

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 200 mg isavuconazol (in de vorm van 372,6 mg isavuconazoniumsulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Wit tot geel poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CRESEMBA is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten van 1 jaar en ouder voor de behandeling van

- invasieve aspergillose
- mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is (zie rubriek 4.4 en 5.1)

Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmelveelgeneesmiddelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vroege doelgerichte therapie (preventieve of diagnostisch gestuurde therapie) kan worden ingesteld in afwachting van bevestiging van de ziekte door specifieke diagnostische tests. Zodra deze resultaten echter beschikbaar zijn, dient de antischimmelbehandeling in overeenstemming hiermee te worden aangepast.

Gedetailleerde informatie over de aanbevolen doseringen is te vinden in de onderstaande tabel:

Tabel 1 Aanbevolen dosering

	Startdosering (elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur)¹	Onderhoudsdosering (eenmaal daags)²
Volwassenen	200 mg isavuconazol (één injectieflacon) ³	200 mg isavuconazol (één injectieflacon) ³
Pediatrische patiënten vanaf 1 jaar tot jonger dan 18 jaar		
Lichaamsgewicht ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (één injectieflacon) ³	200 mg isavuconazol (één injectieflacon) ³
Lichaamsgewicht < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
¹ Zes toedieningen in totaal. ² Onderhoudsdosering: vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. ³ Na reconstitutie en verdunning.		

De maximale afzonderlijke startdosering of dagelijkse onderhoudsdosering die aan een pediatrische patiënt mag worden gegeven, is 200 mg isavuconazol.

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1).

Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen (zie rubriek 5.1 en 5.3).

Overstappen op orale toediening van isavuconazol

CRESEMBA is beschikbaar in harde capsules van 100 mg en 40 mg. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98%, zie rubriek 5.2) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is. Voor gedetailleerde aanbevolen doseringen, zie rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken van CRESEMBA 40 mg en 100 mg harde capsules.

Ouderen

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor oudere patiënten, hoewel de klinische ervaring met oudere patiënten beperkt is.

Nierinsufficiëntie

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor volwassen patiënten met nierinsufficiëntie, ook niet bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 5.2).

Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie, aangezien er geen relevante gegevens beschikbaar zijn.

Leverinsufficiëntie

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor volwassen patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Isavuconazol werd niet onderzocht bij volwassen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien er geen relevante gegevens beschikbaar zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van isavuconazol bij pediatrische patiënten die jonger zijn dan 1 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan hantering of toediening van het geneesmiddel

CRESEMBA moet voor de toediening worden gereconstitueerd en dan verder worden verdund tot een concentratie die overeenkomt met een bereik van 0,4 tot 0,8 mg/ml isavuconazol. CRESEMBA wordt toegediend via een intraveneuze infusie van ten minste 1 uur om het risico op infusiegerelateerde reacties te beperken. Hogere concentraties moeten worden vermeden, omdat deze lokale irritatie op de plaats van de infusie kunnen veroorzaken. De infusie moet worden toegediend met een infusieset met een in de lijn geplaatst filter dat een membraan met microporiën heeft dat is gemaakt van polyethersulfon (PES) en waarvan de poriën tussen 0,2 µm en 1,2 µm groot zijn. CRESEMBA mag alleen als intraveneuze infusie worden toegediend.

Voor gedetailleerde instructies voor de reconstitutie en verdunning van CRESEMBA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met een hoge-dosis ritonavir (> 200 mg elke 12 uur) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital), fenytoïne en sint-janskruid, of met matige CYP3A4/5-inductoren, zoals efavirenz, nafcilline en etravirine (zie rubriek 4.5).

Patiënten met familiaal kort QT-syndroom (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties op isavuconazol kunnen resulteren in: anafylactische reactie, hypotensie, respiratoir falen, dyspneu, geneesmiddelenruptie, pruritus en huiduitslag (zie rubriek 4.8). In geval van anafylactische reactie dient het gebruik van isavuconazol onmiddellijk te worden gestaakt en dient een geschikte medische behandeling te worden gestart.

Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azool-antischimmelmiddelen.

Infusiegerelateerde reacties

Tijdens intraveneuze toediening van isavuconazol werden infusiegerelateerde reacties vastgesteld, waaronder hypotensie, dyspneu, duizeligheid, paresthesie, misselijkheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8). Als deze reacties optreden, moet de infusie beëindigd worden.

Ernstige bijwerkingen aan de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen aan de huid, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, gemeld tijdens de behandeling met azool-antischimmelmiddelen. Als een patiënt ernstige bijwerkingen aan de huid heeft, moet de behandeling met CRESEMBA worden beëindigd.

Cardiovasculair

Verkorting van het QT-interval

Isavuconazol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met familiaal kort-QT-syndroom (zie rubriek 4.3).

In een QT-onderzoek bij gezonde proefpersonen verkortte isavuconazol het QTc-interval op een concentratie-afhankelijke wijze. Bij een dosering van 200 mg was het gemiddelde van de kleinste kwadraten (LSM) vergeleken met de placebo 13,1 ms 2 uur na toediening [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Een verhoging van de dosis naar 600 mg resulteerde in een LSM-verschil van de placebo van 24,6 ms 2 uur na toediening [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verkorten, zoals rufinamide.

Verhoogde levertransaminasen of hepatitis

In klinische onderzoeken zijn verhoogde waarden voor levertransaminasen waargenomen (zie rubriek 4.8). De verhoogde waarden voor levertransaminasen vereisten zelden de beëindiging van de behandeling met isavuconazol. Monitoring van leverenzymen moet overwogen worden, indien klinisch geïndiceerd. Hepatitis werd gerapporteerd met antifungale geneesmiddelen uit de azoolgroep inclusief isavuconazol.

Ernstige leverinsufficiëntie

Isavuconazol werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

CYP3A4/5-remmers

Ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verdubbelde blootstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4/5-remmers zullen naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering isavuconazol hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.5).

CYP3A4/5-inductoren

Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazon, kan resulteren in lichte tot matige daling van de plasmaspiegels van isavuconazol; gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren moet worden vermeden, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5).

CYP3A4/5-substraten, waaronder immunosuppressiva

Isavuconazol kan worden beschouwd als een matige remmer van CYP3A4/5 en de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kan hoger zijn wanneer ze gelijktijdig met isavuconazol worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van isavuconazol met CYP3A4-substraten, zoals de immunosuppressiva tacrolimus, sirolimus of ciclosporine, kan de systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen verhogen. Gepaste therapeutische geneesmiddelenmonitoring en aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn tijdens gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.5).

CYP2B6-substraten

Isavuconazol is een inductor van CYP2B6. De systemische blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6 kan lager zijn bij gelijktijdige toediening met isavuconazol. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van CYP2B6-substraten, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zoals cyclofosfamide, en isavuconazol. Het gebruik van het CYP2B6-substraat efavirenz met isavuconazol is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz een matige inductor is van CYP3A4/5 (zie rubriek 4.3).

Pgp-substraten

Isavuconazol kan de blootstelling aan geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vergroten. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals digoxine, colchicine en dabigatranetexilaat, kan noodzakelijk zijn wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met isavuconazol (zie rubriek 4.5).

Beperkingen van de klinische gegevens

De klinische gegevens voor isavuconazol voor de behandeling van mucormycose zijn beperkt. Ze omvatten de gegevens van één prospectieve, niet-gecontroleerde klinische studie bij 37 volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die isavuconazol kregen als primaire behandeling of omdat andere antischimmelbehandelingen (voornamelijk amfotericine B) ongeschikt waren.

Voor afzonderlijke *Mucorales*-soorten zijn de klinische werkzaamheidsgegevens zeer beperkt. Vaak zijn er maar gegevens van één of twee patiënten (zie rubriek 5.1). Er waren slechts voor een kleine subgroep gevoeligheidsgegevens beschikbaar. Deze gegevens wijzen erop dat de concentraties isavuconazol die *in vitro* nodig zijn voor de remming zeer sterk variëren tussen de soorten/klassen binnen de orde van de *Mucorales*, en dat de concentraties in het algemeen hoger zijn dan de concentraties die nodig zijn om de *Aspergillus*-soorten te remmen. Opgemerkt dient te worden dat er in het geval van mucormycose geen specifieke studie ter vaststelling van de dosis is uitgevoerd, en dat de patiënten dezelfde dosis isavuconazol kregen als de dosis die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die mogelijk effect hebben op de farmacokinetiek van isavuconazol

Isavuconazol is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 en/of CYP3A5 kan de plasmaconcentraties van isavuconazol verhogen. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die inductoren zijn van CYP3A4 en/of CYP3A5 kan de plasmaconcentraties van isavuconazol verlagen.

Geneesmiddelen die CYP3A4/5 remmen

Gelijktijdige toediening van isavuconazol met de sterke CYP3A4/5-remmer ketoconazol is gecontra-indiceerd, omdat dit geneesmiddel de plasmaconcentraties van isavuconazol aanmerkelijk kan verhogen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verdubbelde blootstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4-remmers, zoals claritromycine, indinavir en saquinavir, zullen gezien hun relatieve potentie naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering isavuconazol hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.4).

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor matige tot lichte CYP3A4/5-remmers.

Geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren

Gelijktijdige toediening van isavuconazol met krachtige CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital), fenytoïne en sint-janskruid, of met matige CYP3A4/5-inductoren, zoals efavirenz, nafcilline en etravirine is gecontra-indiceerd, omdat deze geneesmiddelen de plasmaconcentraties van isavuconazol aanmerkelijk kunnen verlagen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazon, kan resulteren in lichte tot matige daling van de plasmaspiegels van isavuconazol en gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren moet worden vermeden, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met hoge doses ritonavir (> 200 mg tweemaal daags) is gecontra-indiceerd, omdat ritonavir in hoge doseringen CYP3A4/5 kan induceren en de plasmaconcentraties van isavuconazol kan verlagen (zie rubriek 4.3).

Isavuconazol kan de blootstellingen van andere geneesmiddelen beïnvloeden

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4/5

Isavuconazol is een matige remmer van CYP3A4; gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4/5 kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6

Isavuconazol is een lichte CYP2B6-inductor en gelijktijdige toediening van isavuconazol kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van CYP2B6-substraten.

Geneesmiddelen die door Pgp worden getransporteerd in het darmkanaal

Isavuconazol is een lichte remmer van P-glycoproteïne (Pgp) en gelijktijdige toediening met isavuconazol kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van Pgp-substraten.

Geneesmiddelen die door BCRP worden getransporteerd

Isavuconazol is *in vitro* een BCRP-remmer en de plasmaconcentraties van BCRP-substraten kunnen daardoor verhoogd zijn. Er is voorzichtigheid geboden als isavuconazol gelijktijdig wordt toegediend met BCRP-substraten.

Geneesmiddelen die door de nieren worden uitgescheiden met behulp van transporteiwitten

Isavuconazol is een lichte remmer van de organische kationtransporter 2 (OCT2). Gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT2 kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Uridine-disfosfaat-glucuronosyltransferase (UGT)-substraten

Isavuconazol is een lichte UGT-remmer. Gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van UGT kan resulteren in licht verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Interactietabel

In Tabel 2 hieronder staan de interacties weergegeven tussen isavuconazol en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (een verhoging wordt aangegeven met ↑, een verlaging met ↓), geordend per therapeutische klasse. Tenzij anders staat vermeld, zijn de studies die in Tabel 2 staan weergegeven, uitgevoerd bij volwassenen met de aanbevolen dosering isavuconazol.

Tabel 2 Interacties

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (sterke CYP3A4/5-inductoren)	Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A-inductie door carbamazepine, fenytoïne en langwerkende barbituraten, zoals fenobarbital).	Gelijktijdige toediening van isavuconazol en carbamazepine, fenytoïne en langwerkende barbituraten, zoals fenobarbital, is gecontra-indiceerd.
<i>Antibiotica</i>		
Rifampicine (sterke CYP3A4/5-inductor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en rifampicine is gecontra-indiceerd.
Rifabutine (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en rifabutine is gecontra-indiceerd.
Nafcilline (matige CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en nafcilline is gecontra-indiceerd.
Clarithromycine (sterke CYP3A4/5-remmer)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen.
<i>Antischimmelgeneesmiddelen</i>		
Ketoconazol (sterke CYP3A4/5-remmer)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5-remming)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en ketoconazol is gecontra-indiceerd.
<i>Kruidengeneesmiddelen</i>		
Sint-janskruid (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4-inductie).	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5-substraten)	Ciclosporine: AUC _{inf} : ↑ 29%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
	C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4-remming)	Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus: monitoring van de plasmaspiegels en, indien nodig, gepaste aanpassing van de dosering.
Mycofenolaat mofetil (MMF) (UGT-substraat)	Mycofenolzuur (MPA, actieve metaboliet): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. MMF: monitoring van MPA-gerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen.
Prednison (CYP3A4-substraat)	Prednisolon (actieve metaboliet): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4-remming) Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4/5-inductie)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's.
Opioiden		
Kortwerkende opiaten (alfentanil, fentanyl) (CYP3A4/5-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging in de concentraties van kortwerkende opiaten optreden. (CYP3A4/5-remming).	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Kortwerkende opiaten (alfentanil, fentanyl): nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Methadon (CYP3A4/5-, 2B6- en 2C9-substraat)	S-methadon (inactieve isomeer van opiaat) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% verkorting van de terminale halfwaardetijd R-methadon (actieve isomeer van opiaat) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6-inductie)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Methadon: geen aanpassing van de dosering vereist.
Antikankergeneesmiddelen		

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine) (Pgp-substraten)	Niet onderzocht. Er kan een stijging in de vinca-alkaloïdenconcentraties optreden. (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Vinca-alkaloïden: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltotoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Cyclofosfamide (CYP2B6-, CYP3A4-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging of daling van de actieve metabolieten van cyclofosfamide optreden. (CYP2B6-inductie, CYP3A4-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Cyclofosfamide: nauwkeurige monitoring voor het optreden van verminderde werkzaamheid of verhoogde toxiciteit en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Methotrexaat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substraat)	Methotrexaat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabool: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanisme onbekend)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Methotrexaat: geen aanpassing van de dosering vereist.
Andere antikankergeneesmiddelen (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan) (BCRP-substraten)	Niet onderzocht. Er kunnen stijgingen in de plasmaconcentraties van daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron en topotecan optreden. (BCRP-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron of topotecan: nauwkeurige monitoring van het optreden van geneesmiddeltotoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Anti-emetica		
Aprepitant (lichte CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4/5-inductie)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's.
Antidiabetica		
Metformine (OCT1-, OCT2- en MATE1-substraat)	Metformine: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Metformine: er kan verlaging van de dosering vereist zijn.
Repaglinide (CYP2C8- en OATP1B1-substraat)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Repaglinide: geen aanpassing van de dosering vereist.
Pioglitazon (lichte CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht.	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
	Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	voordeel groter wordt geacht dan het risico.
Antistollingsmiddelen		
Dabigatranetexilaat (Pgp-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de dabigatranetexilaatconcentraties optreden. (Pgp-remming).	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Dabigatranetexilaat heeft een kleine therapeutische breedte en moet worden gemonitord en, indien nodig, moet de dosering worden verlaagd.
Warfarine (CYP2C9-substraat)	S-warfarine AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarine AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Warfarine: geen aanpassing van de dosering vereist.
Antiretrovirale geneesmiddelen		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (sterke CYP3A4/5-remmers en -substraten)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanisme onbekend) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist ; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Lopinavir/ritonavir: geen aanpassing van de dosering van elke 12 uur 400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir vereist, maar wel nauwkeurige monitoring voor het optreden van verminderde antivirale werkzaamheid.
Ritonavir (bij doses > 200 mg elke 12 uur) (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Ritonavir kan bij hoge doseringen de concentraties isavuconazol aanzienlijk verlagen. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en hoge doses ritonavir (> 200 mg elke 12 uur) is gecontra-indiceerd.
Efavirenz (matige CYP3A4/5-inductor en CYP2B6-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een daling van de efavirenzconcentraties optreden. (CYP2B6-inductie) Er kan een significante daling in de plasmaconcentraties van isavuconazol optreden	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en efavirenz is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C _{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
	(CYP3A4/5-inductie)	
Etravirine (matige CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en etravirine is gecontra-indiceerd.
Indinavir (sterke CYP3A4/5-remmer en -substraat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanisme onbekend) Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Indinavir: nauwkeurige monitoring voor het optreden van verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, verhoging van de dosering.
Saquinavir (sterke CYP3A4/5-remmer)	Niet onderzocht. De plasmaconcentraties saquinavir kunnen dalen (zoals is waargenomen met lopinavir/ritonavir) of stijgen. (CYP3A4-remming) Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Saquinavir: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltotoxiciteit en/of verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Overige proteaseremmers (bijv. fosamprenavir) (sterke of matige CYP3A4/5-remmers en -substraten)	Niet onderzocht. Proteaseremmerconcentraties kunnen dalen (zoals is waargenomen met lopinavir/ritonavir) of stijgen. (CYP3A4-remming) Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Proteaseremmers: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltotoxiciteit en/of verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Overige NNRTI (bv. nevirapine) (CYP3A4/5- en 2B6-inductoren en -substraten)	Niet onderzocht. De NNRTI-concentraties kunnen dalen (CYP2B6-inductie door isavuconazol) of stijgen. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. NNRTI's: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltotoxiciteit en/of verminderde antivirale

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
		werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Maagzuurremmers		
Esomeprazol (CYP2C19-substraat en maagzuur-pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Esomeprazol: geen aanpassing van de dosering vereist.
Omeprazol (CYP2C19-substraat en maagzuur-pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Omeprazol: geen aanpassing van de dosering vereist.
Vetverlagende geneesmiddelen		
Atorvastatine en overige statines (CYP3A4-substraten, bv. simvastatine, lovastatine en rosuvastatine) (CYP3A4/5- en/of BCRP-substraten)	Atorvastatine: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Overige statines werden niet onderzocht. Er kan een stijging van de statineconcentraties optreden. (CYP3A4/5- of BCRP-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Op basis van de resultaten met atorvastatine is het niet vereist om de dosering van statines aan te passen. Monitoring van bijwerkingen die typerend voor statines zijn, wordt wel aanbevolen.
Geneesmiddelen tegen aritmie		
Digoxine (Pgp-substraat)	Digoxine: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Digoxine: serumdigoxineconcentraties moeten worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering.
Orale voorbehoedsmiddelen		
Ethinylestradiol en norethisteron (CYP3A4/5-substraten)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethisteron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Ethinylestradiol en norethisteron: geen aanpassing van de dosering vereist.
Hoestmiddelen		
Dextromethorfan (CYP2D6-substraat)	Dextromethorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrofan (actieve metabooliet): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Dextromethorfan: geen aanpassing van de dosering vereist.
Benzodiazepinen		
Midazolam (CYP3A4/5-substraat)	Orale midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Midazolam: nauwkeurige monitoring van klinische verschijnselen en symptomen

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C _{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
		wordt aanbevolen en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Geneesmiddelen tegen jicht		
Colchicine (Pgp-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de colchicineconcentraties optreden. (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Colchicine heeft een kleine therapeutische breedte en moet worden gemonitord. Indien nodig moet de dosering worden verlaagd.
Natuurlijke producten		
Cafeïne (CYP1A2-substraat)	Cafeïne: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Cafeïne: geen aanpassing van de dosering vereist.
Hulpmiddelen om te stoppen met roken		
Bupropion (CYP2B6-substraat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6-inductie)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Bupropion: indien nodig, verhoging van de dosering.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer; Pgp, P-glycoproteïne.

a) % verlaging van de gemiddelde dalpiegels

b) Indinavir werd uitsluitend bestudeerd na een enkele dosis van 400 mg isavuconazol.

AUC_{inf} = gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-profielen, geëxtrapoleerd tot het oneindige; AUC_{tau} = gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-profielen gedurende het interval van 24 uur bij steady-state;

C_{max} = piekplasmaconcentratie; C_{min,ss} = dalpiegels bij steady-state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van CRESEMBA bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

CRESEMBA mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, behalve door patiënten met ernstige of mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties wanneer de verwachte voordelen van isavuconazol opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

CRESEMBA wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat isavuconazol of metabolieten van isavuconazol in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen en zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met CRESEMBA.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van isavuconazol op de vruchtbaarheid van mensen. Proefdierstudies toonden geen verminderde vruchtbaarheid aan bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Isavuconazol heeft een mogelijk matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten vermijden te rijden of machines bedienen wanneer ze symptomen van verwardheid, slaperigheid, flauwte en/of duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen bij volwassenen waren verhoogde leverfunctietests (7,9%), misselijkheid (7,4%), braken (5,5%), dyspneu (3,2%), buikpijn (2,7%), diarree (2,7%), reactie op de injectieplaats (2,2%), hoofdpijn (2,0%), hypokaliëmie (1,7%) en uitslag (1,7%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot permanente beëindiging van de behandeling met isavuconazol bij volwassenen waren verwardheid (0,7%), acuut nierfalen (0,7%), verhoogde bilirubinespiegels in het bloed (0,5%), convulsie (0,5%), dyspneu (0,5%), epilepsie (0,5%), respiratoir falen (0,5%) en braken (0,5%).

Tabel met een lijst van bijwerkingen

In Tabel 3 hieronder staan de bijwerkingen van isavuconazol tijdens de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij volwassenen, op volgorde van systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); en soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gesorteerd op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 3 Samenvatting van bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Neutropenie, trombocytopenie [^] , pancytopenie, leukopenie [^] , anemie [^]
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid [^]
Niet bekend	Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust
Soms	Hypomagnesiëmie, hypoglykemie, hypoalbuminemie, ondervoeding [^] , hyponatriëmie
Psychische stoornissen	
Vaak	Delirium ^{^#}
Soms	Depressie, insomnia [^]
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, somnolentie
Soms	Convulsie [^] , syncope, duizeligheid, paresthesie [^] , encefalopathie, presyncope, perifere neuropathie, dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms	Atriumfibrilleren, tachycardie, bradycardie [^] , palpitaties, atriumfladderen, QT-interval verkort in elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire extrasystole, supraventriculaire extrasystole
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Tromboflebitis [^]
Soms	Circulatoire collaps, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu [^] , acuut respiratoir falen [^]
Soms	Bronchospasmen, tachypneu, hemoptyse, epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Braken, diarree, misselijkheid, buikpijn [^]
Soms	Dyspepsie, constipatie, abdominale distensie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde leverfunctietests ^{^#}
Soms	Hepatomegalie, Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag [^] , pruritus
Soms	Petechiën, alopecia, geneesmiddelen-eruptie, dermatitis [^]
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst [^] , vermoeidheid, reactie op de injectieplaats [^]
Soms	Perifeer oedeem [^] , malaise, asthenie

[^] Geeft aan dat groepering heeft plaatsgevonden van gepaste voorkeurstermen in één enkel medisch concept.

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

Zie de rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Delirium omvat reacties van verwardheid.

Verhoogde leverfunctietests omvatten verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloedspiegel van alkalinefosfatase, verhoogde bloedspiegel van bilirubine, verhoogde bloedspiegel van lactaatdehydrogenase, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctietests en verhoogde transaminasen.

Laboratoriumeffecten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie van 516 patiënten met een invasieve schimmelinfectie die werd veroorzaakt door een *Aspergillus*-schimmel of een andere filamenteuze schimmel werden verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) > 3 x bovengrens van de normaalwaarde (ULN) gemeld aan het eind van de studiebehandeling bij 4,4% van de patiënten die isavuconazol kregen. Bij 1,2% van de patiënten die met isavuconazol werden behandeld, werden duidelijke verhogingen van levertransaminasen van > 10 x ULN waargenomen.

Pediatrische patiënten

De klinische veiligheid van isavuconazol werd beoordeeld bij 77 pediatrische patiënten die ten minste één dosis intraveneus of oraal isavuconazol kregen. Het ging om 46 pediatrische patiënten die één enkele dosis isavuconazol kregen en die ook andere antischimmelveelzeggemiddelen als profylaxe kregen, en 31 patiënten met vermoedelijke of bevestigde invasieve aspergillose of mucormycose die isavuconazol kregen als primaire therapie gedurende maximaal 181 dagen. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van isavuconazol bij de pediatrische patiënten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die vaker werden gemeld bij een supratherapeutische dosering van isavuconazol (equivalent aan 600 mg isavuconazol per dag), geëvalueerd in een QT-studie, dan in de groep met een therapeutische dosering (equivalent aan een dosis van 200 mg isavuconazol per dag) omvatten: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, somnolentie, aandachtsstoornissen, dysgeusie, droge mond, diarree, orale hypesthesie, braken, opvliegers, angst, rusteloosheid, palpitaties, tachycardie, fotofobie en artralgie.

Handelen bij overdosering

Isavuconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse. Er is geen specifiek antidotum voor isavuconazol. Bij overdosering moet ondersteunend worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazool- en tetrazoolderivaat, ATC-code: J02AC05.

Werkingsmechanisme

Isavuconazol is de werkzame stof die wordt gevormd na orale of intraveneuze toediening van isavuconazoniumsulfaat (zie rubriek 5.2).

Isavuconazol heeft een fungicide werking doordat het de synthese van ergosterol, een sleutelcomponent van het schimmelcelmembraan, blokkeert door de remming van het van cytochroom P-450 afhankelijke enzym lanosterol 14-alfa-demethylase dat verantwoordelijk is voor de omzetting van lanosterol in ergosterol. Dit resulteert in een ophoping van gemethyleerde sterolprecursoren en een depletie van ergosterol in het celmembraan, waardoor de structuur en functie van het schimmelcelmembraan worden verzwakt.

Microbiologie

In diermodellen van uitgebreide en pulmonale aspergillose wordt de farmacodynamische (PD) index, die belangrijk is voor de werkzaamheid, berekend door de blootstelling te delen door de minimale, inhiberende concentratie (MIC) (AUC/MIC).

Er kon voor de verschillende soorten (*Aspergillus* en *Mucorales*) nog geen duidelijke correlatie worden vastgesteld tussen *in vitro* MIC en klinische respons.

De isavuconazolconcentraties die nodig waren om *Aspergillus* soorten en soorten/klassen van de orde *Mucorales* te remmen waren *in vitro* zeer variabel. In het algemeen waren er hogere concentraties isavuconazol nodig om *Mucorales* te remmen dan om de meeste *Aspergillus*-soorten te remmen.

Er is klinische werkzaamheid aangetoond tegen de volgende *Aspergillus*-soorten: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* en *A. terreus* (zie onder).

Resistentiemechanisme(n)

Verminderde gevoeligheid voor antischimmelgeneesmiddelen met triazool wordt geassocieerd met mutaties in de cyp51A- en cyp51B-genen van de schimmels die coderen voor het doeleiwit lanosterol 14-alfa-demethylase, dat betrokken is bij de biosynthese van ergosterol. Er zijn meldingen van schimmelsoorten met *in vitro* een verminderde gevoeligheid voor isavuconazol en kruisresistentie met voriconazol en andere antischimmelgeneesmiddelen met triazool kan niet worden uitgesloten.

Tabel 4 EUCAST-breekpunten

Aspergillus-soorten	MIC-breekpunt (Minimal Inhibitory Concentration) (mg/l)	
	≤G (gevoelig)	>R (resistent)
<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

Er zijn momenteel onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om klinische breekpunten voor andere *Aspergillus*-soorten vast te stellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van invasieve aspergillose

De veiligheid en werkzaamheid van isavuconazol voor de behandeling van volwassen patiënten met invasieve aspergillose werd geëvalueerd in een dubbelblinde, actief-gecontroleerde klinische studie met 516 patiënten met een invasieve schimmelziekte die werd veroorzaakt door een *Aspergillus*-soort of een andere filamenteuze schimmel. In de 'intention-to-treat' (ITT)-populatie kregen 258 patiënten isavuconazol en 258 andere patiënten kregen voriconazol. Isavuconazol werd elke 8 uur, gedurende de eerste 48 uur intraveneus toegediend (equivalent aan 200 mg isavuconazol), gevolgd door eenmaal daags een intraveneuze of orale behandeling (equivalent aan 200 mg isavuconazol). De in het protocol gedefinieerde maximale behandelingsduur was 84 dagen. De mediane behandelingsduur was 45 dagen.

De totale respons aan het eind van de behandeling (EOT) in de myITT-populatie (patiënten met bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose op basis van cytologie, histologie, cultuur of galactomannan-bepaling) werd blind beoordeeld door een onafhankelijk Gegevensbeoordelingscomité. De myITT-populatie bestond uit 123 patiënten die isavuconazol kregen en 108 patiënten die voriconazol kregen. De totale respons in deze populatie was $n = 43$ (35%) voor isavuconazol en $n = 42$ (38,9%) voor voriconazol. Het aangepaste behandelingsverschil (voriconazol - isavuconazol) was 4,0% (95% betrouwbaarheidsinterval: -7,9; 15,9).

De totale mortaliteit op dag 42 in deze populatie was 18,7% voor isavuconazol en 22,2% voor voriconazol. Het aangepaste behandelingsverschil (isavuconazol - voriconazol) was -2,7 (95% betrouwbaarheidsinterval: -12,9; 7,5).

Behandeling van mucormycose

In een open-label, niet-gecontroleerde studie kregen 37 volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose isavuconazol in dezelfde dosering als die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose. De mediane behandelingsduur was 84 dagen voor de totale patiëntenpopulatie met mucormycose en 102 dagen voor de 21 patiënten die niet eerder waren behandeld voor mucormycose. Voor patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose, zoals vastgesteld door het onafhankelijke Gegevensbeoordelingscomité (GBC), was de totale mortaliteit op dag 84 43,2% (16/37) voor de totale patiëntenpopulatie, 42,9% (9/21) voor patiënten met mucormycose die isavuconazol als primaire behandeling kregen en 43,8% (7/16) voor patiënten met mucormycose die isavuconazol kregen en refractair of intolerant waren voor een eerdere antischimmelbehandeling (voornamelijk op amfotericine B-gebaseerde behandelingen). Het GBC oordeelde dat het totale succes aan het eind van de behandeling 11/35 (31,4%) was, waarbij 5 patiënten geheel waren genezen en 6 patiënten deels waren genezen. Er werd een stabiele respons gemeten bij 10/35 extra patiënten (28,6%). Van de 9 patiënten met mucormycose die werd veroorzaakt door *Rhizopus* spp toonden 4 patiënten een positieve respons op isavuconazol. Bij 5 patiënten met mucormycose die werd veroorzaakt door *Rhizomucor* spp werden geen positieve responsen waargenomen. De klinische ervaring met andere soorten is beperkt (*Lichtheimia* spp $n=2$, *Cunninghamella* spp $n=1$ en *Actinomucor elegans* $n=1$).

Pediatrische patiënten

De klinische veiligheid van isavuconazol werd beoordeeld bij 77 pediatrische patiënten die ten minste één dosis intraveneus of oraal isavuconazol kregen, onder wie 31 pediatrische patiënten die isavuconazol kregen in een klinische studie voor de behandeling van invasieve aspergillose of mucormycose. Isavuconazol was veilig en werd goed verdragen bij de behandeling van invasieve aspergillose en mucormycose met de beoogde behandelingsduur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Isavuconazoniumsulfaat is een in water oplosbare prodrug die intraveneus als infusie of oraal als harde capsule kan worden toegediend. Na toediening wordt isavuconazoniumsulfaat snel door plasma-esterasen gehydrolyseerd tot de werkzame stof isavuconazol. De plasmaconcentraties van de prodrug zijn erg laag en alleen korte tijd na intraveneuze toediening te meten.

Absorptie

Na orale toediening van CRESEMBA bij gezonde volwassen proefpersonen wordt de werkzame stof isavuconazol geabsorbeerd en die bereikt ongeveer 2-3 uur na enkelvoudige en herhaalde toediening de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) (zie Tabel 5).

Tabel 5 Steady-state farmacokinetische parameters van isavuconazol na orale toediening van CRESEMBA bij gezonde volwassenen

Parameter Statistische waarde	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Gemiddelde	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (u)		
Mediaan	3,0	4,0
Bereik	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Gemiddelde	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Zoals hieronder staat vermeld in Tabel 6 is de absolute biobeschikbaarheid van isavuconazol na orale toediening van een enkele dosis CRESEMBA 98%. Op basis van deze bevindingen kunnen intraveneuze en orale toediening worden afgewisseld.

Tabel 6 Farmacokinetische vergelijking van orale en intraveneuze toediening (gemiddelde) bij volwassenen

	Isavuconazol 400 mg oraal	Isavuconazol 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halfwaardetijd (h)	110	115

Effect van voedsel op absorptie

Orale toediening van CRESEMBA equivalent aan 400 mg isavuconazol bij een vetrijke maaltijd verminderde isavuconazol C_{max} met 9% en verhoogde de AUC met 9%. CRESEMBA kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Isavuconazol wordt zeer goed gedistribueerd met een gemiddeld steady-statevolume voor distributie (V_{ss}) van ongeveer 450 liter. Isavuconazol bindt zeer goed (> 99%) aan humane plasmaproteïnen, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

In-vitro- /in-vivostudies geven aan dat CYP3A4, CYP3A5 en vervolgens uridine-disfosfaat-glucuronosyltransferasen (UGT) betrokken zijn bij het metabolisme van isavuconazol.

Na een enkele dosis [cyano-¹⁴C] isavuconazonium en [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavuconazoniumsulfaat bij proefpersonen werden naast de werkzame stof (isavuconazol) en het niet-werkzame splijtproduct een aantal minder belangrijke metabolieten aangetoond. Behalve de werkzame stof isavuconazol werd geen enkele individuele metaboliet waargenomen met een AUC > 10% van de totale hoeveelheid radioactief gelabeld materiaal.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabeld isavuconazoniumsulfaat aan gezonde proefpersonen werd gemiddeld 46,1% van de radioactieve dosis teruggevonden in de feces en 45,5% in de urine.

De uitscheiding door de nieren van intact isavuconazol was minder dan 1% van de dosis die werd toegediend.

Het inactieve splijtproduct wordt voornamelijk geëlimineerd door middel van metabolisme en de daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten door de nieren.

Lineariteit/non-lineariteit

Studies bij gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van isavuconazol tot een dosis van 600 mg per dag proportioneel is.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

De pediatrische doseringsschema's werden bevestigd met behulp van een populatiefarmacokinetisch (popPK)-model dat werd ontwikkeld met behulp van gegevens van drie klinische studies (N = 97). Hiertoe behoorden twee klinische studies (N = 73) die werden uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 1 tot < 18 jaar, waarvan er 31 isavuconazol kregen voor de behandeling van invasieve aspergillose of mucormycose.

De voorspelde blootstellingen aan isavuconazol voor pediatrische patiënten bij steady state op basis van verschillende leeftijdsgroepen, gewicht, toedieningsweg en dosis worden weergegeven in Tabel 7.

Tabel 7 AUC-waarden (h•mg/l) van isavuconazol bij steady state per leeftijdsgroep, gewicht, toedieningsweg en dosis

Leeftijd (jaar)	Toedieningsweg	Gewicht (kg)	Dosis	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oraal	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oraal	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oraal	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oraal	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intraveneus en oraal	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intraveneus en oraal	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

De voorspelde blootstellingen voor pediatrische patiënten, ongeacht de toedieningsweg en leeftijdsgroep, waren vergelijkbaar met de blootstellingen bij steady state (AUCss) in een klinische studie bij volwassen patiënten met infecties die werden veroorzaakt door *Aspergillus*-soorten en andere filamenteuze schimmels (gemiddelde AUCss = 101,2 h•mg/l met een standaarddeviatie (SD) van 55,9, zie Tabel 7).

De voorspelde blootstellingen bij het pediatrische doseringsschema waren lager dan de blootstellingen voor volwassenen die meerdere dagelijkse supratherapeutische doses van 600 mg isavuconazol kregen (Tabel 5), waarbij bijwerkingen vaker voorkwamen (zie rubriek 4.9).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in de totale $C_{\max}$ en AUC van isavuconazol bij volwassen proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Van de 403 patiënten die isavuconazol kregen in de fase 3-studies, hadden 79 (20%) patiënten een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van minder dan 60 ml/min/1,73 m². Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder bij patiënten met het eindstadium van nierfalen. Isavuconazol is niet direct dialyseerbaar (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Nadat een enkele dosis van 100 mg isavuconazol was toegediend aan 32 volwassen patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) leverinsufficiëntie en 32 patiënten met matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie (bij 16 patiënten intraveneus en bij 16 patiënten oraal per Child-Pugh klasse), was het gemiddelde van de kleinste kwadraten van de systemische blootstelling (AUC) met 64% gestegen in de groep van Child-Pugh klasse A en met 84% in de groep van Child-Pugh klasse B in vergelijking tot 32 gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie die overeenkwamen in leeftijd en gewicht. De gemiddelde plasmaconcentraties ($C_{\max}$) waren 2% lager in de groep van Child-Pugh klasse A en 30% lager in de groep van Child-Pugh klasse B. Evaluatie van de farmacokinetiek van isavuconazol bij gezonde proefpersonen en patiënten met lichte en matige leverdisfunctie toonde aan dat de populaties met lichte en matige leverinsufficiëntie respectievelijk 40% en 48% lagere klaringswaarden (CL) hadden dan de gezonde populatie.

Er is geen aanpassing van de dosering vereist voor volwassen patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Isavuconazol werd niet onderzocht bij volwassen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en konijnen werd systemische blootstelling aan isavuconazol bij lagere dan therapeutische waarden geassocieerd met een dosisgerelateerde verhoging van de incidentie van skeletafwijkingen (rudimentaire extra ribben) in het nageslacht. Bij ratten werd ook een dosisgerelateerde verhoging van de incidentie van fusie van de zygomatiche boog in het nageslacht opgemerkt (zie rubriek 4.6).

Toediening van 90 mg/kg/dag (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol) isavuconazoniumsulfaat aan ratten tijdens de zwangerschap tot en met de speentijd toonde een verhoging in de perinatale mortaliteit van de pups aan. *In utero* blootstelling aan de werkzame stof isavuconazol had geen effect op de vruchtbaarheid of de normale ontwikkeling van de overlevende pups.

Intraveneuze toediening van met ¹⁴C-gelabelde isavuconazoniumsulfaat aan lacterende ratten resulteerde in het terugvinden van het radiolabel in de melk.

Isavuconazol had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die werden behandeld met een orale dosis tot 90 mg/kg/dag (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol).

Isavuconazol heeft geen waarneembaar mutageen of genotoxisch effect. Isavuconazol testte negatief in een terugmutatietest met bacteriën, was zwak clastogeen bij cytotoxische concentraties in de L5178Y tk+/- muis lymfoom-chromosoom aberratietest en toonde geen biologisch relevante of statistisch significante verhoging in de frequentie van micronuclei in een *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Isavuconazol heeft carcinogeen potentieel aangetoond in 2 jaar durende onderzoeken naar carcinogeniteit bij knaagdieren. Lever- en schildkliertumoren worden waarschijnlijk veroorzaakt door een knaagdierspecifiek mechanisme dat niet relevant is voor mensen. Huidfibromen en fibrosarcomen werden waargenomen bij mannelijke ratten. Het onderliggende mechanisme van dit effect is onbekend. Endometriumadenomen en carcinomen van de baarmoeder werden waargenomen bij vrouwelijke ratten, wat waarschijnlijk te wijten is aan een hormonale verstoring. Er is geen veiligheidsmarge voor deze effecten. De relevantie voor mensen van de huid- en baarmoedertumoren kan niet worden uitgesloten.

Isavuconazol remde het HERG-kaliumkanaal en het L-type calciumkanaal met een IC_{50} van respectievelijk 5,82 μ M en 6,57 μ M (respectievelijk 34 en 38 keer de humane niet-proteïne gebonden C_{max} bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). De *in vivo* toxicologische studies van 39 weken met herhaalde dosis bij apen toonden tot een dosis van 40 mg/kg/dag geen verlenging van het QTcF aan (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol).

Studies bij jonge dieren

Isavuconazoniumsulfaat vertoonde bij toediening aan jonge ratten een vergelijkbaar toxicologisch profiel als werd waargenomen bij volwassen dieren. Bij jonge ratten werd behandelingsgerelateerde toxiciteit waargenomen in de lever en schildklier, die als specifiek voor knaagdieren werd beschouwd. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Op basis van het niveau zonder waargenomen schadelijk effect bij jonge ratten waren de veiligheidsmarges voor isavuconazoniumsulfaat ongeveer 0,2 tot 0,5 maal de systemische blootstelling bij de klinische onderhoudsdosering voor pediatrische patiënten, wat vergelijkbaar is met de waargenomen veiligheidsmarges bij volwassen ratten.

Milieurisicobeoordeling (ERA)

Uit de milieurisicobeoordeling is gebleken dat isavuconazol een risico kan vormen voor het watermilieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Zwavelzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden, behalve die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

Er is een chemische en tijdens gebruik fysieke stabiliteit aangetoond na reconstitutie en verdunning van 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of van 6 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Als het geneesmiddel niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaliter zijn ze niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een type I glazen injectieflacon van 10 ml met een rubberen stop en aluminium kapje met een plastic zegel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitutie

Een injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 5 ml water voor injectie aan de injectieflacon. Het gereconstitueerde concentraat bevat 40 mg isavuconazol per ml. De injectieflacon moet worden geschud om het poeder volledig op te lossen. De gereconstitueerde oplossing moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde concentraat moet helder zijn en vrij van zichtbare deeltjes. Het moet voor toediening verder worden verdund.

Verdunning

Volwassenen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 37 kg:

Na reconstitutie moet al het gereconstitueerde concentraat uit de injectieflacon worden verwijderd en worden toegevoegd aan een infusiezak die 250 ml natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie bevat of 50 mg/ml (5%) dextrose-oplossing. De infusie-oplossing bevat ongeveer 0,8 mg isavuconazol per ml.

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht onder 37 kg:

De uiteindelijke concentratie van de infusie-oplossing moet tussen 0,4 en 0,8 mg isavuconazol per ml liggen. Hogere concentraties moeten worden vermeden, omdat deze lokale irritatie op de plaats van de infusie kunnen veroorzaken.

Om de uiteindelijke concentratie te verkrijgen, moet het juiste volume van het gereconstitueerde concentraat op basis van de aanbevolen pediatrische dosering (zie rubriek 4.2) uit de injectieflacon worden genomen en worden toegevoegd aan een infusiezak die de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel bevat.

Het juiste volume van de infusiezak wordt als volgt berekend:

$$[\text{Vereiste dosis (mg)/uiteindelijke concentratie (mg/ml)}] - \text{Volume van het concentraat (ml)}$$

Het concentraat kan worden verdund met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose-oplossing.

Toediening

Nadat het gereconstitueerde concentraat verder is verdund, kunnen er fijne witte tot doorschijnende deeltjes isavuconazol in de oplossing aanwezig zijn die niet neerslaan (maar worden verwijderd door een in de lijn geplaatst filter). De verdunde oplossing kan voorzichtig worden geschud of de zak kan worden gerold om de vorming van deeltjes te minimaliseren. Onnodig trillen of stevig schudden van de oplossing moet worden vermeden. De infusie-oplossing moet worden toegediend door middel van een infusieset met een in de lijn geplaatst filter (poriegrootte 0,2 µm tot 1,2 µm) dat gemaakt is van polyethersulfon (PES). Infusiepompen kunnen worden gebruikt en moeten vóór de infusieset worden geplaatst. Ongeacht de grootte van de gebruikte verpakking voor de infusie-oplossing moet het volledige volume van de verpakking worden toegediend om er zeker van te zijn dat de volledige dosis wordt toegediend.

Isavuconazol moet niet tegelijkertijd met andere intraveneuze producten in dezelfde lijn of canule worden geïnfundeerd.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

Indien mogelijk moet de intraveneuze toediening van isavuconazol zijn voltooid binnen 6 uur na reconstitutie en verdunning bij kamertemperatuur. Als dit niet mogelijk is, moet de infusie-oplossing direct na verdunning in de koelkast worden geplaatst waarna de infusie binnen 24 uur moet zijn voltooid. Voor verdere informatie over de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

Een bestaande intraveneuze lijn moet worden gespoeld met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met dextrose-oplossing van 50 mg/ml (5%).

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi injectieflacons die deels gebruikt zijn weg.

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1036/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2015

Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 40 mg harde capsules

CRESEMBA 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke CRESEMBA 40 mg harde capsule bevat 40 mg isavuconazol (in de vorm van 74,5 mg isavuconazoniumsulfaat).

Elke CRESEMBA 100 mg harde capsule bevat 100 mg isavuconazol (in de vorm van 186,3 mg isavuconazoniumsulfaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

CRESEMBA 40 mg harde capsule: Zweeds oranje (roodbruine) capsule met CR40 op de capsuledop in zwarte inkt. Lengte van de capsule: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg harde capsule: Zweeds oranje (roodbruin) capsulelichaam met het getal 100 erop in zwarte inkt en een witte capsuledop met een C erop in zwarte inkt. Lengte van de capsule: 24,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

CRESEMBA harde capsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en bij pediatrische patiënten vanaf 6 jaar voor de behandeling van

- invasieve aspergillose
- mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is (zie rubriek 4.4 en 5.1)

Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmelmiddelen.

CRESEMBA 40 mg harde capsules zijn bedoeld voor gebruik bij pediatrische patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vroege doelgerichte therapie (preventieve of diagnostisch gestuurde therapie) kan worden ingesteld in afwachting van bevestiging van de ziekte door specifieke diagnostische tests. Zodra deze resultaten echter beschikbaar zijn, dient de antischimmelbehandeling in overeenstemming hiermee te worden aangepast.

Behandeling

Gedetailleerde informatie over de aanbevolen doseringen is te vinden in de onderstaande tabellen:

Tabel 1 Aanbevolen dosering voor CRESEMBA bij volwassen patiënten

Startdosering (driemaal daags)¹		Onderhoudsdosering (eenmaal daags)²
elke 8 uur gedurende dag 1 en 2	totale dagelijkse dosis gedurende dag 1 en 2	
Twee 100 mg capsules	Zes 100 mg capsules	Twee 100 mg capsules

¹ Zes toedieningen in totaal.
² Vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering.

Tabel 2 Aanbevolen dosering voor CRESEMBA bij pediatrische patiënten vanaf 6 jaar tot jonger dan 18 jaar

Lichaamsgewicht (kg)	Startdosering (driemaal daags)¹		Onderhoudsdosering (eenmaal daags)²
	elke 8 uur gedurende dag 1 en 2	totale dagelijkse dosis gedurende dag 1 en 2	
16 kg tot < 18 kg	Twee 40 mg capsules	Zes 40 mg capsules	Twee 40 mg capsules
18 kg tot < 25 kg	Drie 40 mg capsules	Negen 40 mg capsules	Drie 40 mg capsules
25 kg tot < 32 kg	Vier 40 mg capsules	Twaalf 40 mg capsules	Vier 40 mg capsules
32 kg tot < 37 kg	Eén 100 mg capsule en twee 40 mg capsules	Drie 100 mg capsules en zes 40 mg capsules	Eén 100 mg capsule en twee 40 mg capsules
≥ 37 kg	Vijf 40 mg capsules of twee 100 mg capsules	Vijftien 40 mg capsules of zes 100 mg capsules	Vijf 40 mg capsules of twee 100 mg capsules

¹ Zes toedieningen in totaal.
² Vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering.

De maximale afzonderlijke startdosering of dagelijkse onderhoudsdosering die aan een patiënt mag worden gegeven is 200 mg isavuconazol.

Alle capsules voor één dosis moeten tegelijkertijd worden ingenomen.

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1).

Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen (zie rubriek 5.1 en 5.3).

Ouderen

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor oudere patiënten, hoewel de klinische ervaring met oudere patiënten beperkt is.

Nierinsufficiëntie

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor volwassen patiënten met nierinsufficiëntie, ook niet bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 5.2).

Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie, aangezien er geen relevante gegevens beschikbaar zijn.

Leverinsufficiëntie

Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor volwassen patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A en B) (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Isavuconazol werd niet onderzocht bij volwassen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Er kan geen doseringsadvies worden gegeven voor pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie, aangezien er geen relevante gegevens beschikbaar zijn.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten vanaf één jaar tot jonger dan 6 jaar, of met een lichaamsgewicht van minder dan 16 kg, of die niet in staat zijn om CRESEMBA harde capsules door te slikken, kunnen CRESEMBA als intraveneuze infusie krijgen.

Het gebruik van CRESEMBA 100 mg capsules is niet onderzocht bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4).

De veiligheid en werkzaamheid van CRESEMBA bij pediatrische patiënten die jonger zijn dan 1 jaar zijn niet vastgesteld.

Overstappen op intraveneuze infusie

CRESEMBA is ook beschikbaar als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat 200 mg isavuconazol bevat.

Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98%, zie rubriek 5.2) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is.

Wijze van toediening

CRESEMBA-capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

CRESEMBA-capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Er mag niet op de capsules worden gekauwd en ze mogen niet worden vernalen, opgelost of geopend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met ketoconazol (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met een hoge-dosis ritonavir (> 200 mg elke 12 uur) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital), fenytoïne en sint-janskruid, of met matige CYP3A4/5-inductoren, zoals efavirenz, nafcilline en etravirine (zie rubriek 4.5).

Patiënten met het familiaal kort QT-syndroom (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties op isavuconazol kunnen resulteren in: anafylactische reactie, hypotensie, respiratoir falen, dyspneu, geneesmiddelen-eruptie, pruritus en huiduitslag (zie rubriek 4.8). In geval van anafylactische reactie dient het gebruik van isavuconazol onmiddellijk te worden gestaakt en dient een geschikte medische behandeling te worden gestart.

Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azool-antischimmelmiddelen.

Ernstige bijwerkingen aan de huid

Er zijn ernstige bijwerkingen aan de huid, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, gemeld tijdens de behandeling met azool-antischimmelmiddelen. Als een patiënt ernstige bijwerkingen aan de huid heeft, moet de behandeling met CRESEMBA worden beëindigd.

Cardiovasculair

Verkorting van het QT-interval

Isavuconazol is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met familiaal kort-QT-syndroom (zie rubriek 4.3).

In een QT-onderzoek bij gezonde proefpersonen verkortte isavuconazol het QTc-interval op een concentratie-afhankelijke wijze. Bij een dosering van 200 mg was het gemiddelde van de kleinste kwadraten (LSM) vergeleken met de placebo 13,1 ms 2 uur na toediening [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Een verhoging van de dosis naar 600 mg resulteerde in een LSM-verschil van de placebo van 24,6 ms 2 uur na toediening [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verkorten, zoals rufinamide.

Verhoogde levertransaminasen of hepatitis

In klinische onderzoeken zijn verhoogde waarden voor levertransaminasen waargenomen (zie rubriek 4.8). De verhoogde waarden voor levertransaminasen vereisten zelden de beëindiging van de behandeling met isavuconazol. Monitoring van leverenzymen moet overwogen worden, indien klinisch geïndiceerd. Hepatitis werd gerapporteerd met antimycotica uit de klasse der azoolderivaten inclusief isavuconazol.

Ernstige leverinsufficiëntie

Isavuconazol werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2).

Pediatrische patiënten

Isavuconazol is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met nier- of leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten vanaf 6 jaar tot jonger dan 18 jaar met een lichaamsgewicht van ten minste 32 kg kunnen CRESEMBA 100 mg capsules krijgen. Het gebruik van CRESEMBA 100 mg capsules is echter niet onderzocht bij pediatrische patiënten.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

CYP3A4/5-remmers

Ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verdubbelde blootstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4/5-remmers zullen naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering isavuconazol hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.5).

CYP3A4/5-inductoren

Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazon, kan resulteren in lichte tot matige daling van de plasmaspiegels van isavuconazol; gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren moet worden vermeden, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5).

CYP3A4/5-substraten, waaronder immunosuppressiva

Isavuconazol kan worden beschouwd als een matige remmer van CYP3A4/5 en de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kan hoger zijn wanneer ze gelijktijdig met isavuconazol worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van isavuconazol met CYP3A4-substraten, zoals de immunosuppressiva tacrolimus, sirolimus of ciclosporine, kan de systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen verhogen. Gepaste therapeutische geneesmiddelenmonitoring en aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn tijdens gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.5).

CYP2B6-substraten

Isavuconazol is een inductor van CYP2B6. De systemische blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6 kan lager zijn bij gelijktijdige toediening met isavuconazol. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van CYP2B6-substraten, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zoals cyclofosfamide, en isavuconazol. Het gebruik van het CYP2B6-substraat efavirenz met isavuconazol is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz een matige inductor is van CYP3A4/5 (zie rubriek 4.3).

Pgp-substraten

Isavuconazol kan de blootstelling aan geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vergroten. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals digoxine, colchicine en dabigatranetexilaat, kan noodzakelijk zijn wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met isavuconazol (zie rubriek 4.5).

Beperkingen van de klinische gegevens

De klinische gegevens voor isavuconazol voor de behandeling van mucormycose zijn beperkt. Ze omvatten de gegevens van één prospectieve, niet-gecontroleerde klinische studie bij 37 volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die isavuconazol kregen als primaire behandeling of omdat andere antischimmelbehandelingen (voornamelijk amfotericine B) ongeschikt waren.

Voor afzonderlijke *Mucorales*-soorten zijn de klinische werkzaamheidsgegevens zeer beperkt. Vaak zijn er maar gegevens van één of twee patiënten (zie rubriek 5.1). Er waren slechts voor een kleine subgroep gevoeligheidsgegevens beschikbaar. Deze gegevens wijzen erop dat de concentraties isavuconazol die *in vitro* nodig zijn voor de remming zeer sterk variëren tussen de soorten/klassen binnen de orde van de *Mucorales*, en dat de concentraties in het algemeen hoger zijn dan de concentraties die nodig zijn om de *Aspergillus*-soorten te remmen. Opgemerkt dient te worden dat er in het geval van mucormycose geen specifieke studie ter vaststelling van de dosis is uitgevoerd, en dat de patiënten dezelfde dosis isavuconazol kregen als de dosis die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die mogelijk effect hebben op de farmacokinetiek van isavuconazol

Isavuconazol is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5 (zie rubriek 5.2). Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die remmers zijn van CYP3A4 en/of CYP3A5 kan de plasmaconcentraties van isavuconazol verhogen. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die inductoren zijn van CYP3A4 en/of CYP3A5 kan de plasmaconcentraties van isavuconazol verlagen.

Geneesmiddelen die CYP3A4/5 remmen

Gelijktijdige toediening van isavuconazol met de sterke CYP3A4/5-remmer ketoconazol is gecontra-indiceerd, omdat dit geneesmiddel de plasmaconcentraties van isavuconazol aanmerkelijk kan verhogen (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verdubbelde blootstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4-remmers, zoals claritromycine, indinavir en saquinavir, zullen gezien hun relatieve potentie naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering isavuconazol hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.4).

De dosering hoeft niet te worden aangepast voor matige tot lichte CYP3A4/5-remmers.

Geneesmiddelen die CYP3A4/5 induceren

Gelijktijdige toediening van isavuconazol met krachtige CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital), fenytoïne en sint-janskruid, of met matige CYP3A4/5-inductoren, zoals efavirenz, nafcilline en etravirine is gecontra-indiceerd, omdat deze geneesmiddelen de plasmaconcentraties van isavuconazol aanmerkelijk kunnen verlagen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazon, kan resulteren in lichte tot matige daling van de plasmaspiegels van isavuconazol en gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren moet worden vermeden, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige toediening met hoge doses ritonavir (> 200 mg tweemaal daags) is gecontra-indiceerd, omdat ritonavir in hoge doseringen CYP3A4/5 kan induceren en de plasmaconcentraties van isavuconazol kan verlagen (zie rubriek 4.3).

Isavuconazol kan de blootstellingen van andere geneesmiddelen beïnvloeden

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4/5

Isavuconazol is een matige remmer van CYP3A4; gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A4/5 kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6

Isavuconazol is een lichte CYP2B6-inductor en gelijktijdige toediening van isavuconazol kan resulteren in verlaagde plasmaconcentraties van CYP2B6-substraten.

Geneesmiddelen die door Pgp worden getransporteerd in het darmkanaal

Isavuconazol is een lichte remmer van P-glycoproteïne (Pgp) en gelijktijdige toediening met isavuconazol kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van Pgp-substraten.

Geneesmiddelen die door BCRP worden getransporteerd

Isavuconazol is *in vitro* een BCRP-remmer en de plasmaconcentraties van BCRP-substraten kunnen daardoor verhoogd zijn. Er is voorzichtigheid geboden als isavuconazol gelijktijdig wordt toegediend met BCRP-substraten.

Geneesmiddelen die door de nieren worden uitgescheiden met behulp van transporteiwitten

Isavuconazol is een lichte remmer van de organische kationtransporter 2 (OCT2). Gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van OCT2 kan resulteren in verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Uridine-disfosfaat-glucuronosyltransferase (UGT)-substraten

Isavuconazol is een lichte UGT-remmer. Gelijktijdige toediening van isavuconazol met geneesmiddelen die substraten zijn van UGT kan resulteren in licht verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen.

Interactietabel

In Tabel 3 hieronder staan de interacties weergegeven tussen isavuconazol en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (een verhoging wordt aangegeven met ↑, een verlaging met ↓), geordend per therapeutische klasse. Tenzij anders staat vermeld, zijn de studies die in Tabel 3 staan weergegeven, uitgevoerd met de aanbevolen dosering isavuconazol.

Tabel 3 Interacties

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Anticonvulsiva</i>		
Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (sterke CYP3A4/5-inductoren)	Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A-inductie door carbamazepine, fenytoïne en langwerkende barbituraten, zoals fenobarbital).	Gelijktijdige toediening van isavuconazol en carbamazepine, fenytoïne en langwerkende barbituraten, zoals fenobarbital, is gecontra-indiceerd.
<i>Antibiotica</i>		
Rifampicine (sterke CYP3A4/5-inductor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en rifampicine is gecontra-indiceerd.
Rifabutine (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en rifabutine is gecontra-indiceerd.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Nafcilline (matige CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en nafcilline is gecontra-indiceerd.
Clarithromycine (sterke CYP3A4/5-remmer)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen.
<i>Antischimmelgeneesmiddelen</i>		
Ketoconazol (sterke CYP3A4/5-remmer)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5-remming)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en ketoconazol is gecontra-indiceerd.
<i>Kruidengeneesmiddelen</i>		
Sint-janskruid (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4-inductie).	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en sint-janskruid is gecontra-indiceerd.
<i>Immunosuppressiva</i>		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5-substraten)	Ciclosporine: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus: monitoring van de plasmaspiegels en, indien nodig, gepaste aanpassing van de dosering.
Mycofenolaat mofetil (MMF) (UGT-substraat)	Mycofenolzuur (MPA, actieve metaboliet): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. MMF: monitoring van MPA-gerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Prednison (CYP3A4-substraat)	Prednisolon (actieve metaboliet): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4-remming) Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4/5-inductie)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's.
Opioiden		
Kortwerkende opiaten (alfentanil, fentanyl) (CYP3A4/5-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging in de concentraties van kortwerkende opiaten optreden. (CYP3A4/5-remming).	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Kortwerkende opiaten (alfentanil, fentanyl): nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Methadon (CYP3A4/5-, 2B6- en 2C9-substraat)	S-methadon (inactieve isomeer van opiaat) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% verkorting van de terminale halfwaardetijd R-methadon (actieve isomeer van opiaat) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6-inductie)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Methadon: geen aanpassing van de dosering vereist.
Antikankergeneesmiddelen		
Vinca-alkaloïden (vincristine, vinblastine) (Pgp-substraten)	Niet onderzocht. Er kan een stijging in de vinca-alkaloïdenconcentraties optreden. (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Vinca-alkaloïden: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Cyclofosfamide (CYP2B6-, CYP3A4-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging of daling van de actieve metabolieten van cyclofosfamide optreden. (CYP2B6-inductie, CYP3A4-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Cyclofosfamide: nauwkeurige monitoring voor het optreden van verminderde werkzaamheid of verhoogde toxiciteit en, indien nodig, aanpassing van de dosering.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Methotrexaat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substraat)	Methotrexaat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetaboliet: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanisme onbekend)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Methotrexaat: geen aanpassing van de dosering vereist.
Andere antikankergeneesmiddelen (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan) (BCRP-substraten)	Niet onderzocht. Er kunnen stijgingen in de plasmaconcentraties van daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron en topotecan optreden. (BCRP-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron of topotecan: nauwkeurige monitoring van het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en, indien nodig, verlaging van de dosering.
Anti-emetica		
Aprepitant (lichte CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden (CYP3A4/5-inductie)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's.
Antidiabetica		
Metformine (OCT1-, OCT2- en MATE1-substraat)	Metformine: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Metformine: er kan verlaging van de dosering vereist zijn.
Repaglinide (CYP2C8- en OATP1B1-substraat)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Repaglinide: geen aanpassing van de dosering vereist.
Pioglitazon (lichte CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen, tenzij het potentiële voordeel groter wordt geacht dan het risico.
Antistollingsmiddelen		
Dabigatranetexilaat (Pgp-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de dabigatranetexilaatconcentraties optreden. (Pgp-remming).	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Dabigatranetexilaat heeft een kleine therapeutische breedte en moet worden gemonitord en, indien nodig, moet de dosering worden verlaagd.
Warfarine (CYP2C9-substraat)	S-warfarine AUC _{inf} : ↑ 11%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C _{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
	C _{max} : ↓ 12% R-warfarine AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Warfarine: geen aanpassing van de dosering vereist.
Antiretrovirale geneesmiddelen		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (sterke CYP3A4/5-remmers en -substraten)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanisme onbekend) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist ; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Lopinavir/ritonavir: geen aanpassing van de dosering van elke 12 uur 400 mg lopinavir / 100 mg ritonavir vereist, maar wel nauwkeurige monitoring voor het optreden van verminderde antivirale werkzaamheid.
Ritonavir (bij doses > 200 mg elke 12 uur) (sterke CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Ritonavir kan bij hoge doseringen de concentraties isavuconazol aanzienlijk verlagen. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en hoge doses ritonavir (> 200 mg elke 12 uur) is gecontra-indiceerd.
Efavirenz (matige CYP3A4/5-inductor en CYP2B6-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een daling van de efavirenzconcentraties optreden. (CYP2B6-inductie) Er kan een significante daling in de plasmaconcentraties van isavuconazol optreden (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en efavirenz is gecontra-indiceerd.
Etravirine (matige CYP3A4/5-inductor)	Niet onderzocht. Er kan een significante daling van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-inductie)	De gelijktijdige toediening van isavuconazol en etravirine is gecontra-indiceerd.
Indinavir (sterke CYP3A4/5-remmer en -substraat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanisme onbekend)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Indinavir: nauwkeurige monitoring voor het optreden van

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
	Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, verhoging van de dosering.
Saquinavir (sterke CYP3A4/5-remmer)	Niet onderzocht. De plasmaconcentraties saquinavir kunnen dalen (zoals is waargenomen met lopinavir/ritonavir) of stijgen. (CYP3A4-remming) Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist; maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen. Saquinavir: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Overige proteaseremmers (bijv. fosamprenavir) (sterke of matige CYP3A4/5-remmers en -substraten)	Niet onderzocht. Proteaseremmerconcentraties kunnen dalen (zoals is waargenomen met lopinavir/ritonavir) of stijgen. (CYP3A4-remming) Er kan een stijging van de isavuconazolconcentraties optreden. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Proteaseremmers: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Overige NNRTI (bv. nevirapine) (CYP3A4/5- en 2B6-inductoren en -substraten)	Niet onderzocht. De NNRTI-concentraties kunnen dalen (CYP2B6-inductie door isavuconazol) of stijgen. (CYP3A4/5-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. NNRTI's: nauwkeurige monitoring voor het optreden van geneesmiddeltoxiciteit en/of verminderde antivirale werkzaamheid en, indien nodig, aanpassing van de dosering.
Maagzuurremmers		
Esomeprazol (CYP2C19-substraat en maagzuur-pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Esomeprazol: geen aanpassing van de dosering vereist.
Omeprazol (CYP2C19-substraat en maagzuur-pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Omeprazol: geen aanpassing van de dosering vereist.

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C_{max} (Werkingsmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
<i>Vetverlagende geneesmiddelen</i>		
Atorvastatine en overige statines (CYP3A4-substraten, bv. simvastatine, lovastatine en rosuvastatine) (CYP3A4/5- en/of BCRP-substraten)	Atorvastatine: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Overige statines werden niet onderzocht. Er kan een stijging van de statineconcentraties optreden. (CYP3A4/5- of BCRP-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Op basis van de resultaten met atorvastatine is het niet vereist om de dosering van statines aan te passen. Monitoring van bijwerkingen die typerend voor statines zijn, wordt wel aanbevolen.
<i>Geneesmiddelen tegen aritmie</i>		
Digoxine (Pgp-substraat)	Digoxine: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Digoxine: serumdigoxineconcentraties moeten worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering.
<i>Orale voorbehoedsmiddelen</i>		
Ethinylestradiol en norethisteron (CYP3A4/5-substraten)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethisteron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Ethinylestradiol en norethisteron: geen aanpassing van de dosering vereist.
<i>Hoestmiddelen</i>		
Dextromethorfan (CYP2D6-substraat)	Dextromethorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrofan (actieve metabooliet): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Dextromethorfan: geen aanpassing van de dosering vereist.
<i>Benzodiazepinen</i>		
Midazolam (CYP3A4/5-substraat)	Orale midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Midazolam: nauwkeurige monitoring van klinische verschijnselen en symptomen wordt aanbevolen en, indien nodig, verlaging van de dosering.
<i>Geneesmiddelen tegen jicht</i>		
Colchicine (Pgp-substraat)	Niet onderzocht. Er kan een stijging van de colchicineconcentraties optreden. (Pgp-remming)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Colchicine heeft een kleine therapeutische breedte en moet worden gemonitord. Indien nodig moet de dosering worden verlaagd.
<i>Natuurlijke producten</i>		

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel per toepassingsgebied	Effecten op geneesmiddelconcentraties / Geometrisch gemiddelde verandering (%) in AUC, C _{max} (Werkingmechanisme)	Aanbeveling met betrekking tot gelijktijdige toediening
Cafeïne (CYP1A2-substraat)	Cafeïne: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Cafeïne: geen aanpassing van de dosering vereist.
Hulpmiddelen om te stoppen met roken		
Bupropion (CYP2B6-substraat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6-inductie)	Geen aanpassing van de dosering van isavuconazol vereist. Bupropion: indien nodig, verhoging van de dosering.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmer; Pgp, P-glycoproteïne.

a) % verlaging van de gemiddelde dalspiegels

b) Indinavir werd uitsluitend bestudeerd na een enkele dosis van 400 mg isavuconazol.

AUC_{inf} = gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-profielen, geëxtrapoleerd tot het oneindige; AUC_{tau} = gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-profielen gedurende het interval van 24 uur bij steady-state;

C_{max} = piekplasmaconcentratie; C_{min,ss} = dalspiegels bij steady-state.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van CRESEMBA bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor mensen is onbekend.

CRESEMBA mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, behalve door patiënten met ernstige of mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties wanneer de verwachte voordelen van isavuconazol opwegen tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

CRESEMBA wordt niet aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat isavuconazol of metabolieten van isavuconazol in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor pasgeborenen en zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met CRESEMBA.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van isavuconazol op de vruchtbaarheid van mensen. Proefdierstudies toonden geen verminderde vruchtbaarheid aan bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Isavuconazol heeft een mogelijk matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten vermijden te rijden of machines bedienen wanneer ze symptomen van verwardheid, slaperigheid, flauwte en/of duizeligheid ervaren.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen bij volwassenen waren verhoogde leverfunctietests (7,9%), misselijkheid (7,4%), braken (5,5%), dyspneu (3,2%), buikpijn (2,7%), diarree (2,7%), reactie op de injectieplaats (2,2%), hoofdpijn (2,0%), hypokaliëmie (1,7%) en uitslag (1,7%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot permanente beëindiging van de behandeling met isavuconazol bij volwassenen waren verwardheid (0,7%), acuut nierfalen (0,7%), verhoogde bilirubinespiegels in het bloed (0,5%), convulsie (0,5%), dyspneu (0,5%), epilepsie (0,5%), respiratoir falen (0,5%) en braken (0,5%).

Tabel met een lijst van bijwerkingen

In Tabel 4 hieronder staan de bijwerkingen van isavuconazol tijdens de behandeling van invasieve schimmelinfecties bij volwassenen, op volgorde van systeem/orgaanklasse en frequentie.

De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); en soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gesorteerd op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 4 Samenvatting van bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Neutropenie, trombocytopenie [^] , pancytopenie, leukopenie [^] , anemie [^]
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	Overgevoeligheid [^]
Niet bekend	Anafylactische reactie*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Hypokaliëmie, verminderde eetlust
Soms	Hypomagnesiëmie, hypoglykemie, hypoalbuminemie, ondervoeding [^] , hyponatriëmie
Psychische stoornissen	
Vaak	Delirium ^{^#}
Soms	Depressie, insomnia [^]
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn, somnolentie
Soms	Convulsie [^] , syncope, duizeligheid, paresthesie [^] , encefalopathie, presyncope, perifere neuropathie, dysgeusie

Tabel 4 Samenvatting van bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen van het geneesmiddel
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	
Soms	Atriumfibrilleren, tachycardie, bradycardie [^] , palpitaties, atriumfladderen, QT-interval verkort in elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire extrasystole, supraventriculaire extrasystole
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Tromboflebitis [^]
Soms	Circulatoire collaps, hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	Dyspneu [^] , acuut respiratoir falen [^]
Soms	Bronchospasmen, tachypneu, hemoptyse, epistaxis
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Braken, diarree, misselijkheid, buikpijn [^]
Soms	Dyspepsie, constipatie, abdominale distensie
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Verhoogde leverfunctietests [^] #
Soms	Hepatomegalie, Hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag [^] , pruritus
Soms	Petechiën, alopecia, geneesmiddelen-eruptie, dermatitis [^]
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Soms	Rugpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pijn op de borst [^] , vermoeidheid
Soms	Perifeer oedeem [^] , malaise, asthenie

[^] Geeft aan dat groepering heeft plaatsgevonden van gepaste voorkeurstermen in één enkel medisch concept.

* Bijwerking vastgesteld na het in de handel brengen.

Zie de rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, hieronder.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Delirium omvat reacties van verwardheid.

Verhoogde leverfunctietests omvatten verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloedspiegel van alkalinefosfatase, verhoogde bloedspiegel van bilirubine, verhoogde bloedspiegel van lactaatdehydrogenase, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctietests en verhoogde transaminasen.

Laboratoriumeffecten

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie van 516 patiënten met een invasieve schimmelinfectie die werd veroorzaakt door een *Aspergillus*-schimmel of een andere filamenteuze schimmel werden verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) > 3 x bovengrens van de normaalwaarde (ULN) gemeld aan het eind van de studiebehandeling bij 4,4% van de patiënten die isavuconazol kregen. Bij 1,2% van de patiënten die met isavuconazol werden behandeld, werden duidelijke verhogingen van levertransaminasen van > 10 x ULN waargenomen.

Pediatrische patiënten

De klinische veiligheid van isavuconazol werd beoordeeld bij 77 pediatrische patiënten die ten minste één dosis intraveneus of oraal isavuconazol kregen. Het ging om 46 pediatrische patiënten die één enkele dosis isavuconazol kregen en die ook andere antischimmelmiddelen als profylaxe kregen, en 31 patiënten met vermoedelijke of bevestigde invasieve aspergillose of mucormycose die isavuconazol kregen als primaire therapie gedurende maximaal 181 dagen. Over het geheel genomen was het veiligheidsprofiel van isavuconazol bij de pediatrische patiënten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Symptomen die vaker werden gemeld bij een supratherapeutische dosering van isavuconazol (equivalent aan 600 mg isavuconazol per dag), geëvalueerd in een QT-studie, dan in de groep met een therapeutische dosering (equivalent aan een dosis van 200 mg isavuconazol per dag) omvatten: hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, somnolentie, aandachtsstoornissen, dysgeusie, droge mond, diarree, orale hypesthesie, braken, opvliegers, angst, rusteloosheid, palpitaties, tachycardie, fotofobie en artralgie.

Handelen bij overdosering

Isavuconazol wordt niet verwijderd door hemodialyse. Er is geen specifiek antidotum voor isavuconazol. Bij overdosering moet ondersteunend worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, triazool- en tetrazoolderivaat, ATC-code: J02AC05.

Werkingsmechanisme

Isavuconazol is de werkzame stof die wordt gevormd na orale of intraveneuze toediening van isavuconazoniumsulfaat (zie rubriek 5.2).

Isavuconazol heeft een fungicide werking doordat het de synthese van ergosterol, een sleutelcomponent van het schimmelcelmembraan, blokkeert door de remming van het van cytochroom P-450 afhankelijke enzym lanosterol 14-alfa-demethylase dat verantwoordelijk is voor de omzetting van lanosterol in ergosterol. Dit resulteert in een ophoping van gemethyleerde sterolprecursoren en een depletie van ergosterol in het celmembraan, waardoor de structuur en functie van het schimmelcelmembraan worden verzwakt.

Microbiologie

In diermodellen van uitgebreide en pulmonale aspergillose wordt de farmacodynamische (PD) index, die belangrijk is voor de werkzaamheid, berekend door de blootstelling te delen door de minimale, inhiberende concentratie (MIC) (AUC/MIC).

Er kon voor de verschillende soorten (*Aspergillus* en *Mucorales*) nog geen duidelijke correlatie worden vastgesteld tussen *in vitro* MIC en klinische respons.

De isavuconazolconcentraties die nodig waren om *Aspergillus* soorten en soorten/klassen van de orde *Mucorales* te remmen waren *in vitro* zeer variabel. In het algemeen waren er hogere concentraties isavuconazol nodig om *Mucorales* te remmen dan om de meeste *Aspergillus*-soorten te remmen.

Er is klinische werkzaamheid aangetoond tegen de volgende *Aspergillus*-soorten: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* en *A. terreus* (zie onder).

Resistentiemechanisme(n)

Verminderde gevoeligheid voor antischimmelgeneesmiddelen met triazool wordt geassocieerd met mutaties in de cyp51A- en cyp51B-genen van de schimmels die coderen voor het doeleiwit lanosterol 14-alfa-demethylase, dat betrokken is bij de biosynthese van ergosterol. Er zijn meldingen van schimmelsoorten met *in vitro* een verminderde gevoeligheid voor isavuconazol en kruisresistentie met voriconazol en andere antischimmelgeneesmiddelen met triazool kan niet worden uitgesloten.

Tabel 5 EUCAST-breekpunten

Aspergillus-soorten	MIC-breekpunt (<i>Minimal Inhibitory Concentration</i>) (mg/l)	
	≤G (gevoelig)	>R (resistent)
<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

Er zijn momenteel onvoldoende klinische gegevens beschikbaar om klinische breekpunten voor andere *Aspergillus*-soorten vast te stellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Behandeling van invasieve aspergillose

De veiligheid en werkzaamheid van isavuconazol voor de behandeling van volwassen patiënten met invasieve aspergillose werd geëvalueerd in een dubbelblinde, actief-gecontroleerde klinische studie met 516 patiënten met een invasieve schimmelziekte die werd veroorzaakt door een *Aspergillus*-soort of een andere filamenteuze schimmel. In de 'intention-to-treat' (ITT)-populatie kregen 258 patiënten isavuconazol en 258 andere patiënten kregen voriconazol. Isavuconazol werd elke 8 uur, gedurende de eerste 48 uur intraveneus toegediend (equivalent aan 200 mg isavuconazol), gevolgd door eenmaal daags een intraveneuze of orale behandeling (equivalent aan 200 mg isavuconazol). De in het protocol gedefinieerde maximale behandelingsduur was 84 dagen. De mediane behandelingsduur was 45 dagen.

De totale respons aan het eind van de behandeling (EOT) in de myITT-populatie (patiënten met bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose op basis van cytologie, histologie, cultuur of galactomannan-bepaling) werd blind beoordeeld door een onafhankelijk Gegevensbeoordelingscomité. De myITT-populatie bestond uit 123 patiënten die isavuconazol kregen en 108 patiënten die voriconazol kregen. De totale respons in deze populatie was n = 43 (35%) voor isavuconazol en n = 42

(38,9%) voor voriconazol. Het aangepaste behandelingsverschil (voriconazol - isavuconazol) was 4,0% (95% betrouwbaarheidsinterval: -7,9; 15,9).

De totale mortaliteit op dag 42 in deze populatie was 18,7% voor isavuconazol en 22,2% voor voriconazol. Het aangepaste behandelingsverschil (isavuconazol - voriconazol) was -2,7 (95% betrouwbaarheidsinterval: -12,9; 7,5).

Behandeling van mucormycose

In een open-label, niet-gecontroleerde studie kregen 37 volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose isavuconazol in dezelfde dosering als die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose. De mediane behandelingsduur was 84 dagen voor de totale patiëntenpopulatie met mucormycose en 102 dagen voor de 21 patiënten die niet eerder waren behandeld voor mucormycose. Voor patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose, zoals vastgesteld door het onafhankelijke Gegevensbeoordelingscomité (GBC), was de totale mortaliteit op dag 84 43,2% (16/37) voor de totale patiëntenpopulatie, 42,9% (9/21) voor patiënten met mucormycose die isavuconazol als primaire behandeling kregen en 43,8% (7/16) voor patiënten met mucormycose die isavuconazol kregen en refractair of intolerant waren voor een eerdere antischimmelbehandeling (voornamelijk op amfotericine B-gebaseerde behandelingen). Het GBC oordeelde dat het totale succes aan het eind van de behandeling 11/35 (31,4%) was, waarbij 5 patiënten geheel waren genezen en 6 patiënten deels waren genezen. Er werd een stabiele respons gemeten bij 10/35 extra patiënten (28,6%). Van de 9 patiënten met mucormycose die werd veroorzaakt door *Rhizopus* spp toonden 4 patiënten een positieve respons op isavuconazol. Bij 5 patiënten met mucormycose die werd veroorzaakt door *Rhizomucor* spp werden geen positieve responsen waargenomen. De klinische ervaring met andere soorten is beperkt (*Lichtheimia* spp n=2, *Cunninghamella* spp n=1 en *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatrische patiënten

De klinische veiligheid van isavuconazol werd beoordeeld bij 77 pediatrische patiënten die ten minste één dosis intraveneus of oraal isavuconazol kregen, onder wie 31 pediatrische patiënten die isavuconazol kregen in een klinische studie voor de behandeling van invasieve aspergillose of mucormycose. Isavuconazol was veilig en werd goed verdragen bij de behandeling van invasieve aspergillose en mucormycose met de beoogde behandelingsduur.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Isavuconazoniumsulfaat is een in water oplosbare prodrug die intraveneus als infusie of oraal als harde capsule kan worden toegediend. Na toediening wordt isavuconazoniumsulfaat snel door plasma-esterasen gehydrolyseerd tot de werkzame stof isavuconazol. De plasmaconcentraties van de prodrug zijn erg laag en alleen korte tijd na intraveneuze toediening te meten.

Absorptie

Na orale toediening van CRESEMBA bij gezonde volwassen proefpersonen wordt de werkzame stof isavuconazol geabsorbeerd en die bereikt ongeveer 2-3 uur na enkelvoudige en herhaalde toediening de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) (zie Tabel 6).

Tabel 6 Steady-state farmacokinetische parameters van isavuconazol na orale toediening van CRESEMBA bij gezonde volwassenen

Parameter Statistische waarde	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Gemiddelde	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (u)		
Mediaan	3,0	4,0
Bereik	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Gemiddelde	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Zoals hieronder staat vermeld in Tabel 7 is de absolute biobeschikbaarheid van isavuconazol na orale toediening van een enkele dosis CRESEMBA 98%. Op basis van deze bevindingen kunnen intraveneuze en orale toediening worden afgewisseld.

Tabel 7 Farmacokinetische vergelijking van orale en intraveneuze toediening (gemiddelde) bij volwassenen

	Isavuconazol 400 mg oraal	Isavuconazol 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halfwaardetijd (h)	110	115

Effect van voedsel op absorptie

Orale toediening van CRESEMBA equivalent aan 400 mg isavuconazol bij een vetrijke maaltijd verminderde isavuconazol C_{max} met 9% en verhoogde de AUC met 9%. CRESEMBA kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Isavuconazol wordt zeer goed gedistribueerd met een gemiddeld steady-statevolume voor distributie (V_{ss}) van ongeveer 450 liter. Isavuconazol bindt zeer goed (> 99%) aan humane plasmaproteïnen, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie

In-vitro- /in-vivostudies geven aan dat CYP3A4, CYP3A5 en vervolgens uridine-disfosfaat-glucuronosyltransferasen (UGT) betrokken zijn bij het metabolisme van isavuconazol.

Na een enkele dosis [cyano-¹⁴C] isavuconazonium en [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavuconazoniumsulfaat bij proefpersonen werden naast de werkzame stof (isavuconazol) en het niet-werkzame splijtproduct een aantal minder belangrijke metabolieten aangetoond. Behalve de werkzame stof isavuconazol werd geen enkele individuele metaboliet waargenomen met een AUC > 10% van de totale hoeveelheid radioactief gelabeld materiaal.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabeld isavuconazoniumsulfaat aan gezonde proefpersonen werd gemiddeld 46,1% van de radioactieve dosis teruggevonden in de feces en 45,5% in de urine.

De uitscheiding door de nieren van intact isavuconazol was minder dan 1% van de dosis die werd toegediend.

Het inactieve splijtproduct wordt voornamelijk geëlimineerd door middel van metabolisme en de daaropvolgende uitscheiding van de metabolieten door de nieren.

Lineariteit/non-lineariteit

Studies bij gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat de farmacokinetiek van isavuconazol tot een dosis van 600 mg per dag proportioneel is.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Pediatrische patiënten

De pediatrische doseringsschema's werden bevestigd met behulp van een populatiefarmacokinetisch (popPK)-model dat werd ontwikkeld met behulp van gegevens van drie klinische studies (N = 97). Hiertoe behoorden twee klinische studies (N = 73) die werden uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 1 tot < 18 jaar, waarvan er 31 isavuconazol kregen voor de behandeling van invasieve aspergillose of mucormycose.

De voorspelde blootstellingen aan isavuconazol voor pediatrische patiënten bij steady state op basis van verschillende leeftijdsgroepen, gewicht, toedieningsweg en dosis worden weergegeven in Tabel 8.

Tabel 8 AUC-waarden (h•mg/l) van isavuconazol bij steady state per leeftijdsgroep, gewicht, toedieningsweg en dosis

Leeftijd (jaar)	Toedieningsweg	Gewicht (kg)	Dosis ¹	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intraveneus	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oraal	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oraal	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oraal	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oraal	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intraveneus en oraal	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intraveneus en oraal	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

De voorspelde blootstellingen voor pediatrische patiënten, ongeacht de toedieningsweg en leeftijdsgroep, waren vergelijkbaar met de blootstellingen bij steady state (AUCss) in een klinische studie bij volwassen patiënten met infecties die werden veroorzaakt door *Aspergillus*-soorten en andere filamenteuze schimmels (gemiddelde AUCss = 101,2 h•mg/l met een standaarddeviatie (SD) van 55,9).

De voorspelde blootstellingen bij het pediatrische doseringsschema waren lager dan de blootstellingen voor volwassenen die meerdere dagelijkse supratherapeutische doses van 600 mg isavuconazol kregen (Tabel 3), waarbij bijwerkingen vaker voorkwamen (zie rubriek 4.9).

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in de totale C_{max} en AUC van isavuconazol bij volwassen proefpersonen met een lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Van de 403 patiënten die isavuconazol kregen in de fase 3-studies, hadden 79 (20%) patiënten een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van minder dan 60 ml/min/1,73 m². Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met nierinsufficiëntie, waaronder bij patiënten met het eindstadium van nierfalen. Isavuconazol is niet direct dialyseerbaar (zie rubriek 4.2).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Nadat een enkele dosis van 100 mg isavuconazol was toegediend aan 32 volwassen patiënten met lichte (Child-Pugh klasse A) leverinsufficiëntie en 32 patiënten met matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie (bij 16 patiënten intraveneus en bij 16 patiënten oraal per Child-Pugh klasse), was het gemiddelde van de kleinste kwadraten van de systemische blootstelling (AUC) met 64% gestegen in de groep van Child-Pugh klasse A en met 84% in de groep van Child-Pugh klasse B in vergelijking tot 32 gezonde proefpersonen met een normale leverfunctie die overeenkwamen in leeftijd en gewicht. De gemiddelde plasmaconcentraties (C_{max}) waren 2% lager in de groep van Child-Pugh klasse A en 30% lager in de groep van Child-Pugh klasse B. Evaluatie van de farmacokinetiek van isavuconazol bij gezonde proefpersonen en patiënten met lichte en matige leverdisfunctie toonde aan dat de populaties met lichte en matige leverinsufficiëntie respectievelijk 40% en 48% lagere klaringswaarden (CL) hadden dan de gezonde populatie.

Er is geen aanpassing van de dosering vereist voor volwassen patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie.

Isavuconazol werd niet onderzocht bij volwassen patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen worden beschouwd op te wegen tegen de risico's (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en konijnen werd systemische blootstelling aan isavuconazol bij lagere dan therapeutische waarden geassocieerd met een dosisgerelateerde verhoging van de incidentie van skeletafwijkingen (rudimentaire extra ribben) in het nageslacht. Bij ratten werd ook een dosisgerelateerde verhoging van de incidentie van fusie van de zygomatiche boog in het nageslacht opgemerkt (zie rubriek 4.6).

Toediening van 90 mg/kg/dag (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol) isavuconazoniumsulfaat aan ratten tijdens de zwangerschap tot en met de speentijd toonde een verhoging in de perinatale mortaliteit van de pups aan. *In utero* blootstelling aan de werkzame stof isavuconazol had geen effect op de vruchtbaarheid of de normale ontwikkeling van de overlevende pups.

Intraveneuze toediening van met ^{14}C -gelabelde isavuconazoniumsulfaat aan lacterende ratten resulteerde in het terugvinden van het radiolabel in de melk.

Isavuconazol had geen effect op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten die werden behandeld met een orale dosis tot 90 mg/kg/dag (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol).

Isavuconazol heeft geen waarneembaar mutageen of genotoxisch effect. Isavuconazol testte negatief in een terugmutatietest met bacteriën, was zwak clastogeen bij cytotoxische concentraties in de L5178Y tk+/- muis lymfoom-chromosoom aberratietest en toonde geen biologisch relevante of statistisch significante verhoging in de frequentie van micronuclei in een *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Isavuconazol heeft carcinogeen potentieel aangetoond in 2 jaar durende onderzoeken naar carcinogeniteit bij knaagdieren. Lever- en schildkliertumoren worden waarschijnlijk veroorzaakt door een knaagdierspecifiek mechanisme dat niet relevant is voor mensen. Huidfibromen en fibrosaromen werden waargenomen bij mannelijke ratten. Het onderliggende mechanisme van dit effect is onbekend. Endometriumadenomen en carcinomen van de baarmoeder werden waargenomen bij vrouwelijke ratten, wat waarschijnlijk te wijten is aan een hormonale verstoring. Er is geen

veiligheidsmarge voor deze effecten. De relevantie voor mensen van de huid- en baarmoedertumoren kan niet worden uitgesloten.

Isavuconazol remde het HERG-kaliumkanaal en het L-type calciumkanaal met een IC_{50} van respectievelijk 5,82 μM en 6,57 μM (respectievelijk 34 en 38 keer de humane niet-proteïne gebonden C_{max} bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD)). De *in vivo* toxicologische studies van 39 weken met herhaalde dosis bij apen toonden tot een dosis van 40 mg/kg/dag geen verlenging van het QTcF aan (ongeveer 1,0 keer de systemische blootstelling bij de humane klinische onderhoudsdosis van 200 mg isavuconazol).

Studies bij jonge dieren

Isavuconazoniumsulfaat vertoonde bij toediening aan jonge ratten een vergelijkbaar toxicologisch profiel als werd waargenomen bij volwassen dieren. Bij jonge ratten werd behandlingsgerelateerde toxiciteit waargenomen in de lever en schildklier, die als specifiek voor knaagdieren werd beschouwd. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. Op basis van het niveau zonder waargenomen schadelijk effect bij jonge ratten waren de veiligheidsmarges voor isavuconazoniumsulfaat ongeveer 0,2 tot 0,5 maal de systemische blootstelling bij de klinische onderhoudsdosering voor pediatrische patiënten, wat vergelijkbaar is met de waargenomen veiligheidsmarges bij volwassen ratten.

Milieurisicobeoordeling (ERA)

Uit de milieurisicobeoordeling is gebleken dat isavuconazol een risico kan vormen voor het watermilieu.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

CRESEMBA 40 mg harde capsules:

Inhoud van de capsule

magnesiumcitraat (watervrij)
microkristallijne cellulose (E460)
talk (E553b)
silica, colloïdaal watervrij
stearinezuur

Omhuulsel van de capsule

hypromellose
rood ijzeroxide (E172)
titaniumdioxide (E171)

Drukinkt

schellak (E904)
propyleenglycol (E1520)
kaliumhydroxide
zwart ijzeroxide (E172)

CRESEMBA 100 mg harde capsules:

Inhoud van de capsule

magnesiumcitraat (watervrij)

microkristallijne cellulose (E460)
talk (E553b)
silica, colloïdaal watervrij
stearinezuur

Omhuulsel van de capsule

hypromellose
rood ijzeroxide (E172) (uitsluitend in het capsulelichaam)
titaniumdioxide (E171)
gellangom
kaliumacetaat
dinatriumedetaat
natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
kaliumhydroxide
zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

CRESEMBA 40 mg harde capsules:

35 harde capsules (in zeven aluminium blisterverpakkingen), waarbij elke pocket is verbonden met een pocket met droogmiddel.

CRESEMBA 100 mg harde capsules:

14 harde capsules (in twee aluminium blisterverpakkingen), waarbij elke pocket is verbonden met een pocket met droogmiddel.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

CRESEMBA 40 mg harde capsules:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2024
Datum van laatste verlenging:

CRESEMBA 100 mg harde capsules:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 oktober 2015
Datum van laatste verlenging: 13 augustus 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos voor injectieflacon voor 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
isavuconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 200 mg isavuconazol (in de vorm van 372,6 mg isavuconazoniumsulfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol (E421) en zwavelzuur

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Gebruik een in de lijn geplaatst filter voor infusie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1036/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op injectieflacon voor 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

CRESEMBA 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
isavuconazol

IV-toediening na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

200 mg

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos voor harde capsules van 100 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 100 mg harde capsules
isavuconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg isavuconazol (in de vorm van 186,3 mg isavuconazoniumsulfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De blisterverpakking bevat ook droogmiddel. Het droogmiddel niet doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1036/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRESEMBA 100 mg harde capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor harde capsules van 100 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 100 mg harde capsules
isavuconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Het droogmiddel niet doorslikken

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos voor harde capsules van 40 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 40 mg harde capsules
isavuconazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 40 mg isavuconazol (in de vorm van 74,5 mg isavuconazoniumsulfaat)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

35 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De blisterverpakking bevat ook droogmiddel. Het droogmiddel niet doorslikken.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1036/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

CRESEMBA 40 mg harde capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

Blisterverpakking voor harde capsules van 40 mg

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

CRESEMBA 40 mg harde capsules
isavuconazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Basilea

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Het droogmiddel niet doorslikken

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cresemba 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie isavuconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cresemba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cresemba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Cresemba?

Cresemba is een antischimmelveesmiddel dat de werkzame stof isavuconazol bevat.

Hoe werkt Cresemba?

Isavuconazol werkt door de schimmel die de infectie veroorzaakt te doden of de groei ervan te stoppen.

Waarvoor wordt Cresemba gebruikt?

Cresemba wordt gebruikt bij patiënten van 1 jaar en ouder om de volgende schimmelinfecties te behandelen:

- invasieve aspergillose veroorzaakt door een schimmel uit de *Aspergillus*-groep;
- mucormycose veroorzaakt door een schimmel die behoort tot de *Mucorales*-groep bij patiënten voor wie een behandeling met amfotericine B niet geschikt is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u heeft een hartprobleem dat ‘familiaal kort-QT-syndroom’ wordt genoemd;
- **u gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - ketoconazol, gebruikt bij schimmelinfecties;
 - hoge doses ritonavir (meer dan 200 mg elke 12 uur), gebruikt bij een hiv-infectie;
 - rifampicine of rifabutine, gebruikt bij tuberculose;
 - carbamazepine, gebruikt bij epilepsie;
 - geneesmiddelen die barbituraten bevatten, zoals fenobarbital, gebruikt bij epilepsie en slaapstoornissen;
 - fenytoïne, gebruikt bij epilepsie;
 - sint-janskruid, een kruideneesmiddel, gebruikt bij depressie;
 - efavirenz of etravirine, gebruikt bij een hiv-infectie;
 - nafcilline, gebruikt bij bacteriële infecties.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u in het verleden een allergische reactie had op andere 'azol'-antischimmelbehandelingen, zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol;
- als u een ernstige leveraandoening heeft. Uw arts moet u in de gaten houden in verband met mogelijke bijwerkingen.

Let op bijwerkingen

Stop met het gebruik van Cresemba en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen, gezwollen gezicht, lippen, mond of tong, ernstige jeuk, zweten, duizeligheid of flauwvallen, snelle hartslag of kloppen in de borst – dit kunnen aanwijzingen zijn voor een ernstige allergische reactie (anafylaxie).

Problemen terwijl Cresemba via een infuus in een ader wordt toegediend

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- lage bloeddruk, kortademigheid, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, tintelingen – uw arts kan besluiten om de infusie te beëindigen.

Veranderingen in uw leverfunctie

Cresemba kan soms uw leverfunctie aantasten. Uw arts kan bloedonderzoek doen wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Huidproblemen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige blaren op de huid, mond, ogen of genitaliën krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Cresemba niet aan kinderen jonger dan 1 jaar, omdat er geen informatie beschikbaar is over gebruik in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cresemba nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Cresemba beïnvloeden of Cresemba kan de werking van de andere geneesmiddelen beïnvloeden als ze gelijktijdig worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet en neem zeker contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ketoconazol, gebruikt bij schimmelinfecties;
- hoge doses ritonavir (meer dan 200 mg elke 12 uur), gebruikt bij een hiv-infectie;
- rifampicine of rifabutine, gebruikt bij tuberculose;
- carbamazepine, gebruikt bij epilepsie;
- geneesmiddelen die barbituraten bevatten, zoals fenobarbital, gebruikt bij epilepsie en slaapstoornissen;
- fenytoïne, gebruikt bij epilepsie;
- sint-janskruid, een kruidengeneesmiddel, gebruikt bij depressie;
- efavirenz of etravirine, gebruikt bij een hiv-infectie;
- nafcilline, gebruikt bij bacteriële infecties.

Tenzij uw arts u anders informeert, gebruik dit geneesmiddel niet en neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- rufinamide of andere geneesmiddelen die het QT-interval verkorten op een hartfilmpje (ECG);
- aprepitant, gebruikt bij misselijkheid en braken tijdens behandeling van kanker;
- prednison, gebruikt bij reumatoïde artritis;
- pioglitazon, gebruikt bij diabetes.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat aanpassing van de dosering of monitoring vereist kan zijn om te controleren of de geneesmiddelen nog het gewenste effect hebben:

- ciclosporine, tacrolimus en sirolimus, gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen;
- cyclofosfamide, gebruikt bij kanker;
- digoxine, gebruikt bij de behandeling van hartfalen of een onregelmatige hartslag;
- colchicine, gebruikt bij een aanval van jicht;
- dabigatranetexilaat, gebruikt om de vorming van bloedstolsels tegen te gaan na een operatie waarbij een heup of knie werd vervangen;
- claritromycine, gebruikt bij bacteriële infecties.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapine of de combinatie van lopinavir/ritonavir, gebruikt bij een hiv-infectie;
- alfentanil of fentanyl, gebruikt bij hevige pijn;
- vincristine of vinblastine, gebruikt bij kanker;
- mycophenolaat mofetil (MMF), gebruikt bij transplantatiepatiënten;
- midazolam, gebruikt bij ernstige slapeloosheid en stress;
- bupropion, gebruikt bij depressie;
- metformine, gebruikt bij diabetes;
- daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron of topotecan, gebruikt bij verschillende soorten kanker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Cresemba niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u anders informeert. Het is niet bekend of het effect heeft op of schadelijk is voor uw ongeboren baby.

Geef tijdens het gebruik van Cresemba geen borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt van Cresemba verward, moe of slaperig worden. U kunt er ook door flauwvallen. U moet daarom extra voorzichtig zijn wanneer u voertuigen bestuurt of machines bedient.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

U krijgt Cresemba toegediend door een arts of verpleegkundige.

De aanbevolen dosering is:

	Startdosering gedurende de eerste twee dagen (elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur)¹	Onderhoudsdosering na de eerste twee dagen (eenmaal daags)²
Volwassenen	200 mg isavuconazol (één injectieflacon)	200 mg isavuconazol (één injectieflacon)
Jongeren en kinderen vanaf 1 jaar tot jonger dan 18 jaar		
Lichaamsgewicht < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
Lichaamsgewicht ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (één injectieflacon)	200 mg isavuconazol (één injectieflacon)
¹ Zes toedieningen in totaal.		
² Hiermee wordt 12 tot 24 uur na uw laatste startdosering begonnen.		

U krijgt deze dosis tot uw arts u anders informeert. De duur van de behandeling met Cresemba kan langer dan 6 maanden zijn als uw arts dit noodzakelijk acht.

De injectieflacon wordt als infuus in een ader toegediend door uw arts of verpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel Cresemba heeft gekregen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of verpleegkundige. U kunt meer bijwerkingen krijgen, zoals:

- hoofdpijn, duizeligheid, rusteloosheid of slaperigheid;
- tintelingen, verminderde tastzin of minder gevoel in de mond;
- problemen met het bewust zijn van dingen, opvliegers, angst, gewrichtspijn;
- veranderingen in smaak, droge mond, diarree, braken;
- het voelen van uw hartslag, snellere hartslag, grotere gevoeligheid voor licht.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Aangezien u dit geneesmiddel krijgt onder nauwkeurige medische supervisie is het onwaarschijnlijk dat u een dosis mist. Neem toch contact op met uw arts of verpleegkundige als u denkt dat er een dosis is vergeten.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

De behandeling met Cresemba zal voortduren zolang uw arts dat nodig acht. Dit is om zeker te weten dat de schimmelinfectie verdwenen is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het gebruik van Cresemba en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- een ernstige allergische reactie (anafylaxie) zoals plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen, gezwollen gezicht, lippen, mond of tong, ernstige jeuk, zweten, duizeligheid of flauwvallen, snelle hartslag of kloppen in de borst.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- ernstige blaren op de huid, mond, ogen of genitaliën.

Overige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen voorkomen bij tot 1 op de 10 patiënten

- lage kaliumspiegel in uw bloed;
- verminderde eetlust;
- in de war zijn (delirium);
- hoofdpijn;
- slaperigheid;
- ontstoken aderen, wat kan leiden tot de vorming van bloedstolsels;
- kortademigheid of plotselinge en hevige ademnood;
- misselijkheid, braken, diarree, maagpijn;
- veranderingen in bloedtests voor de leverfunctie;
- huiduitslag, jeuk;

- nierfalen (klachten kunnen zwelling van de benen omvatten);
- pijn op de borst, vermoeidheid of slaperigheid;
- klachten op de injectieplaats.

Soms voorkomende bijwerkingen: kunnen voorkomen bij tot 1 op de 100 patiënten

- verminderd aantal witte bloedcellen - kan het risico op infecties en koorts verhogen;
- verminderd aantal bloedcellen die 'bloedplaatjes' worden genoemd - kan het risico op bloedingen of bloeduitstortingen verhogen;
- verminderd aantal rode bloedcellen - kan een gevoel van zwakte, kortademigheid of een bleke huid veroorzaken;
- ernstige vermindering van het aantal bloedcellen - kan een gevoel van zwakte of bloeduitstortingen veroorzaken of het risico op infectie vergroten;
- huiduitslag, gezwollen lippen, mond, tong of keel met moeite met ademen (overgevoeligheid);
- lage bloedsuikerspiegels;
- lage magnesiumspiegels in het bloed;
- lage albuminespiegels in het bloed (een eiwit);
- niet genoeg voedingsstoffen uit uw voedsel kunnen halen (ondervoeding);
- lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie);
- depressie, moeite met slapen;
- epileptische aanvallen, flauwvallen of een flauw gevoel, duizeligheid;
- gevoel van tinteling, kriebel of prikken op de huid (paresthesie);
- veranderde geestestoestand (encefalopathie);
- veranderde smaakzin (dysgeusie);
- draaierigheid of duizeligheid (vertigo);
- hartslagproblemen - kan te snel of onregelmatig zijn of extra hartslagen bevatten – dit kan te zien zijn in uw hartfilmpje (elektrocardiogram of ECG);
- problemen met de bloedsomloop;
- lage bloeddruk;
- piepen, erg snelle ademhaling, bloed ophoesten of bloed in het sputum, neusbloeding;
- spijsverteringsklachten (indigestie);
- verstopping;
- opgeblazen gevoel (abdominale distensie);
- vergrote lever;
- ontsteking van de lever;
- huidproblemen, rode of paarse vlekjes op de huid (petechiën), ontstoken huid (dermatitis), haaruitval;
- rugpijn;
- zwelling van de ledematen;
- gevoel van zwakte, ernstige vermoeidheid of slaperigheid of algeheel onbehagen (malaise).

Bijwerkingen met frequentie niet bekend:

- anafylaxie (een ernstige allergische reactie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is isavuconazol. Elke injectieflacon bevat 372,6 mg isavuconazoniumsulfaat, wat overeenkomt met 200 mg isavuconazol.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn mannitol (E421) en zwavelzuur.

Hoe ziet Cresemba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cresemba 200 mg is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie en zit in een glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Cresemba 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet voor de infusie worden gereconstitueerd en verdund.

Reconstitutie

Een injectieflacon poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie moet worden gereconstitueerd door toevoeging van 5 ml water voor injectie aan de injectieflacon. Het gereconstitueerde concentraat bevat 40 mg isavuconazol per ml. De injectieflacon moet worden geschud om het poeder volledig op te lossen. De gereconstitueerde oplossing moet visueel gecontroleerd worden op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Het gereconstitueerde concentraat moet helder zijn en vrij van zichtbare deeltjes. Het moet voor toediening verder worden verdund.

Verdunning

Volwassenen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht vanaf 37 kg:

Na reconstitutie moet al het gereconstitueerde concentraat uit de injectieflacon worden verwijderd en worden toegevoegd aan een infusiezak die 250 ml natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie bevat of 50 mg/ml (5%) dextrose-oplossing. De infusie-oplossing bevat ongeveer 0,8 mg isavuconazol per ml.

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht onder 37 kg:

De uiteindelijke concentratie van de infusie-oplossing moet tussen 0,4 en 0,8 mg isavuconazol per ml liggen. Hogere concentraties moeten worden vermeden, omdat deze lokale irritatie op de plaats van de infusie kunnen veroorzaken.

Om de uiteindelijke concentratie te verkrijgen, moet het juiste volume van het gereconstitueerde concentraat op basis van de aanbevolen pediatrische dosering (zie rubriek 3) uit de injectieflacon worden genomen en worden toegevoegd aan een infusiezak die de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel bevat. Het juiste volume van de infusiezak wordt als volgt berekend:

$$[\text{Vereiste dosis (mg)/uiteindelijke concentratie (mg/ml)}] - \text{Volume van het concentraat (ml)}$$

Het concentraat kan worden verdund met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose-oplossing.

Toediening

Nadat het gereconstitueerde concentraat verder is verdund, kunnen er fijne witte tot doorschijnende deeltjes isavuconazol in de oplossing aanwezig zijn die niet neerslaan (maar worden verwijderd door een in de lijn geplaatst filter). De verdunde oplossing kan voorzichtig worden geschud of de zak kan worden gerold om de vorming van deeltjes te minimaliseren. Onnodig trillen of stevig schudden van de oplossing moet worden vermeden. De infusie-oplossing moet worden toegediend door middel van een infusieset met een in de lijn geplaatst filter (poriegrootte 0,2 µm tot 1,2 µm) dat gemaakt is van polyethersulfon (PES). Infusiepompen kunnen worden gebruikt en moeten vóór de infusieset worden geplaatst. Ongeacht de grootte van de gebruikte verpakking voor de infusie-oplossing moet het volledige volume van de verpakking worden toegediend om er zeker van te zijn dat de volledige dosis wordt toegediend.

Isavuconazol moet niet tegelijkertijd met andere intraveneuze producten in dezelfde lijn of canule worden geïnfundeerd.

Er is een chemische en tijdens gebruik fysieke stabiliteit aangetoond na reconstitutie en verdunning van 24 uur bij 2 °C tot 8 °C of van 6 uur bij kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct worden gebruikt. Als het geneesmiddel niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voor het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaliter zijn ze niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C,

tenzij reconstitutie en verdunning hebben plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Indien mogelijk moet de intraveneuze toediening van isavuconazol zijn voltooid binnen 6 uur na reconstitutie en verdunning bij kamertemperatuur. Als dit niet mogelijk is, moet de infusie-oplossing direct na verdunning in de koelkast worden geplaatst waarna de infusie binnen 24 uur moet zijn voltooid.

Een bestaande intraveneuze lijn moet worden gespoeld met natriumchloride-oplossing van 9 mg/ml (0,9%) voor injectie of met dextrose-oplossing van 50 mg/ml (5%).

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi injectieflacons die deels gebruikt zijn weg.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Cresemba 40 mg harde capsules Cresemba 100 mg harde capsules isavuconazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cresemba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cresemba en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Cresemba?

Cresemba is een antischimmelmiddel dat de werkzame stof isavuconazol bevat.

Hoe werkt Cresemba?

Isavuconazol werkt door de schimmel die de infectie veroorzaakt te doden of de groei ervan te stoppen.

Waarvoor wordt Cresemba gebruikt?

Cresemba wordt gebruikt bij volwassenen en bij kinderen vanaf 6 jaar om de volgende schimmelinfecties te behandelen:

- invasieve aspergillose veroorzaakt door een schimmel uit de *Aspergillus* groep;
- mucormycose veroorzaakt door een schimmel die behoort tot de *Mucorales*-groep bij patiënten voor wie een behandeling met amfotericine B niet geschikt is.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u heeft een hartprobleem dat ‘familiaal kort QT-syndroom’ wordt genoemd;
- **u gebruikt een van de volgende geneesmiddelen:**
 - ketoconazol, gebruikt bij schimmelinfecties;
 - hoge doses ritonavir (meer dan 200 mg elke 12 uur), gebruikt bij een hiv-infectie;
 - rifampicine of rifabutine, gebruikt bij tuberculose;
 - carbamazepine, gebruikt bij epilepsie;
 - geneesmiddelen die barbituraten bevatten, zoals fenobarbital, gebruikt bij epilepsie en slaapstoornissen;
 - fenytoïne, gebruikt bij epilepsie;
 - sint-janskruid, een kruidengeneesmiddel, gebruikt bij depressie;
 - efavirenz of etravirine, gebruikt bij een hiv-infectie;

- nafcilline, gebruikt bij bacteriële infecties.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt:

- als u in het verleden een allergische reactie had op andere ‘azol’-antischimmelbehandelingen, zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol of posaconazol;
- als u een ernstige leveraandoening heeft. Uw arts moet u in de gaten houden in verband met mogelijke bijwerkingen.

Let op bijwerkingen

Stop met het innemen van Cresemba en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen, gezwollen gezicht, lippen, mond of tong, ernstige jeuk, zweten, duizeligheid of flauwvallen, snelle hartslag of kloppen in de borst – dit kunnen aanwijzingen zijn voor een ernstige allergische reactie (anafylaxie).

Veranderingen in uw leverfunctie

Cresemba kan soms uw leverfunctie aantasten. Uw arts kan bloedonderzoek doen wanneer u dit geneesmiddel gebruikt.

Huidproblemen

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u ernstige blaren op de huid, mond, ogen of genitaliën krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Cresemba-capsules niet aan kinderen van 1 jaar tot 6 jaar, omdat deze vorm van het geneesmiddel niet getest is bij deze leeftijdsgroep. Voor kinderen ouder dan 6 jaar en jongeren tot 18 jaar die ten minste 32 kg wegen, kan uw arts Cresemba 100 mg capsules voorschrijven. Andere vormen van dit geneesmiddel zijn meer geschikt voor kinderen of jongeren tot 18 jaar die geen capsules kunnen doorslikken; neem contact op met uw arts of apotheker.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cresemba nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Cresemba beïnvloeden of Cresemba kan de werking van de andere geneesmiddelen beïnvloeden als ze gelijktijdig worden gebruikt.

Gebruik dit geneesmiddel niet en neem zeker contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- ketoconazol, gebruikt bij schimmelinfecties;
- hoge doses ritonavir (meer dan 200 mg elke 12 uur), gebruikt bij een hiv-infectie;
- rifampicine of rifabutine, gebruikt bij tuberculose;
- carbamazepine, gebruikt bij epilepsie;
- geneesmiddelen die barbituraten bevatten, zoals fenobarbital, gebruikt bij epilepsie en slaapstoornissen;
- fenytoïne, gebruikt bij epilepsie;
- sint-janskruid, een kruidengeneesmiddel, gebruikt bij depressie;
- efavirenz of etravirine, gebruikt bij een hiv-infectie;
- nafcilline, gebruikt bij bacteriële infecties.

Tenzij uw arts u anders informeert, gebruik dit geneesmiddel niet en neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- rufinamide of andere geneesmiddelen die het QT-interval verkorten op een hartfilmpje (ECG);
- aprepitant, gebruikt bij misselijkheid en braken tijdens behandeling van kanker;
- prednison, gebruikt bij reumatoïde artritis;
- pioglitazon, gebruikt bij diabetes.

Neem contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, omdat aanpassing van de dosering of monitoring vereist kan zijn om te controleren of de geneesmiddelen nog het gewenste effect hebben:

- ciclosporine, tacrolimus en sirolimus, gebruikt om afstoting van een transplantaat te voorkomen;
- cyclofosfamide, gebruikt bij kanker;
- digoxine, gebruikt bij de behandeling van hartfalen of een onregelmatige hartslag;
- colchicine, gebruikt bij een aanval van jicht;
- dabigatran etexilaat, gebruikt om de vorming van bloedstolsels tegen te gaan na een operatie waarbij een heup of knie werd vervangen;
- claritromycine, gebruikt bij bacteriële infecties.
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapine of de combinatie van lopinavir/ritonavir, gebruikt bij een hiv-infectie;
- alfentanil of fentanyl, gebruikt bij hevige pijn;
- vincristine of vinblastine, gebruikt bij kanker;
- mycophenolaat mofetil (MMF), gebruikt bij transplantatiepatiënten;
- midazolam, gebruikt bij ernstige slapeloosheid en stress;
- bupropion, gebruikt bij depressie;
- metformine, gebruikt bij diabetes;
- daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron of topotecan, gebruikt bij verschillende soorten kanker.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik Cresemba niet als u zwanger bent, tenzij uw arts u anders informeert. Het is niet bekend of het effect heeft op of schadelijk is voor uw ongeboren baby.

Geef tijdens het gebruik van Cresemba geen borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt van Cresemba verward, moe of slaperig worden. U kunt er ook door flauwvallen. U moet daarom extra voorzichtig zijn wanneer u voertuigen bestuurt of machines bedient.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is:

Volwassen patiënten		
Startdosering (driemaal daags) ¹		Normale dosis na de eerste twee dagen: eenmaal daags ²
elke 8 uur gedurende dag 1 en 2	totale dagelijkse dosis gedurende dag 1 en 2	
Twee 100 mg capsules	Zes 100 mg capsules	Twee 100 mg capsules
¹ Zes doses in totaal.		
² Hiermee wordt 12 tot 24 uur na uw laatste startdosering begonnen.		

Pediatrische patiënten vanaf 6 jaar tot jonger dan 18 jaar		
Lichaamsgewicht (kg)	Startdosering (driemaal daags) ¹	Normale dosis na de eerste twee dagen: eenmaal daags ²

	elke 8 uur gedurende dag 1 en 2	totale dagelijkse dosis gedurende dag 1 en 2	
16 kg tot < 18 kg	Twee 40 mg capsules	Zes 40 mg capsules	Twee 40 mg capsules
18 kg tot < 25 kg	Drie 40 mg capsules	Negen 40 mg capsules	Drie 40 mg capsules
25 kg tot < 32 kg	Vier 40 mg capsules	Twaalf 40 mg capsules	Vier 40 mg capsules
32 kg tot < 37 kg	Eén 100 mg capsule en twee 40 mg capsules	Drie 100 mg capsules en zes 40 mg capsules	Eén 100 mg capsule en twee 40 mg capsules
≥ 37 kg	Vijf 40 mg capsules of twee 100 mg capsules	Vijftien 40 mg capsules of zes 100 mg capsules	Vijf 40 mg capsules of twee 100 mg capsules
¹ Zes doses in totaal.			
² Hiermee wordt 12 tot 24 uur na uw laatste startdosering begonnen.			

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Cresemba 100 mg capsules bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet onderzocht. Uw arts kan Cresemba 100 mg capsules geven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar die ten minste 32 kg wegen.

Andere vormen van dit geneesmiddel zijn geschikt voor kinderen en jongeren tot 18 jaar die geen capsules kunnen doorslikken; neem contact op met uw arts of apotheker.

U neemt deze dosis in tot uw arts u anders informeert. De duur van de behandeling met Cresemba kan langer dan 6 maanden zijn als uw arts dit noodzakelijk acht.

Capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De capsules in hun geheel doorslikken. Er mag niet op de capsules worden gekauwd en ze mogen niet worden vernalen, opgelost of geopend.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Cresemba heeft ingenomen dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts of ga onmiddellijk naar het ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee, zodat de arts weet wat u heeft ingenomen.

U kunt meer bijwerkingen krijgen, zoals:

- hoofdpijn, duizeligheid, rusteloosheid of slaperigheid;
- tintelingen, verminderde tastzin of minder gevoel in de mond;
- problemen met het bewust zijn van dingen, opvliegers, angst, gewrichtspijn;
- veranderingen in smaak, droge mond, diarree, braken;
- het voelen van uw hartslag, snellere hartslag, grotere gevoeligheid voor licht.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de capsules in zodra u eraan denkt. Als het bijna tijd is voor de volgende dosis, sla de gemiste dosis dan over.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Cresemba, tenzij uw arts u dat heeft verteld. Het is belangrijk om dit geneesmiddel te blijven innemen zolang als uw arts aangeeft. Dit is om zeker te weten dat de schimmelinfectie verdwenen is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Cresemba en neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- een ernstige allergische reactie (anafylaxie) zoals plotselinge piepende ademhaling, moeite met ademen, gezwollen gezicht, lippen, mond of tong, ernstige jeuk, zweten, duizeligheid of flauwvallen, snelle hartslag of kloppen in de borst.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

- ernstige blaren op de huid, mond, ogen of genitaliën.

Overige bijwerkingen

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Vaak voorkomende bijwerkingen: kunnen voorkomen bij tot 1 op de 10 patiënten

- lage kaliumspiegel in uw bloed;
- verminderde eetlust;
- in de war zijn (delirium);
- hoofdpijn;
- slaperigheid;
- ontstoken aderen, wat kan leiden tot de vorming van bloedstolsels;
- kortademigheid of plotselinge en hevige ademnood;
- misselijkheid, braken, diarree, maagpijn;
- veranderingen in bloedtests voor de leverfunctie;
- huiduitslag, jeuk;
- nierfalen (klachten kunnen zwelling van de benen omvatten);
- pijn op de borst, vermoeidheid of slaperigheid.

Soms voorkomende bijwerkingen: kunnen voorkomen bij tot 1 op de 100 patiënten

- verminderd aantal witte bloedcellen - kan het risico op infecties en koorts verhogen;
- verminderd aantal bloedcellen die 'bloedplaatjes' worden genoemd - kan het risico op bloedingen of bloeduitstorting verhoging;
- verminderd aantal rode bloedcellen - kan een gevoel van zwakte, kortademigheid of een bleke huid veroorzaken;
- ernstige vermindering van het aantal bloedcellen - kan een gevoel van zwakte of bloeduitstorting veroorzaken of het risico op infectie vergroten;
- huiduitslag, gezwollen lippen, mond, tong of keel met moeite met ademen (overgevoeligheid);
- lage bloedsuikerspiegels;
- lage magnesiumspiegels in het bloed;
- lage albuminespiegels in het bloed (een eiwit);
- niet genoeg voedingsstoffen uit uw voedsel kunnen halen (ondervoeding);
- lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie);
- depressie, moeite met slapen;
- epileptische aanvallen, flauwvallen of een flauw gevoel, duizeligheid;
- gevoel van tinteling, kriebel of prikken op de huid (paresthesie);
- veranderde geestestoestand (encefalopathie);
- veranderde smaakzin (dysgeusie);
- draaierigheid of duizeligheid (vertigo);
- hartslagproblemen - kan te snel of onregelmatig zijn of extra hartslagen bevatten – dit kan te zien zijn in uw hartfilmpje (elektrocardiogram of ECG);
- problemen met de bloedsomloop;
- lage bloeddruk;

- piepen, erg snelle ademhaling, bloed ophoesten of bloed in het sputum, neusbloeding;
- spijsverteringsklachten (indigestie);
- verstopping;
- opgeblazen gevoel (abdominale distensie);
- vergrote lever;
- ontsteking van de lever;
- huidproblemen, rode of paarse vlekjes op de huid (petechiën), ontstoken huid (dermatitis), haaruitval;
- rugpijn;
- zwelling van de ledematen;
- gevoel van zwakte, ernstige vermoeidheid of slaperigheid of algeheel onbehagen (malaise).

Bijwerkingen met frequentie niet bekend:

- anafylaxie (een ernstige allergische reactie).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is isavuconazol. Elke capsule bevat 74,5 mg isavuconazoniumsulfaat, wat overeenkomt met 40 mg isavuconazol (voor Cresemba 40 mg harde capsules) of 186,3 mg isavuconazoniumsulfaat, wat overeenkomt met 100 mg isavuconazol (voor Cresemba 100 mg harde capsules).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Inhoud capsule: magnesiumcitraat (watervrij), microkristallijne cellulose (E460), talk (E553b), watervrij colloïdaal silica, stearinezuur.
 - Omhulsel capsule voor Cresemba 40 mg harde capsules: hypromellose, rood ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171).
 - Omhulsel capsule voor Cresemba 100 mg harde capsules: hypromellose, rood ijzeroxide (E172) (uitsluitend in het capsulelichaam), titaniumdioxide (E171), gellangom, kaliumacetaat, dinatriumedetaat, natriumlaurylsulfaat.
 - Drukinkt: schellak (E904), propyleenglycol (E1520), kaliumhydroxide, zwart ijzeroxide (E172).

Hoe ziet Cresemba eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Cresemba 40 mg harde capsules zijn roodbruine capsules met een dop met CR40 erop in zwarte inkt.

Cresemba 100 mg harde capsules zijn capsules met een roodbruin capsulelichaam met het getal 100 erop in zwarte inkt en een witte capsuledop met een C erop in zwarte inkt.

Cresemba 40 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen die 35 capsules bevatten. Elke verpakking bevat 7 aluminium blisterverpakkingen met elk 5 capsules.

Cresemba 100 mg harde capsules zijn verkrijgbaar in verpakkingen die 14 capsules bevatten. Elke verpakking bevat 2 aluminium blisterverpakkingen met elk 7 capsules.

Elke capsulepocket is verbonden met een pocket die 'droogstof' bevat om de capsule te beschermen tegen vocht.

Beschadig de pocket met de droogstof niet.

Het droogmiddel niet doorslikken of gebruiken.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Verenigd Koninkrijk (Noord-Ierland)

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

Latvija

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor isavuconazol, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over hyponatriëmie uit klinisch onderzoek, de literatuur, spontane meldingen, waaronder 23 gevallen met een nauw temporeel verband, 11 gevallen met een positieve de-challenge en 1 geval met een positieve re-challenge, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen isavuconazol en hyponatriëmie op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die isavuconazol bevatten dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor isavuconazol is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) isavuconazol bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.