A4)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Midazolam: monitoraġġ attent ta' sinjali u sintomi kliniċi rakkomandat, u tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
<i>Sustanza antigotta</i>		
Colchicine (Sottostrat ta' P-gp)	Ma ġewx studjati. Il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine jistgħu jiżdiedu. (impediment ta' P-gp)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Colchicine għandu indiċi terapewtiku dejjaq u għandu jiġi monitorat, tnaqqis fid-doża jekk meħtieġ.
<i>Prodotti naturali</i>		
Kaffeina (Sottostrat ta' CYP1A2)	Kaffeina: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Kaffeina: mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża.
<i>Għajnuniet għal waqfien mit-tipjip</i>		
Bupropion (sottostrat ta' CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża ta' isavuconazole. Bupropion: żieda fid-doża jekk meħtieġ.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor (impeditur ta' reverse transcriptase mhux nukleoside); P-gp, P-glycoprotein.

a) tnaqqis % tal-valuri tal-livelli medji l-aktar baxxi

b) Indinavir ġie studjat biss wara doża wahda ta' 400 mg isavuconazole.

AUC_{inf} = żona taħt il-profil ta' konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin estrapolati għal infinità; AUC_{tau} = żona taħt il-profil ta' konċentrazzjoni fil-plażma mal-hin matul l-intervall ta' 24 siegħa fi stat fiss; C_{max} = l-aktar konċentrazzjoni għolja fil-plażma; C_{min,ss} = livelli l-aktar baxxi fi stat fiss.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' CRESEMBA f'nisa tqal.

Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għal bniedem mhux magħruf.

CRESEMBA m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief f'pazjenti b'infezzjonijiet fungali severi jew li jistgħu jkunu ta' theddida għall-hajja, li fuqhom jista' jintuża isavuconazole jekk il-benefiċċji previsti jisbqu r-riskji possibbli għall-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-użu ta' CRESEMBA mhux rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Dejta farmakodinamika/tossikologika fl-annimali wriet li kien hemm eliminazzjoni ta' isavuconazole/metaboliti fil-ħalib tas-sider (ara sezzjoni 5.3).

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid u għat-trabi mhux eskluż.

It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'CRESEMBA.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' isavuconazole fil-fertilità tal-bniedem. Studji fl-annimali ma wrewx indeboliment fuq il-fertilità f'firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Isavuconazole għandu effett moderat fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jevitaw li jsuqu jew iħaddmu magni jekk jiġu esperjenzati sintomi ta' stat konfużjonali, ngħas, sinkope, u/jew sturdament.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet komuni avversi marbuta mat-trattament fl-adulti kienu testijiet kimiċi elevati tal-fwied (7.9%), dardir (7.4%), remettar (5.5%), dispnea (3.2%), uġiġħ addominali (2.7%), dijarea (2.7%), reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (2.2%), uġiġħ ta' ras (2.0%), ipokalemija (1.7%) u raxx (1.7%).

Ir-reazzjonijiet avversi li ta' spiss wasslu għal twaqqif permanenti ta' isavuconazole fl-adulti kienu stat konfużjonali (0.7%), falliment akut tal-kliwi (0.7%), żieda ta' bilirubina fid-demm (0.5%), konvulżjoni (0.5%), dispnea (0.5%), epilessija (0.5%), falliment respiratorju (0.5%) u remettar (0.5%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 4 tirrappreżenta reazzjonijiet avversi b'isovuconazole fit-trattament ta' infezzjonijiet fungali invażivi fl-adulti, skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu u l-frekwenza.

Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi hija ddefinita kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli).

Fi ħdan kull raggruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni fejn l-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 4. Ġabra fil-qosor ta' reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi f'MedDRA u l-frekwenzi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi tal-Medicina
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Mhux komuni	Newtrogenija; Tromboċitopenija [^] ; Panċitopenija; Lewkopenija [^] ; Anemija [^]
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva [^]
Mhux magħrufa	Reazzjoni anafilattika*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Ipokalemija; Tnaqqis fl-aptit
Mhux komuni	Ipomanjesemija; Ipoglicemija; Ipoalbuminemija; Nutrizzjoni hażina [^] ; Iponatremija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Delirju ^{^#}
Mhux komuni	Depressjoni; Nuqqas ta' rqad [^]
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Uġiġħ ta' ras; Hedla
Mhux komuni	Konvulżjoni [^] ; Sinkope; Sturdament; Paraestesija [^] ; Enċefalopatija; Presinkope; Newropatija periferali; Disġewsja
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Vertiġni
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	Fibrillazzjoni atriġali; Takikardja; Bradikardja [^] ; Palpitazzjonijiet; Tferfir atriġali; QT imqassar fl-elektrokardjogramma; Takikardja supraventrikulari; Ekstrasistoles ventrikulari; Ekstrasistoles supraventrikulari
Disturbi vaskulari	
Komuni	Tromboflebite [^]
Mhux komuni	Kollass ċirkulatorju; Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Dispnea [^] ; Falliment respiratorju akut [^]
Mhux komuni	Bronkospazmu, Takipnea, Emoptisi; Epistassi
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Remettar; Dijarea; Dardir; Uġiġħ addominali [^]
Mhux komuni	Dispepsija; Stitikezza, Distensjoni addominali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Testijiet kimiċi tal-fwied elevati ^{^#}
Mhux komuni	Epatomegali, Epatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni	Raxx [^] ; Ħakk
Mhux komuni	Petechiae; Alopeċja; Infafet tal-medicina; Dermatite [^]
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Mhux komuni	Uġiġħ fid-dahar
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	Falliment tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Uġiġħ fis-sider [^] ; Għeja; Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni [^]
Mhux komuni	Edema periferali [^] ; Telqa; Astenja

[^] Jindika li sar raggruppament ta' termini ppreferuti xierqa f'kunċett mediku wieħed.

* ADR identifikata wara t-tqegħid fis-suq.

Ara s-sezzjoni Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula hawn taħt.

Deskrizzjoni tar-reazzjonijiet avversi magħżula

Delirju jinkludi reazzjonijiet ta' stat konfużjonali.

Testijiet kimiċi tal-fwied elevati jinkludu każijiet ta' żieda f'alanine aminotransferase, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda f'alkaline phosphatase fid-demm, żieda tal-bilirudina fid-demm, żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, żieda fil-gamma-glutamyltransferase, żieda fl-enzima epatika, funzjoni abnormali epatika, iperbilirubinemija, test tal-funzjoni tal-fwied abnormali u żieda fi transaminases.

Effetti tal-laboratorju

Fi studju kliniku, double-blind, każwali u kontrollat b'mod attiv b'516-il pazjent b'mard fungali invażiv ikaġunat bl-ispeċi *Aspergillus* jew moffa filamentuża ieħor, ġew irrapportati transaminases tal-fwied għoljin (alanine aminotransferase jew aspartate aminotransferase) >3 x Limitu ta' Fuq tan-Normal (Upper Limit of Normal, ULN) fi tmien l-istudju ta' trattament f'4.4% ta' pazjenti li kienu rċevew isavuconazole. Livelli ferm oghla ta' transaminases tal-fwied > 10 x ULN żviluppaw f'1.2% ta' pazjenti fuq isavuconazole.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà klinika ta' isavuconazole ġiet evalwata f'77 pazjent pedjatriku li rċevew mill-inqas doża waħda ta' isavuconazole għol-vini jew b'mod orali. Dawn kienu jinkludu 46 pazjent pedjatriku li rċevew isavuconazole bħala doża waħda u li rċevew ukoll sustanzi antifungali oħra għall-profilassi, u 31 pazjent b'aspergillosi invażiva suspettata jew ikkonfermata jew mukormikosi li rċevew isavuconazole bħala terapija primarja għal perjodu sa 181 jum. B'mod globali, il-profil tas-sigurtà ta' isavuconazole fil-popolazzjoni pedjatrika kien simili għal dak fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Sintomi rapportati bi frekwenza akbar f'doži supratherapewtiċi ta' isavuconazole (ekwivalenti għal isavuconazole 600 mg/jum) evalwati fi studju ta' QT milli fi grupp b'doża terapewtika (ekwivalenti għal doża ta' isavuconazole 200 mg/jum) kineu jinkludu: uġiġħ ta' ras, sturdament, paraestesja, hedla, disturb fl-attenzjoni, disgewsja, ħalq xott, dijarea, ipoestesija orali, remettar, fwawar sħan, ansjeta, irrikwitezza, palpitazzjonijiet, takikardja, fotofobija u artralġja.

Ġestjoni ta' doża eċċessiva

Isavuconazole ma jiġix eliminat b'emodijalisi. M'hemmx antidotu speċifiku għal isavuconazole. F'każ ta' doża eċċessiva, għandu jingħata trattament t'appoġġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antimijotiċi għal użu sistemiku, derivat ta' triazole u tetrazole, Kodiċi ATC: J02AC05.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Isavuconazole huwa l-porzjon attiv iffurmat wara l-ghoti orali jew gol-vina ta' isavuconazonium sulfate (ara sezzjoni 5.2).

Isavuconazole juri effett fungicidali billi jimblokka s-sintesi ta' ergosterol, komponent ewlieni fir-rita tač-ċellula fungali, permezz tal-impediment tal-enzima lanosterol 14-alpha-demethylase dipendenti fuq cytochrome P-450 responsabbli għall-konverżjoni ta' lanosterol għal ergosterol. Dan jirriżulta f'akkumulazzjoni ta' prekursori ta' methylated sterol u t-tnaqqir ta' ergosterol fi hdan ir-rita ċellulari, b'hekk tiddgħajjef l-istruttura u l-funzjoni tar-rita ċellulari fungali.

Mikrobijoloġija

F'mudelli fuq annimali ta' aspergilloso mxerrda u pulmonari, l-indiċi farmakodinamika (pharmacodynamic, PD) importanti fl-effikaċja hu diviż skont l-espożizzjoni b'koncentrazzjoni impeditorja minima (minimum inhibitory concentration, MIC) (AUC/MIC).

Ma setgħet tiġi stabbilita ebda korrelazzjoni ċara bejn MIC *in vitro* u r-rispons kliniku għall-ispeċijiet differenti (*Aspergillus* u *Mucorales*).

Il-koncentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa biex jinibixxu l-ispeċijiet ta' *Aspergillus* u l-ġeneri/speċijiet tal-ordni *Mucorales in vitro* kienu varjabbli hafna. Ġeneralment, il-koncentrazzjonijiet ta' isavuconazole meħtieġa biex jinibixxu *Mucorales* huma oġġla minn daww meħtieġa biex jinibixxu l-maġġoranza tal-ispeċijiet ta' *Aspergillus*.

L-effikaċja klinika ġiet muriġja għall-ispeċi t' *Aspergillus* li ġejjin: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, u *A. terreus* (ara aktar 'l isfel).

Mekkaniżmu ta' reżistenza

Suxxettibilità mnaqqsa għal sustanzi antifungali bi triazole ġiet assoċjata ma' mutazzjonijiet fil-ġeni fungali *cyp51A* u *cyp51B* kodifikanti għall-proteina fil-mira lanosterol 14-alpha demethylase involuta fil-bijosintesi ta' ergosterol. Ġew irrapportati razez fungali b'suxxettibilità mnaqqsa għal isavuconazole *in vitro*, u reżistenza inkroċjata b'voriconazole u sustanzi antifungali oħrajn bi triazole ma tistax tiġi eskluża.

Tabella 5 Punti saljenti għal EUCAST

Speċijiet ta' <i>Aspergillus</i>	Punt saljenti tal-Koncentrazzjoni Impeditorja Minima (MIC) (mg/L)	
	≤S (Suxxettibbli)	>R (Reżistenti)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Bħalissa m'hemmx biżżejjed dejta biex jiġu stabbiliti l-valuri kritiċi għal speċijiet oħrajn ta' *Aspergillus*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Trattament għal aspergilloso invażiva

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' isavuconazole għat-trattament ta' pazjenti adulti b'aspergilloso invażiva ġew evalwati fi studju kliniku, double-blind u b'kontrolli-attivi fuq 516-il pazjent b'mard fungali invażiv

ikkagunat minn speċi ta' *Aspergillus* jew moffa filamentiża oħra. Fil-popolazzjoni maħsuba għal trattament (intent-to-treat, ITT) 258 pazjent irċewew isavuconazole u 258 pazjent irċewew voriconazole. Isavuconazole gie mogħti ġol-vina (ekwivalenti għal 200 mg isavuconazole) kull 8 sigħat għall-ewwel 48 siegħa, segwit minn trattament ġol-vina jew orali (ekwivalenti għal 200 mg isavuconazole) darba kuljum. Iż-żmien massimu ta' trattament imfisser bil-protokoll kien ta' 84 jum. Iż-żmien medjan ta' trattament kien ta' 45 jum.

Ir-rispons globali fi tmiem it-trattament (end of treatment, EOT) fil-popolazzjoni myITT (pazjenti b'aspergillozi invażiva provata u probabbli bażata fuq testijiet ċitoloġiċi, istoloġiċi, kultura jew galactomannan) kien assessjat minn Kumitat ta' Reviżjoni tad-Dejta indipendenti u mogħmi. Il-popolazzjoni myITT kienet tikkonsisti minn 123 pazjent li rċewew isavuconazole u 108 pazjent li rċewew voriconazole. Ir-rispons globali f'din il-popolazzjoni kien $n = 43$ (35%) għal isavuconazole u $n = 42$ (38,9%) għal voriconazole. Id-differenza fit-trattament aġġustat (voriconazole-isavuconazole) kien ta' 4.0% (intervall ta' fiduċja ta' 95%: -7.9: 15,9).

Il--mortalità dovuta minn kwalunkwe kawża f'Jum 42 f'din il-popolazzjoni kienet ta' 18.7% għal isavuconazole u 22.2% għal voriconazole. Id-differenza fit-trattament aġġustat (isavuconazole-voriconazole) kien ta' -2.7 (intervall ta' fiduċja ta' 95%: -12.9: 7,5).

Trattament ta' mukormikosi

Fi studju bit-tikketta mikxufa mhux ikkontrollat, 37 pazjent adult b'mukormikosi pprovata jew probabbli rċewew isavuconazole fl-istess programm tad-doża bħal dak użat biex jikkura aspergillozi invażiva. Iż-żmien ta' trattament medjan kien ta' 84 jum għall-popolazzjoni globali ta' pazjenti b'mukormikosi, u 102 jiem għall-21 pazjent li ma ġewx ikkurati qabel għal mukormikosi. Għal pazjenti b'mukormikosi probabbli jew provata kif imfisser mill-Kumitat ta' Reviżjoni tad-Dejta indipendenti (Data Review Committee, DRC), il-mortalità minhabba kwalunkwe kawża f'Jum 84 kien ta' 43.2% (16/37) għall-popolazzjoni globali ta' pazjenti, 42.9% (9/21) għal pazjenti b'mukormikosi li rċewew isavuconazole bħala trattament prinċipali, u 43.8% (7/16) għal pazjenti b'mukormikosi li rċewew isavuconazole u li kienu refrattorji għal, jew intolleranti għal, terapija antifungali li nġhatat qabel, (prinċipalment trattamenti b-ażati fuq amphotericin). Ir-rata ta' suċċess globali assessjat mid-DRC f'EOT ta' 11/35 (31.4%) b'5 pazjenti kkunsidrati kkurati totalment u 6 pazjenti kkurati parzjalment. Gie osservat rispons stabbli f'10/35 pazjent addizzjonali (28,6%). F'9 pazjenti b'mukormikosi dovuti għal *Rhizopus* spp., 4 pazjenti wrew rispons favorevoli għal isavuconazole. F'5 pazjenti b'mukormikosi minhabba *Rhizomucor* spp., ma gie osservat l-ebda rispons favorevoli. L-esperjenza klinika bi speċi oħrajn hija ristretta ħafna (*Lichtheimia* spp. $n=2$. *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà klinika ta' isavuconazole ġiet evalwata f'77 pazjent pedjatriku li rċewew mill-inqas doża waħda ta' isavuconazole ġol-vini jew b'mod orali, inklużi 31 pazjent pedjatriku li rċewew isavuconazole fi studju kliniku għat-trattament ta' aspergillozi invażiva jew mukormikosi. Isavuconazole kien sigur u gie ttollerat sew fit-trattament ta' aspergillozi invażiva u mukormikosi fit-tul ta' żmien maħsub tat-trattament.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Isavuconazonium sulfat huwa prodrug li jinħall fl-ilma li jista' jingħata bħala infużjoni ġol-vina jew mill-ħalq bħala kapsuli ibsin. Wara l-ghoti, isavuconazonium sulfat jiġi idrolizzat malajr minn esterases fil-plażma għall-porzjon attiv isavuconazole; il-konċentrazzjoni fil-plażma tal-prodrug hija baxxa, u tista' tiġi intraċċata biss għal perijodu qasir wara dożaġġ ġol-vina.

Assorbiment

Wara l-ghoti orali ta' CRESEMBA f'individwi adulti f'sahhithom, il-porzjon attiv ta' isavuconazole jiġi assorbit u jilhaq konċentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) madwar 2-3 sigħat wara doża wahda u multipla (ara Tabella 6).

Tabella 6 Parametri farmakokinetiċi fl-istat fiss ta' isavuconazole wara l-ghoti orali ta' CRESEMBA f'adulti f'sahhithom

Parametru Statistiku	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/L)		
Medja	7.5	20.0
SD	1.9	3.6
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
Medjan	3.0	4.0
Firxa	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•mg/L)		
Medja	121.4	352.8
SD	35.8	72.0
CV %	29.5	20.4

Kif muri f'tabella 7 isfel, il-bijodisponibilità assoluta ta' isovuconazole wara l-ghoti orali ta' doża wahda ta' CRESEMBA hi 98%. Abbażi ta' dawn id-dożi, l-ghoti ta' dożaġġi ġol-vina u orali jistgħu jintużaw minflok xulxin.

Tabella 7 Tqabbil farmakokinetiku għal doži orali u ġol-vina (Medja) fl-adulti

	Isavuconazole 400 mg orali	Isavuconazole 400 mg i.v.
AUC (h•mg/L)	189.5	194.0
CV %	36.5	37.2
Half-life (h)	110	115

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

L-ghoti orali ta' CRESEMBA ekwivalenti għal 400 mg isavuconazole b'ikla b'hafna grass naqqas isavuconazole C_{max} b'9% u žied l-AUC b'9%. CRESEMBA jista' jittiehed mal-ikel jew minghajru.

Distribuzzjoni

Isavuconazole jiġi distribwit b'mod estensiv b'volum bi stadju fiss medju ta' distribuzzjoni (V_{ss}) ta' madwar 450 L. Isavuconazole jintrabat b'mod qawwi (> 99%) ma' proteini umani fil-plażma, prinċipalment ma' albumina.

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* / *in vivo* jindikaw li CYP3A4, CYP3A5, u sussegwentement uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) huma involuti fil-metaboliżmu ta' isavuconazole.

Wara doži uniċi ta' [cyano- ^{14}C] isavuconazole u [pyridinylmethyl- ^{14}C] isavuconazonium sulfate fil-bniedem, minbarra l-porzjon attiv (isavuconazole) u l-prodott inattiv mill-ksur, ġew identifikati għadd ta' metaboliti minuri. Għajr għall-porzjon attiv isavuconazole, l-ebda metabolit individwali ma ġie osservat b'AUC > 10% tal-materjal totali radjutikkettat.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti orali ta' isavuconazonium sulfate radjutikkettat lil individwi f'saħħithom, medja ta' 46.1% tad-doża radjutikkettata kienet irkuprata fl-ippurgar, u 45.5% kienet irkuprata fl-awrina.

L-eliminazzjoni mill-kliewi ta' isavuconazole kienet inqas minn 1% tad-doża mogħtija.

Il-prodott inattiv li joħroġ mill-ksur jiġi eliminat prinċipalment b'metaboliżmu u eliminazzjoni sussegwenti mill-kliewi tal-metaboliti.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Studji minn individwi f'saħħithom urew li l-farmakokinetiċi ta' isavuconazole huma proporzjonali sa 600 mg kuljum.

Il-farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

Il-programmi tad-dożaġġ pedjatriċi ġew ikkonfermati bl-użu ta' mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (popPK, *population pharmacokinetics*) żviluppat bl-użu ta' *data* minn tliet studji kliniċi (N = 97); dan kien jinkludi żewġ studji kliniċi (N = 73) li saru f'pazjenti pedjatriċi b'età minn sena sa < 18-il sena, li 31 minnhom irċevew isavuconazole għat-trattament ta' aspergilloosi invażiva jew mukormikosi.

L-esponimenti previsti għal isavuconazole għal pazjenti pedjatriċi fi stat fiss abbażi tal-gruppi ta' età differenti, il-piż, kif jittiehed il-prodott u d-doża huma murija fit-Tabella 8.

Tabella 8 Il-valuri tal-AUC (h•mg/L) ta' isavuconazole fi stat fiss skont il-grupp ta' età, kif jittiehed il-prodott u d-doża

Grupp ta' età (snin)	Kif jittiehed il-prodott	Piż (kg)	Doża	AUCss (h•mg/L)
1 – < 3	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Ġol-vini	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Orali	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Orali	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Orali	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Orali	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Ġol-vini u orali	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Ġol-vini u orali	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

L-esponimenti previsti għal pazjenti pedjatriċi, irrilevanti minn kif jittiehed il-prodott u l-grupp ta' età, setgħu jitqabblu mal-esponimenti fi stat fiss (AUCss) minn studju kliniku li sar f'pazjenti adulti b'infezzjonijiet ikkawżati mill-ispeċi *Aspergillus* u fungi filamentużi oħra (AUCss medja = 101.2 h•mg/L b'devjazzjoni standard (SD, *standard deviation*) = 55.9, ara Tabella 8).

L-esponimenti previsti skont il-programm tad-dożaġġ pedjatriku kienu aktar baxxi mill-esponimenti tal-adulti li rċevew diversi dozi supraterapewtiċi ta' kuljum ta' 600 mg isavuconazole (Tabella 6), fejn kien hemm okkorrenza ikbar ta' avvenimenti avversi (ara sezzjoni 4.9).

Indeboliment tal-kliewi

Ma ġewx osservati bidliet klinikament rilevanti fis- C_{max} totali u l-AUC ta' isavuconazole f'individwi adulti b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi. Mill-403 pazjent li rċevew isavuconazole fl-istudji ta' Fażi 3, 79 (20%) tal-pazjenti kienu stmati li kellhom rata ta' filtrazzjoni glomerulari (glomerular filtration rate, GFR) inqas minn 60

mL/min/1.73m². Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, li jinkludu pazjenti b'mard tal-kliwi tal-aħħar stadju. Isavuconazole ma jiġix dijalizzat faċilment (ara sezzjoni 4.2).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Wara li doża waħda ta' 100 mg isavuconazole ġiet amministrata lil 32 pazjent adult b'insuffiċjenza tal-fwied hafifa (Child-Pugh Klassi A) u 32 pazjent b'insuffiċjenza tal-fwied moderata (Child Pugh Klassi B), (16-il pazjent minn ġol-vina u 16-il pazjent b'mod orali għal kull klassi ta' Child-Pugh), l-esponiment sistemiku għal medja tal-inqas kwadru (AUC) żdidiet b'64% fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi A, u 84% fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi B, meta mqabbla ma' 32 individwu magħżula skont l-eta u l-piż b'funzjoni fwied normali. Konċentrazzjonijiet medji fil-plażma (C_{max}) kienu 2% inqas fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi A u 30% inqas fil-grupp ta' Child-Pugh Klassi B. L-evalwazzjoni farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' isavuconazole f'individwi f'saħħithom u pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied hafifa jew moderata wriet li l-popolazzjonijiet b'indeboliment hafif u moderat kellhom valuri ta' tneħħija (clearance, CL) ta' 40% u 48% rispettivament aktar baxxa ta' isavuconazole mill-popolazzjoni b'saħħitha.

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti adulti b'indeboliment hafif sa moderat.

Isavuconazole ma ġiex studjat f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-fwied.(Child-Pugh KLassi Ċ). L-użu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat għajr meta l-benefiċċju potenzjali hu meqjus li jisboq ir-riskji (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

M'hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fil-firien u l-fniek, isavuconazole f'esponimenti sistemiċi taħt il-livell terapewtiku kienu assoċjati ma' żidiet relatati mad-doża fl-inċidenza ta' anomaliji skeletriċi (kustilji supernumerari rudimentari) fil-frieħ. Fil-firien, żieda relatata mad-doża fl-inċidenza ta' fużjoni ta' arka žigomatika ġiet innotata fil-frieħ (ara sezzjoni 4.6).

L-għoti ta' isavuconazonium sulfate fil-firien f'doża ta' 90 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole) waqt it-tqala sal-perjodu tal-ftim wera mortalità oġġla waqt il-perjodu tal-ħlas tal-frieħ. Esponiment *in utero* tal-porzjon attiv isavuconazole ma kellux effett fuq il-fertilità jew l-iżvilupp normali tal-frieħ sopravissuti.

L-għoti ġol-vina ta' isavuconazonium sulfate tikkettat b'¹⁴C lil firien jreddgħu rriżulta fl-irkupru tar-radjutikketta mill-ħalib.

Isavuconium m'affettwax il-fertilità ta' firien irġiel jew nisa b'doži orali sa 90 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole).

Isavuconazole m'għandux potenzjal mutageniku jew genotossiku dixxeernibbli. Isavuconazole kien negattiv f'assaggi batteriku ta' mutazzjoni inversa, kien klastogeniku b'mod dgħajjef f'konċentrazzjonijiet ċitotossiċi tal-assaggi ta' aberazzjoni kromosomali ta' limfoma tal-gurdien L5178Y th+/-, u ma wera l-ebda żieda bijoloġikament rilevanti jew statistikament sinjifikanti ta' mikronuklei f'test ta' mikronukleju tal-far *in vivo*.

Isavuconazole wera li għandu potenzjal karċinoġeniku fi studji dwar il-karċinoġenicità ta' sentejn fir-roditori. It-tumuri tal-fwied u tat-tirojde x'aktarx li huma kkawżati minn mekkanizmu li hu speċifiku għar-roditori li mhuwiex rilevanti għall-bnedmin. Ġew osservati fibromi u fibrosarkomi tal-ġilda fil-

firien irġiel. Il-mekkaniżmu sottostanti għal dan l-effett mhuwiex magħruf. Ġew osservati adenomi u karċinomi endometrijali tal-utru fil-firien nisa, li x'aktarx seħhew minhabba disturb fl-ormoni. M'hemm l-ebda margini tas-sigurtà għal dawn l-effetti. Ir-relevanza tat-tumuri tal-ġilda u tal-utru għall-bnedmin ma tistax tiġi eskluża.

Isavuconazole impedixxa l-kanal tal-potassju hERG u l-kanal tal-kalċju ta' tip L b'IC₅₀ ta' 5.82 µM u 6.57 µM rispettivament (34 u 38 darba is-C_{max} tar-rabta mhux ma' proteina fid-doża massima rakkomandata fil-bniedem (maximum recommended human dose, [MRHD], rispettivament). L-istudji ta' tossikoloġija b'doži ripetuti ta' 39 ġimgħain *vivo* fix-xadini ma wrewx titwil tal-QTcF f'doži sa 40 mg/kg/jum (madwar 1.0 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża ta' manteniment klinika fil-bniedem ta' 200 mg isavuconazole).

Studji fuq il-frieħ tal-animalli

Isavuconazonium sulfate, meta nġhata lil firien frieħ, wera profil tossikoloġiku simili għal dak osservat f'animalli adulti. F'firien frieħ, effett tossiku relatat mat-trattament meqjus bħala speċifiku għall-animalli gerriema ġie osservat fil-fwied u t-tirojde. Dawn il-bidliet mhumix ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti. Abbażi tal-livell fejn ma ġie osservat ebda effett negattiv f'firien frieħ, il-margini tas-sigurtà għal isavuconazonium sulfate kienu madwar 0.2 darbiet sa 0.5 darbiet l-esponiment sistemiku bid-doża klinika ta' manteniment għal pazjenti pedjatriċi, simili għal daww osservati f'firien adulti.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA, *Environmental risk assessment*)

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali wriet li isavuconazole jista' jkun ta' riskju għall-ambjent akwatiku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin:

Kontenut tal-kapsula

magnesium citrate (anidru)
microcrystalline cellulose (E460)
talc (E553b)
silica, anidru kollojdali
stearic acid

Il-qoxra tal-kapsula

hypromellose
iron oxide aħmar (E172)
titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Shellac (E904)
propylene glycol (E1520)
potassium hydroxide
iron oxide iswed (E172)

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin:

Kontenut tal-kapsula

magnesium citrate (anidru)
microcrystalline cellulose (E460)

talc (E553b)
silica, anidru, kollojdali
stearic acid

Il-qoxra tal-kapsula

hypromellose
red iron oxide (E172) (korp tal-kapsula biss)
titanium dioxide (E171)
gellan gum
potassium acetate
disodium edetate
sodium laurilsulfate

Linka tal-istampar

Shellac (E904)
propylene glycol (E1520)
potassium hydroxide
black iron oxide (E172)

6.2 Inkompattibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin:

35 kapsula iebsa (f'seba' folji tal-aluminju), b'kull but tal-kapsula mqabbad ma' but b'dessikant.

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin:

14-il kapsula iebsa (f'żewġ folji tal-aluminju), b'kull but tal-kapsula mqabbad ma' but b'dessikant.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8

79539 Lörrach
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin:

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 22 ta' Awwissu 2024.
Data tal-aħħar tiġdid:

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin:

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Ottubru 2015
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Awwissu 2020

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit (l-Irlanda ta' Fuq)

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għall-kunjett għal 200 mg trab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isavuconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 200 mg isavuconazole (bħala 372.6 mg isavucanazonium sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol (E421) u sulfuric acid

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għal użu ġol-vina wara rikostituzzjoni u dilwazzjoni.
Uża filter ġol-pajp għall-infużjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1036/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN

Tikketta fuq il-kunjett għal 200 mg trab konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

CRESEMBA 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
isavuconazole

Użu IV wara r-rikostituzzjoni u dilwazzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

200 mg

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' 100 mg kapsuli ibsin

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin
isavuconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 100 mg isavuconazole (bħala 186.3 mg isavucanazonium sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

14-il kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali.

L-istrixxa fiha wkoll dessikant. M'għandekx tibla' d-dessikant.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1036/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folji ghal 100 mg kapsuli ibsin

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin
isavuconazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

M'għandekx tibla' d-dessikant

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal 40 mg kapsuli ibsin

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin
isavuconazole

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg isavuconazole (bħala 74.5 mg isavucanazonium sulfate)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

35 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali.

L-istrixxa fiha wkoll dessikant. M'għandekx tibla' d-dessikant.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/15/1036/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja għal kapsuli ibsin ta' 40 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CRESEMBA 40 mg kapsuli ibsin
isavuconazole

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Basilea

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

M'għandekx tibra' d-dessikant

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

CRESEMBA 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni isavuconazole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Cresemba u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Cresemba
3. Kif għandek tiegħu Cresemba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Cresemba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Cresemba u għalxiex jintuża

X'inhum Cresemba

Cresemba huwa medicina antifungali li fiha s-sustanza attiva isavuconazole.

Kif jahdem Cresemba

Isavuconazole jahdem billi jeqred jew iwaqqaf l-iżvilupp tal-fungu, li jikkawża l-infezzjoni.

X'inhum Cresemba u għal xiex jintuża

Cresemba jintuża f'pazjenti minn età ta' sena u akbar biex jittratta infezzjonijiet fungali:

- Aspergillozi invażiva, ikkaġunata minn fungu li jappartjeni għal grupp 'Aspergillus';
- mukormikosi ikkaġunata minn fungu li jappartjeni għall-grupp ta' 'Mucorales' f'pazjenti li għalihom trattament b'amphotericin B mhux adattat.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu Cresemba

Tihux Cresemba

- jekk inti allergiku għal isavuconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek problema bit-taħbit tal-qalb tiegħek li tissejjaħ 'sindromu familjali ta' QT qasir',
- **jekk qed tuża xi wiehed mill-medicini li ġejjin:**
 - ketoconazole, użat għal infezzjonijiet fungali,
 - doži għoljin ta' ritonavir (aktar minn 200 mg kull 12-il siegħa), użat għal HIV,
 - rifampicin, rifabutin, użat għal tuberkulozi,
 - carbamazepine, użat għal epilessija,
 - medicini barbiturati bħal phenobarbital, użat għal epilessija u disturbi fl-irqad,
 - phenytoin, użat għal epilessija,
 - St John's wort, medicina minn hxejjex użata għal depressjoni,
 - efavirenz, etravirine, użati f'HIV,
 - nafcillin, użat għal infezzjoni batterika.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiegħu Cresemba:

- Jekk fil-passat kellek reazzjoni allergika għal trattamenti antifungali oħrajn, li fihom 'azole' bħal ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole jew posaconazole,

- jekk qed tbatu minn mard sever tal-fwied. It-tabib tiegħek ser jissorveljak għal effetti sekondarji possibbli.

Oqghod attent għal effetti sekondarji

Tibqax tiegħi Cresemba u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- tħarhir f'daqqa, diffikultà biex tiegħi nifs, nefha tal-wieċ, tax-xofftejn, tal-halq jew tal-ilsien, ħakk sever, għaraq, sturdament jew ħass ħażin, taħbit mgħaġġel tal-qalb jew tħoss qalbek tħabbat – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' reazzjoni allergika severa (anafilassi).

Problemi waqt li qed tiegħi Cresemba bħala dripp ġol-vina

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- pressjoni tad-demmi baxxa, tħossok nieqes min-nifs, nawsja, sturdament, uġiġh ta' ras, tneħħim - it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf l-infuzjoni.

Bidliet fil-funzjoni tal-fwied tiegħek

Cresemba jista' xi kultant jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jtwettaq testijiet tad-demmi waqt li inti tkun għaddej bil-medicina.

Problemi tal-ġilda

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok infafet severi fuq il-ġilda, il-halq, l-għajnejn jew fil-partijiet ġenitali.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix Cresemba lil tfal li għadhom m'għalqux sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar l-użu f'dan il-grupp ta' età.

Medicini oħra u Cresemba

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħi, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiegħi xi medicini oħra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaġixxi Cresemba jew inkella Cresemba jista' jaffettwa kif jaħdmu, jekk jittiehdu fl-istess waqt.

B'mod partikolari, m'għandekx tiegħi din il-medicina u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħi xi wiehed mill-medicini li ġejjin:

- ketoconazole, użat għal infezzjonijiet fungali,
- doži għoljin ta' ritonavir (aktar minn 200 mg kull 12-il siegħa), użat għal HIV,
- rifampicin, rifabutin, użat għal tuberkulosi,
- carbamazepine, użat għal epilessija,
- medicini barbiturati bħal phenobarbital, użat għal epilessija u disturbi fl-irqad,
- phenytoin, użat għal epilessija,
- St John's wort, medicina minn hxejjex użata għal depressjoni,
- efavirenz, etravirine, użati f'HIV,
- nafcillin, użat għal infezzjoni batterika.

Għajr meta t-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor, tihux din il-medicina u għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħi xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- rufinamide jew medicini oħrajn li jnaqqsu l-intervall ta' QT fl-intraċċar tal-qalb (ECG),
- aprepitant, użat biex jevita d-dardir u r-remettar minħabba t-trattament tal-kanċer,
- prednisone, użat għal artrite reumatika,
- pioglitazone, użat għal dijabetiċi.

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk qed tiegħi xi medicini minn dawn li ġejjin, peress li aġġustament tad-doża jew monitoraġġ jista' jkun meħtieġ sabiex jiġi verifikat li l-medicini għadu qed ikollhom l-effett mixtieq minnhom:

- ciclosporin, tacrolimus u sirolimus, użati biex jiġi pprevenut rifjut ta' trapjant,
- cyclophosphamide, użat għal kanċer,
- digoxin, użat biex jittratta l-falliment tal-qalb jew taħbit tal-qalb irregolari,

- colchicine, użat f'attakk tal-gotta,
- dabigatran etexilate, użat biex iwaqqaf emboli tad-demem wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenb jew l-irkoppa,
- clarithromycin, użat għal infezzjoni batterika.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapine, lopinavir/ritonavir combination, użati għal HIV,
- alfentanil, fentanyl, użati kontra uġiġħ qawwi,
- vincristine, vinblastine, użat għal kanċer,
- mycophenolate mofetil (MMF), użat f'pazjenti bi trapjant,
- midazolam: użat f'każ sever ta' nuqqas ta' rqadt u stress,
- bupropion, użat għal depressjoni,
- metformin, użat għad-dijabete,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan użati għal tipi differenti ta' kanċer.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tihux Cresemba jekk inti tqila, għajr meta it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. Dan minhabba li mhux magħruf jekk jistax jaffettwa jew jagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiela.

M'għandekx tredda' jekk qed tiehu Cresemba.

Sewqan u thaddim ta' magni

Cresemba jista' jġieghlek thossok konfuż/a, għajjen/a jew imheddel/imhedda. Tista' wkoll tintilef minn sensik. Għalhekk, oqgħod attent ħafna meta ssuq jew thaddem makkinarju.

3. Kif għandek tiehu Cresemba

Cresemba ser jingħata lilek minn tabib jew infermier.

Id-doża rakkomandata hija kif ġej:

	Doża tal-bidu għall-ewwel jumejn (kull 8 sigħat għall-ewwel 48 siegħa) ¹	Doża ta' manteniment wara l-ewwel jumejn (darba kuljum) ²
Adulti	200 mg isavuconazole (kunjett wiehed)	200 mg isavuconazole (kunjett wiehed)
Adolexxenti u tfal b'età minn sena sa inqas minn 18-il sena		
Piż tal-ġisem ta' < 37 kg	5.4 mg/kg isavuconazole	5.4 mg/kg isavuconazole
Piż tal-ġisem ta' ≥ 37 kg	200 mg isavuconazole (kunjett wiehed)	200 mg isavuconazole (kunjett wiehed)
¹ Sitt għotjiet b'kollox.		
² Din tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-bidu tiegħek.		

Inti ser tingħata din id-doża sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod iehor. It-tul ta' żmien ta' trattament bi Cresemba jista' jkun itwal minn 6 xhur jekk it-tabib tiegħek jikkunsidra dan meħtieġ.

Il-kunjett ser jingħata bħala dripp mit-tabib jew infermier tiegħek.

Jekk tiehu Cresemba aktar milli suppost

Jekk taħseb li ngħatajt aktar Cresemba milli suppost, kellem lit-tabib jew l-infermier/a tiegħek minnufih. Jista' jkollok altar effetti sekondarji bħal:

- uġiġh ta' ras, thossok stordut/a, għandek irrikwitezza jew imheddel/imheddla,
- tnemnim, sensibilità imnaqqa meta tmiss l-affarijiet jew sensazzjoni fil-ħalq,
- problemi biex tkun konxju/a t'affarijiet, fwawar sħan, ansjetà, uġiġh fil-ġog,
- bidliet fil-mod ta' kif jintieghmu l-affarijiet, ħalq xott, dijarea, remettar,
- thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek, qalb tħabbat b'rata aktar mgħaġġla, tkun sensitiv/a aktar għad-dawl.

Jekk tinsa tiegħu Cresemba

Peress li ser tingħata din il-medicina taħt superviżjoni medika attenta, mhux probabbli li doża ma tingħatax. Madanakollu, għid lit-tabib jew infermier/a jekk taħseb li doża m'ngħatatx.

Jekk tiegħaf tiegħu Cresemba

It-trattament bi Cresemba ser jissokta sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tibqa' tiegħu. Dan sabiex ikun żgur li l-infezzjoni fungali tiegħek tkun sparixxiet.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tibqax tiegħu Cresemba u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- reazzjoni allergika severa (anafilassi) bħal tħarhir f'daqqa, problemi biex tiegħu nifs, nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-ħalq jew tal-ilsien, ħakk sever, għaraq, sturdament jew hass ħażin, taħbit mgħaġġel tal-qalb jew thoss qalbek tħabbat.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- infafet severi fuq il-ġilda, il-ħalq, l-għajnejn jew il-partijiet ġenitali.

Effetti sekondarji oħrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10

- livell ta' potassju baxx fid-demm tiegħek,
- tnaqqis fl-aptit,
- konfużjoni (delirju),
- uġiġh ta' ras,
- ngħas,
- vini infjammati li jistgħu jwasslu għal emboli tad-demm,
- nuqqas ta' nifs jew diffikultà biex tiegħu n-nifs f'daqqa u b'mod sever,
- thossok ma tiflaħx (dardir), thossok marid (remettar), dijarea, uġiġh fl-istonku,
- bidliet fit-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied,
- raxx, ħakk,
- falliment tal-kliwi (is-sintomi jistgħu jinkludu nefha tar-riġlejn),
- uġiġh fis-sider, thossok għajjen jew mheddel,
- problemi fejn ingħatat l-injezzjoni.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm - jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni u deni,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm msejha plejtlits - jista' jżid ir-riskju għal emorragija jew tbenġil,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm - jista' jagħmlek thossok debboli jew b'nuqqas ta' nifs jew jagħmel il-ġilda tiegħek pallida,

- tnaqqis sever fiċ-ċelluli tad-demmm - jista' jagħmlek thossok debboli, jikkaguna tbengil jew iżżid il-probabilità li tiehu xi infezzjoni,
- raxx, nefha ta' xofftejk, il-ħalq, l-ilsien jew il-grizmejn b' diffikultà biex tiehu n-nifs (sensittività eċċessiva),
- livelli ta' zokkor baxx fid-demmm,
- livelli baxxi ta' manjezju fid-demmm,
- livelli baxxi fid-demmm ta' proteina li tissejjaħ 'albumina',
- li ma tiħux il-benefiċċji xierqa mid-dieta tiegħek (malnutrizzjoni),
- livelli baxxi ta' sodium fid-demmm (iponatremija),
- depressjoni, diffikultà biex torqod,
- attakk pupletiku, thossok ħazin jew tistordi, stordament,
- sensazzjoni ta' tneħħin, tgħarix jew qris tal-ġilda (paraestesija),
- stat mentali mibdul (enċefalopatija),
- bidla fit-togħma (disġewsja),
- thossok qed 'iddur' jew sturdut (vertiġni),
- problemi bit-taħbit tal-qalb - jista' jkun mgħaġġel wisq jew irregolari, jew ikun hemm taħbit żejjed - dan jista' jidher fl-intraċċar tal-qalb (elettrokardjogramma jew ECG),
- problemi biċ-ċirkolazzjoni tad-demmm,
- pressjoni tad-demmm baxxa,
- tħarhir, tiehu nifs malajr wisq, tisgħol id-demmm jew riq bid-demmm, tinfaṡ, tinfaṡ,
- indigestjoni,
- stitikezza,
- thossok minfuħ (distensjoni addominali),
- fwied mkabbar,
- infjammazzjoni tal-fwied,
- problemi bil-ġilda, dbabar ħomor jew vjola fuq il-ġilda (petechiae), ġilda infjammata (dermatite), telf tax-xagħar,
- uġiġħ fid-dahar,
- nefha tal-partijiet periferali,
- thossok dgħajjef, għajjen ħafna jew mħeddel jew mhux f' tiegħek.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

- anafilassi (reazzjoni allergika severa).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cresemba

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Cresemba

- Is-sustanza attiva hi isavuconazole. Kull kunjett fih 372.6 mg isavuconazole sulfate, li jikkorrispondi għal 200 mg isavucanazole.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjenti) huma mannitol (E421) u sulfuric acid.

Kif jidher Cresemba u l-kontenut tal-pakkett

Cresemba 200 mg jiġi f'kunnett tal-ħgieġ li jintuża darba u jikkonsisti minn trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

Manifattur:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit (l-Irlanda ta' Fuq)

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Cresemba 200 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-infużjoni.

Rikostituzzjoni

Kunnett wiehed tat-trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi rikostitwit b'żieda ta' 5 mL ilma għall-injezzjoni mal-kunnett. Il-konċentrat rikostitwit fih 40 mg isavuconazole f'kull mL. Il-kunnett għandu jithallat biex jinħall it-trab kompletament. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak u tibdil fil-kulur. Il-konċentrat rikostitwit għandu jkun ċar u hieles minn frak viżibbli. Għandu jiġi dilwit aktar qabel ma jingħata.

Dilwizzjoni

Pazienti adulti u pedjatriċi b'piz tal-gisem minn 37 kg:

Wara r-rikostituzzjoni, il-kontenut kollu tal-konċentrat rikostitwit għandu jitneħħa mill-kunnett u jiġi miżjud go borża tal-infużjoni li jkun fiha 250 mL ta' jew soluzzjoni għal injezzjoni ta' 9 mg/mL

(0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5 %) soluzzjoni ta' dextrose. Is-soluzzjoni ta' infużjoni fiha madwar 0.8 mg isavuconazole kull mL.

Pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem taħt 37 kg:

Il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun fil-medda ta' 0.4 sa 0.8 mg isavuconazole f'kull mL. Konċentrazzjonijiet oġġla għandhom jiġu evitati peress li dawn jistgħu jikkawżaw irritazzjoni lokali fis-sit tal-infużjoni.

Sabiex tinkiseb il-konċentrazzjoni finali, il-volum xieraq tal-konċentrat rikostitwit abbażi tar-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ pedjatriċi (ara sezzjoni 3) għandu jitneħħa mill-kunjett u jiġi miżjud ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha l-ammont xieraq ta' dilwent. Il-volum xieraq tal-borża tal-infużjoni jiġi kkalkulat kif ġej:

$$[\text{Doża meħtieġa (mg)/konċentrazzjoni finali (mg/mL)}] - \text{Volum tal-konċentrat (mL)}$$

Il-konċentrat jista' jiġi dilwit jew b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew b'soluzzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.

Għoti

Wara li l-konċentrat rikostitwit jiġi dilwit aktar, is-soluzzjoni dilwita tista' turi frak abjad għal translucenti fin ta' isavuconazole li ma jippreċipitawx (imma li jitneħħew bil-filtrazzjoni ġol-pajp). Is-soluzzjoni dilwita għandha tithallat bil-mod, jew il-borża għandha tiġi mgerrba sabiex tiġi minimizzata l-formazzjoni ta' frak. Vibrazzjoni mhux meħtieġa jew taħlit vigoruż tas-soluzzjoni għandhom jiġu evitati. Is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi mogħtija permezz ta' sett tal-infużjoni b'filter ġol-pajp (daqs tat-toqba 0.2 µm sa 1.2 µm) magħmul minn polyether sulfone (PES). Il-pompi tal-infużjoni jistgħu jintużaw u jridu jitwāħħlu qabel is-sett tal-infużjoni. Irrispettivament mid-daqs tal-kontenitur tas-soluzzjoni għall-infużjoni li jintuża, il-volum kollu tal-kontenitur għandu jingħata biex jiġi żgurat li tkun ingħatat id-doża shiħa.

Isavuconazole m'għandux jiġi infuż fl-istess pajp jew kannula li jkun qed jintuża fl-istess waqt ma' prodotti oħra li jingħataw fil-vina.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ġew murija għal 24 siegħa f'temperaturi ta' 2 °C sa 8 °C, jew 6 sigħat f'temperatura tal-kamra.

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' ħażna u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u ġeneralment m'għandhomx ikunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, għajr meta r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni jkunu seħħew f'kundizzjonijiet kontrollati u validati asettikament. .

Jekk possibbli l-għoti ta' isavuconazole ġol-vina għandu jitlestha fi żmien 6 sigħat wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni f'temperatura tal-kamra. Jekk dan mhux possibbli, l-infużjoni għandha tiġi refriġerata minnufih wara d-dilwizzjoni u l-infużjoni għandha titlestha fi żmien 24 siegħa.

Kull pajp eżistenti li jwassal għal ġol-vina għandu jiġi flaxxjat b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/mL sodium chloride (0.9%) jew soluzzjoni ta' 50 mg/mL (5 %) ta' dextrose.

Il-prodott mediċinali hu għal użu ta' darba biss. Armi kunjetti użati parzjalment.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Cresemba 40 mg kapsuli ibsin
CRESEMBA 100 mg kapsuli ibsin
isavuconazole

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Cresemba u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cresemba
3. Kif għandek tieħu Cresemba
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Cresemba
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Cresemba u għalxiex jintuża

X'inhu Cresemba

Cresemba huwa medicina antifungali li fiha s-sustanza attiva isavuconazole.

Kif jahdem Cresemba

Isavuconazole jahdem billi jeqred jew iwaqqaf l-iżvilupp tal-fungu, li jikkawża l-infezzjoni.

X'inhu Cresemba u għalxiex jintuża

Cresemba jintuża minn adulti u minn pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin biex jittratta infezzjonijiet fungali:

- Aspergillozi invażiva, ikkaġunata minn fungu li jappartjeni għal grupp 'Aspergillus';
- mukormikosi ikkaġunata minn fungu li jappartjeni għall-grupp ta' 'Mucorales' f'pazjenti li għalihom trattament b'amphotericin B mhux adattat.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Cresemba

Tihux Cresemba:

- jekk inti allergiku għal isavuconazole jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek problema bit-taħbit tal-qalb tiegħek li tissejjaħ 'sindromu familjali ta' QT qasir',
- **jekk qed tuża xi wiehed mill-medicini li ġejjin:**
 - ketoconazole, użat għal infezzjonijiet fungali,
 - dozi għoljin ta' ritonavir (aktar minn 200 mg kull 12-il siegħa), użat għal HIV,
 - rifampicin, rifabutin, użat għal tuberkulozi,
 - carbamazepine, użat għal epilessija,
 - medicini barbiturati bħal phenobarbital, użat għal epilessija u disturbi fl-irqad,
 - phenytoin, użat għal epilessija,
 - St John's wort, medicina minn hxejjex użata għal depressjoni,
 - efavirenz, etravirine, użati f'HIV,
 - nafcillin, użat għal infezzjoni batterika.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib. lill-ispizjar jew lill-infermier/a tieghek qabel tiehu Cresemba:

- Jekk fil-passat kellek reazzjoni allergika għal trattamenti antifungali oħrajn, li fihom ‘azole’ bħal ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole jew posaconazole,
- jekk qed tbat minn mard sever tal-fwied. It-tabib tieghek ser jissorveljak għal effetti sekondarji possibbli.

Oqghod attent għal effetti sekondarji

Tibqax tiehu Cresemba u għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinduna b’xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- tharhir f’daqqa, diffikultà biex tiehu nifs, nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-ħalq jew tal-ilsien, ħakk sever, għaraq, sturdament jew hass ħażin, tahbit mgħaġġel tal-qalb jew thoss qalbek thabbat – dawn jistgħu jkunu sinjali ta’ reazzjoni allergika severa (anafilassi).

Bidliet fil-funzjoni tal-fwied tieghek

Cresemba jista’ xi kultant jaffettwa l-funzjoni tal-fwied tieghek. It-tabib tieghek jista’ jtwettaq testijiet tad-demem waqt li inti tkun għaddej bil-medicina.

Problemi tal-ġilda

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok infafet severi fuq il-ġilda, il-ħalq, l-għajnejn jew fil-partijiet ġenitali.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix kapsuli ta’ Cresemba lil tfal bejn l-età ta’ sena u 6 snin, għax din il-forma tal-medicina ma gietx ittestjata f’dan il-grupp ta’ età. Għal tfal akbar minn 6 snin u adolexxenti li jiżnu mill-inqas 32 kg, it-tabib tieghek jista’ jippreskrivi Cresemba 100 mg kapsuli. Forom oħrajn ta’ din il-medicina huma aktar adattati għal tfal jew adolexxenti li ma jistgħux jibilgħu kapsuli; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Medicini oħra u Cresemba

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi medicini oħra. Xi medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaġixxi Cresemba jew inkella Cresemba jista’ jaffettwa kif jahdmu, jekk jittiehdu fl-istess waqt.

B’mod partikolari, m’għandekx tiehu din il-medicina u għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi wiehed mill-medicini li ġejjin:

- ketoconazole, użat għal infezzjonijiet fungali,
- doži għoljin ta’ ritonavir (aktar minn 200 mg kull 12-il siegħa), użat għal HIV,
- rifampicin, rifabutin, użat għal tuberkulosi,
- carbamazepine, użat għal epilessija,
- medicini barbiturati bħal phenobarbital, użat għal epilessija u disturbi fl-irqad,
- phenytoin, użat għal epilessija,
- St John’s wort, medicina minn hxejjex użata għal depressjoni,
- efavirenz, etravirine, użati f’HIV,
- nafcillin, użat għal infezzjoni batterika.

Għajr meta t-tabib tieghek jgħidlek mod ieħor, tiħux din il-medicina u għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:

- rufinamide jew medicini oħrajn li jnaqqsu l-intervall ta’ QT fl-intraċċar tal-qalb (ECG),
- aprepitant, użat biex jevita d-dardir u r-remettar minħabba t-trattament tal-kanċer,
- prednisone, użat għal artrite reumatika,
- pioglitazone, użat għal dijabetiċi.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu xi medicini minn dawn li ġejjin, peress li aġġustament tad-doża jew monitoraġġ jista’ jkun meħtieġ sabieħ jiġi verifikat li l-medicini għadu qed ikollhom l-effett mixtieq minnhom:

- ciclosporin, tacrolimus u sirolimus, użati biex jiġi pprevenut rifjut ta’ trapjant,

- cyclophosphamide, użat għal kanċer,
- digoxin, użat biex jittratta l-falliment tal-qalb jew taħbit tal-qalb irregolari,
- colchicine, użat f'attakk tal-gotta,
- dabigatran etexilate, użat biex iwaqqaf emboli tad-demem wara kirurġija ta' sostituzzjoni tal-ġenb jew l-irkoppa,
- clarithromycin, użat għal infezzjoni batterika.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapine, lopinavir/ritonavir combination, użati għal HIV,
- alfentanil, fentanyl, użati kontra uġiġh qawwi,
- vincristine, vinblastine, użat għal kanċer,
- mycophenolate mofetil (MMF), użat f'pazjenti bi trapjant,
- midazolam: użat f'każ sever ta' nuqqas ta' rqađt u stress,
- bupropion, użat għal depressjoni,
- metformin, użat għad-dijabete,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan użati għal tipi differenti ta' kanċer.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Tihux Cresemba jekk inti tqila, għajr meta it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel hekk. Dan minhabba li mhux magħruf jekk jistax jaffettwa jew jagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiġda.

M'għandekx tredda' jekk qed tieħu Cresemba.

Sewqan u thaddim ta' magni

Cresemba jista' jgħiegħlek thossok konfuż/a, għajjen/a jew imħeddel/imħeddla. Tista' wkoll tintilef minn sensik. Għalhekk, oqgħod attent ħafna meta ssuq jew thaddem makkinarju.

3. Kif għandek tieħu Cresemba

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija kif ġej:

Pazjenti adulti		
	Doża tal-bidu (tliet darbiet kuljum) ¹	Doża tas-soltu wara l-ewwel jumejn: Darba kuljum ²
kull 8 sigħat waqt Jiem 1 u 2	doża totali ta' kuljum waqt Jiem 1 u 2	
Żewġ kapsuli ta' 100 mg	Sitt kapsuli ta' 100 mg	Żewġ kapsuli ta' 100 mg
¹ Sitt doži b'kollox.		
² Din tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-bidu tiegħek.		

Pazjenti pedjatriċi minn età ta' 6 snin sa inqas minn 18-il sena			
Piż tal-ġisem (kg)		Doża tal-bidu (tliet darbiet kuljum)¹	Doża tas-soltu wara l-ewwel jumejn: Darba kuljum²
	kull 8 sigħat waqt Jiem 1 u 2	doża totali ta' kuljum waqt Jiem 1 u 2	
16 kg sa < 18 kg	Żewġ kapsuli ta' 40 mg	Sitt kapsuli ta' 40 mg	Żewġ kapsuli ta' 40 mg
18 kg sa < 25 kg	Tliet kapsuli ta' 40 mg	Disa' kapsuli ta' 40 mg	Tliet kapsuli ta' 40 mg
25 kg sa < 32 kg	Erba' kapsuli ta' 40 mg	Tnax-il kapsula ta' 40 mg	Erba' kapsuli ta' 40 mg
32 kg sa < 37 kg	Kapsula waħda ta' 100 mg u żewġ kapsuli ta' 40 mg	Tliet kapsuli ta' 100 mg u sitt kapsuli ta' 40 mg	Kapsula waħda ta' 100 mg u żewġ kapsuli ta' 40 mg
≥ 37 kg	Ħames kapsuli ta' 40 mg jew żewġ kapsuli ta' 100 mg	Ħmistax-il kapsula ta' 40 mg jew sitt kapsuli ta' 100 mg	Ħames kapsuli ta' 40 mg jew żewġ kapsuli ta' 100 mg
¹ Sitt doži b'kollox.			
² Din tinbeda 12 sa 24 siegħa wara l-aħħar doża tal-bidu tiegħek.			

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

L-użu ta' Cresemba 100 mg kapsuli fit-tfal u fl-adolessenti ma ġiex studjat. It-tabib tiegħek jista' jagħti Cresemba 100 mg kapsuli lil tfal u adolessenti li jiżnu mill-inqas 32 kg.

Forom oħrajn ta' din il-medicina huma adattati għal tfal u adolessenti li ma jistgħux jibilgħu kapsuli; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Inti ser tibqa' tiegħu din id-doża sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek mod ieħor. It-tul ta' żmien ta' trattament bi Cresemba jista' jkun itwal minn 6 xhur jekk it-tabib tiegħek jikkunsidra dan meħtieġ.

Il-kapsuli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajru. Ibla' l-kapsuli shaħ. M'għadekx tomghod, tithan, tholl jew tiftaħ il-kapsuli.

Jekk tiegħu Cresemba aktar milli suppost

Jekk tiegħu Cresemba aktar milli suppost allura inti għandek, tkellem tabib jew tmur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina miegħek sabiex it-tabib ikun jaf x'had.

Jista' jkollok altur effetti sekondarji bħal:

- uġiġħ ta' ras, thossok stordut/a, għandek irrikwitezza jew imħeddel/imħeddla,
- tnemnim, sensibilità imnaqqa meta tmiss l-affarijiet jew sensazzjoni fil-ħalq,
- problemi biex tkun konxju/a t'affarijiet, fwawar shan, ansjetà, uġiġħ fil-ġog,
- bidliet fil-mod ta' kif jintieghmu l-affarijiet, ħalq xott, dijarea, remettar,
- thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek, qalb thabbat b'rata aktar mgħagġla, tkun sensitiv/a aktar għad-dawl.

Jekk tinsa tiegħu Cresemba

Hu l-kapsuli malli tiftakar. Madanakollu, jekk ikun sar il-hin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li ma hadtx.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiehu Cresemba

Tiegħafx tiehu Cresemba kemm-il darba t-tabib tiegħek ma jgħidlekx tagħmel hekk. Huwa importanti li tibqa' tiehu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jibqa' jgħidlek tagħmel hekk. Dan sabiex ikun żgħur li l-infezzjoni fungali tiegħek tkun sparixxiet.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Tibqax tiehu Cresemba u għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- reazzjoni allergika severa (anafilassi) bħal tħarhir f'daqqa, problemi biex tiehu nifs, nefha tal-wieċ, tax-xofftejn, tal-ħalq jew tal-ilsien, ħakk sever, għaraq, sturdament jew ħass ħażin, taħbit mgħaġġel tal-qalb jew thoss qalbek tħabbat.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

- infafet severi fuq il-ġilda, il-ħalq, l-għajnejn jew il-partijiet ġenitali.

Effetti sekondarji oħrajn

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10

- livell ta' potassju baxx fid-demm tiegħek,
- tnaqqis fl-aptit,
- konfużjoni (delirju),
- uġiġħ ta' ras,
- nġhas,
- vini infjammati li jistgħu jwasslu għal emboli tad-demm,
- nuqqas ta' nifs jew diffikultà biex tiehu n-nifs f'daqqa u b'mod sever,
- thossok ma tiflahx (dardir), thossok marid (remettar), dijarea, uġiġħ fl-istonku,
- bidliet fit-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-fwied,
- raxx, ħakk,
- falliment tal-kliwi (is-sintomi jistgħu jinkludu nefha tar-riglejn),
- uġiġħ fis-sider, thossok għajjen jew imħeddel.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm - jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' infezzjoni u deni,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli tad-demm msejha plejtlits - jista' jżid ir-riskju għal emorraġija jew tbengil,
- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm - jista' jagħmlek thossok debboli jew b'nuqqas ta' nifs jew jagħmel il-ġilda tiegħek pallida,
- tnaqqis sever fiċ-ċelluli tad-demm - jista' jagħmlek thossok debboli, jikkaguna tbengil jew iżżid il-probabilità li tiehu xi infezzjoni,
- raxx, nefha ta' xofftejk, il-ħalq, l-ilsien jew il-grizmejn b' diffikultà biex tiehu n-nifs (sensittività eċċessiva),
- livelli ta' zokkor baxx fid-demm,
- livelli baxxi ta' manjezzju fid-demm,
- livelli baxxi fid-demm ta' proteina li tissejjah 'albumina',
- li ma tiħux il-benefiċċji xierqa mid-dieta tiegħek (malnutrizzjoni),
- livelli baxxi ta' sodium fid-demm (iponatremija),
- depressjoni, diffikultà biex torqod,
- attakk pupletiku, thossok ħażin jew tistordi, stordament,

- sensazzjoni ta' tneġnin, tgħarix jew qris tal-gilda (paraestesija),
- stat mentali mibdul (encefalopatija),
- bidla fit-togħma (disgeusia),
- thossok qed 'iddur' jew sturdut (vertiġni),
- problemi bit-taħbit tal-qalb - jista' jkun mgħaġġel wisq jew irregolari, jew ikun hemm taħbit żejjed - dan jista' jidher fl-intraċċar tal-qalb (elettrokardjogramma jew ECG),
- problemi biċ-ċirkolazzjoni tad-demm,
- pressjoni tad-demm baxxa,
- tħarhir, tiegħu nifs malajr wisq, tisgħol id-demm jew riq bid-demm, tinfaṡ, tinfaṡ,
- indigestjoni,
- stitikezza,
- thossok minfuħ (distensjoni addominali),
- fwied mkabbar,
- infjammazzjoni tal-fwied,
- problemi bil-gilda, dbabar ħomor jew vjola fuq il-gilda (petechiae), gilda infjammata (dermatite), telf tax-xaġħar,
- uġiġħ fid-dahar,
- nefha fl-estremittajiet,
- thossok dgħajjef, għajjien ħafna jew mħeddel jew mhux f'tiegħek.

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

- anafilassi (reazzjoni allergika severa).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Cresemba

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Cresemba

- Is-sustanza attiva hi isavuconazole. Kull kapsula fiha jew 74.5 mg isavuconazonium sulfate, li jikkorrispondi għal 40 mg isavuconazole (għal Cresemba 40 mg kapsuli ibsin) jew 186.3 mg isavuconazole sulfate, li jikkorrispondi għal 100 mg isavucanazole (għal Cresemba 100 mg kapsuli ibsin).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - Kontenut tal-kapsula: magnesium citrate (anidru), microcrystalline cellulose (E460), talc (E553b), silica, anidru kollojdali, stearic acid.

- Il-qoxra tal-kapsula għal Cresemba 40 mg kapsuli ibsin: hypromellose, iron oxide aħmar (E172), titanium dioxide (E171).
- Il-qoxra tal-kapsula għal Cresemba 100 mg kapsuli ibsin: hypromellose, red iron oxide (E172) (korp tal-kapsula biss), titanium dioxide (E171), gellan gum, potassium acetate, disodium edetate, sodium laurilsulfate.
- Linka tal-istampar: shellac (E904), propylene glycol (E1520), potassium hydroxide, blaxk iron oxide (E172).

Kif jidher Cresemba u l-kontenut tal-pakkett

Cresemba 40 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ta' lewn kannella ħamrani b'għatu mmarkat b'"CR40" b'linka sewda.

Cresemba 100 mg kapsuli ibsin huma kapsuli ta' lewn kannella fl-aħmar immarkati b'"100" f'linka sewda u għatu abjad immarkat b'"C" b'linka sewda.

Cresemba 40 mg kapsuli ibsin jiġu f'kartun li fih 35 kapsula. Kull kartuna fiha seba' folji tal-aluminju b'5 kapsuli kull waħda.

Cresemba 100 mg kapsuli ibsin jiġu f'kartun li fih 14-il kapsula. Kull kartuna fiha 2 folji tal-aluminju b'7 kapsuli kull waħda.

Kull but ta' kapsula huwa kollegat ma' but li fih 'dessikant' sabiex jipproteġi l-kapsula mill-umdità.

Ittaqqabx il-folja li fiha d-dessikant.

M'għandekx tibra' jew tuża d-dessikant.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Il-Ġermanja

Manifattur:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ir-Renju Unit (l-Irlanda ta' Fuq)

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

Anness IV

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal isavuconazole, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar iponatremija minn provi kliniċi, il-letteratura, rapporti spontani inkluż 23 każ b' relazzjoni temporali mill-qrib, 11-il każ b' de-challenge pożittiv u każ wieħed b' re-challenge pożittiv, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn isavuconazole u iponatremija hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti li fihom isavuconazole għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal isavuconazole, is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom isavuconazole mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.