

REVIEW

Direct oral anticoagulants and critical care: a review of literature and current opinion

E.R. Lefevre¹, M.J. Wondergem², B.L. ten Tusscher³

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Haematology, ³Department of Intensive Care, VU Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Correspondence

E.R. Lefevre - lefevre.er@gmail.com

Keywords - DOACs, direct oral anticoagulants, critical care

Abstract

Since 2008, when the first direct oral anticoagulants (DOACs) were introduced in the Netherlands, there has been a steep rise in the number of patients using these new anticoagulants. Consequently, in critical care we will encounter these patients more frequently. Knowledge of the specialised management strategies, especially of DOAC-related bleeding, is essential. In this article we will review the complications of the use of DOACs and strategies to antagonise their effect in case of major haemorrhage or acute emergency interventions.

Introduction

Since 2008, when the first direct oral anticoagulants (DOACs) were introduced in the Netherlands, the therapy of nonvalvular atrial fibrillation (AF) and treatment and prevention of venous thromboembolism (VTE) altered. Until that moment, the standard therapy for these indications was treatment with vitamin K antagonists (VKAs). The effect of VKAs can easily be antagonised either by administering vitamin K or if immediate reversal is essential prothrombin complex concentrates (PCC) or plasma. In these settings the ability to monitor the effect of the VKA can be an advantage.

Meanwhile, four DOACs are registered in the Netherlands: Dabigatran, a competitive, reversible, direct inhibitor of thrombin, and the three direct factor Xa (FXa) inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban. All four are registered for several indications, including prevention of ischaemic stroke in case of atrial fibrillation and treatment and secondary prevention of recurrent deep venous thrombosis and pulmonary embolism.^[1-4]

The registration trials for dabigatran and apixaban in patients with AF show lower rates of systemic embolism and stroke compared with warfarin. For rivaroxaban and edoxaban comparable rates of systemic embolism and stroke compared with warfarin are shown. The rate of major bleeding was similar

for dabigatran and rivaroxaban with lower rates of intracranial and fatal bleeding for rivaroxaban. Apixaban and edoxaban both showed a lower rate of cardiovascular causes of mortality and bleeding risk compared with warfarin. All four trials were performed in patients with atrial fibrillation.^[1-4]

The major advantage of DOACs, compared with VKAs, is their fixed-dose regimen without the need for routine coagulation monitoring. Their rapid onset and offset of action and short half-life is an advantage as well. Because of the relatively short half-lives of dabigatran and the factor Xa antagonists (12 hours for dabigatran, 7-13 hours for rivaroxaban, 12 hours for apixaban and 10-14 hours for edoxaban) (*table 1*) discontinuation of a DOAC will give relatively quick normalisation of haemostatic function.^[5-9]

Table 1. Pharmacological characteristics^[9,22,32,63-67]

DOAC	T _{1/2} (h)	Dosage (atrial fibrillation)	Renal elimination (% of total clearance)	Dialysis
Dabigatran	12	150 mg 2dd*	80	Yes
Rivaroxaban	7-13	20 mg 1dd*	33	No
Apixaban	12	5 mg 2dd	25	No
Edoxaban	10-14	60 mg 1dd*	30-50	no

*Dose adjustment in case of renal impairment.

The excellent results in the non-inferiority trials in combination with these favourable drug characteristics resulted in a rapid increase in DOAC users after registration. Since introduction, a total of 129,622 users were registered in the Netherlands in 2016 (*table 2*), a combination of patients switching from VKAs and new users of anticoagulants.

Despite the evident advantages of the DOACs there have been some major concerns as well. First of all it was unknown how these medications would behave in real-life patients and if their safety profile would remain so favourable as in the strictly

chosen study population. Other major concerns were the absence of readily available monitoring tests and the availability of antidotes.

Table 2. Total number of users of DOACs in the Netherlands per year^[68]

		2012	2013	2014	2015	2016
Direct inhibitor of thrombin	Dabigatran	6326	13,053	18,902	26,487	39,562
Direct factor	Rivaroxaban	10,608	12,718	20,620	34,751	56,914
Xa inhibitors	Apixaban	3	730	4766	15,155	31,087
	Edoxaban	-	-	-	7	2059
Total		16,937	26,501	44,288	76,400	129,622

Concerns regarding DOAC use

Of special concern was the safety profile of the DOACs in elderly patients with possible multi-drug use and/or patients with chronic kidney disease stage IV and V, who were excluded in the registration trials.^[1-4] The first observational studies are reassuring with data corresponding with those from the clinical trials, or with even better results with regard to bleeding complications for DOACs compared with VKAs in patients with atrial fibrillation or VTE.^[10-13]

Stanton et al. performed a retrospective study on 146 patients with chronic kidney disease stage IV and V using apixaban (in different doses and different duration of use) or warfarin (in different duration of use) for treatment of AF or VTE, or thromboprophylaxis after orthopaedic surgery, which showed a non-significant difference between the groups, with a less frequent occurrence of major bleeding in the apixaban group compared with the warfarin group.^[14] In elderly patients (80 years and above) with AF, apixaban also led to a lower rate of major bleeding, again compared with warfarin.^[15] Studies on dabigatran in elderly patients show a lower or similar intracranial bleeding risk, but similar or even higher extracranial haemorrhage rates compared with warfarin use.^[16-18] It is recommended to adjust the dosage of dabigatran in patients above 80 years.

Furthermore, there are several drugs which interact with DOACs, for instance P-glycoprotein (P-gp) inhibitors such as cyclosporine, erythromycin, azoles but also amiodarone. Co-administration of DOACs and P-gp inhibitors raises the peak concentration of and total exposure to the DOACs.^[19-21]

Although, in general, the data of patients on DOACs are reassuring, these effects of drug-drug interactions, age and kidney function could lead to relevant dosing errors in the individual patient, which could easily be missed without routine coagulation monitoring.

Monitoring coagulation status

The absence of the necessity to monitor coagulation is a major advantage in daily practice. However, in complex patients or in acute situations the limited availability of specific coagulation tests can be challenging.

Commonly used and readily available coagulation tests, the prothrombin time (PT) and activated partial thrombin time (APTT), developed for monitoring vitamin K antagonist and heparin treatment, respectively, are only of limited use. Without clear dose-response relations they cannot reflect the coagulation status of the patient and additional coagulation tests are necessary (*table 3*).

Table 3. Coagulation tests for patients on DOACs

	PT*	APTT*	Anti-Xa**	ECT	dTT
Dabigatran	-	+	-	+	+
Rivaroxaban	+	-	+	-	-
Apixaban	-	-	+	-	-
Edoxaban	-	-	+	-	-

+ adequate test; - test not adequate; *only qualitative; **anti-Xa = qualitative, if calibrated: quantitative. DOACs = direct oral anticoagulants; PT = prothrombin time; APTT = activated partial thrombin time; ECT = ecarin clot time; dTT = diluted thrombin time.

Furthermore DOACs reach their peak concentration between 2-4 hours after intake.^[8,22-24] If a coagulation test is performed too soon, in particular within two hours after ingestion, the test result may be falsely negative.

In the therapeutic range, dabigatran will not or barely influence the PT but the majority of patients on dabigatran will show a prolonged APTT.^[22,25] However, a normal APTT cannot completely exclude anticoagulant activity.^[22,25,26] Both the diluted thrombin time (dTT) and the ecarin clotting time (ECT) are specialised, sensitive and quantitative tests to measure the concentration of dabigatran.^[22,27] Unfortunately, these tests are not yet readily available in every hospital, but are expected to become more available due to increasing DOAC use.

For the direct factor Xa inhibitors the APTT is not useful.^[28-33] In case of rivaroxaban, on-treatment concentrations prolong the PT (without dose-response relation) and normal PT indicates no or only minimal anticoagulant activity. The degree of PT prolongation is dependent on the thromboplastin reagent used.^[29] The other direct Xa inhibitors can increase the PT, but only do so in a minority of the patients. A normal PT cannot rule out anticoagulant activity and is therefore not reliable as a screening tool for these FXa inhibitors.^[30,31,33] The cause of these differences in effect of the direct FXa inhibitors on PT is unknown.^[30]

In most hospitals a rapid anti-FXa assay is available. This test was originally designed for measuring the effect of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. This uncalibrated anti-FXa assay is, however, only useful for qualitative testing of FXa inhibitors. For quantitative testing of all direct factor Xa inhibitors a calibrated anti-FXa assay must be used, which unfortunately is less widely available.^[28,29,31,33-35]

Rotational thromboelastometry (ROTEM) is mainly used to

measure fibrinolysis, hypocoagulability and hypercoagulability during surgical procedures. It can be of some value to monitor coagulation effect of DOACs, although results differ between studies. It seems the ROTEM-based assays can be influenced by DOACs; however a normal result does not exclude a DOAC-induced bleeding tendency.^[36-39]

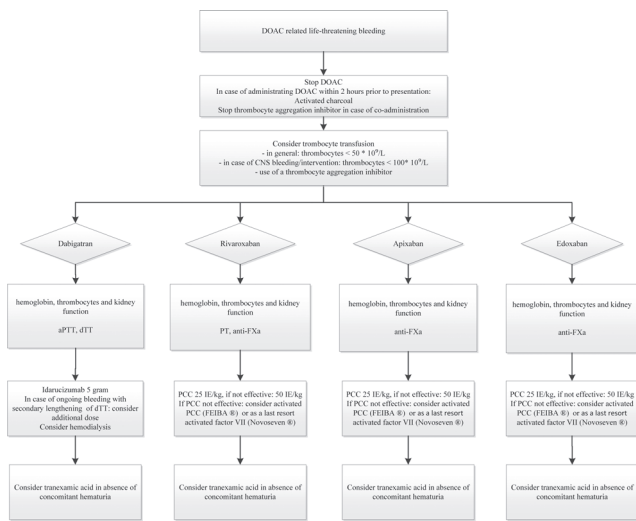


Figure 1. DOAC related life-threatening bleeding

DOAC antidotes

Another major concern after introduction of the DOACs was the unavailability of an antidote. Nowadays one specific antidote, idarucizumab, is available for reversal of dabigatran, and other antidotes are being tested in phase 2 (ciraparantag) and phase 4 (andexanet alfa) trials.

Idarucizumab is a humanised monoclonal antibody fragment that binds with high affinity to free and thrombin-bound dabigatran, antagonising its anticoagulant activity.^[40] In a phase I study, idarucizumab gave a complete and direct reversal of the anticoagulant effect of dabigatran. It was well tolerated without serious adverse effects. Reversal of the anticoagulant effect was detectable with dTT and ECT, but also with a lengthened aPTT the clotting time was reversed to normal values.^[41]

The RE-VERSE AD study, a phase III multicentre prospective cohort study, included two groups of adult patients on dabigatran with either overt, uncontrollable, or life-threatening bleeding or in need of an urgent invasive procedure.^[42] Idarucizumab rapidly and completely reversed the anticoagulant activity of dabigatran in 88-98% of patients. In the patients needing intervention normal intraoperative haemostasis was reported in 92% of the cases. In a minority of the patients dabigatran concentrations increased again at 12 (23%) or 24 (13%) hours after idarucizumab administration, which was detectable in clotting times. The reoccurrence in dabigatran is probably a result of redistribution from the extravascular to the intravascular compartment and the shorter half-life of idarucizumab compared with that

of dabigatran.^[43] Clinical importance and whether patients could benefit from an additional gift is uncertain but could be considered in ongoing relevant bleeding.^[42,44]

Not registered yet, but at the moment being tested in a phase 4 trial, is andexanet alfa (andexanet), a recombinant modified human factor Xa decoy protein. It is enzymatically inactive, but has a high binding activity for direct FXa inhibitors and is also capable of binding indirect FXa inhibitors, making it a potential universal FXa antidote. The ANNEXA-4 trial is still ongoing but preliminary data have already been published.^[45]

This prospective, multicentre, open label, cohort study included 67 patients with a mean age of 77 years, with considerable cardiovascular disease, with major bleeding associated with intake of FXa inhibitors, to receive andexanet. After bolus administration of andexanet anti-FXa activity decreased compared with baseline by 89% in the rivaroxaban group and 93% in the apixaban group. With continuous infusion these levels remained stable. However, two hours after discontinuation of andexanet anti-FXa activity partially returned to pretreatment values. Whether this is clinically relevant is not clear as clinical haemostatic efficacy, as assessed for 12 hours after the end of the infusion, was excellent or good in 37 of the 47 (79%) patients included in the efficacy analysis. Of note, there were some concerns raised about the rate of thrombotic events (18% after 30 days) in this study. This might be because of discontinuation of the DOAC but an intrinsic prothrombotic effect of andexanet cannot be ruled out at this moment.^[46]

Not registered as well, but being tested in phase II trials, is aripazine, also called ciraparantag or PER977. It is a synthetic, small, cationic, water-soluble molecule, which binds specifically to factor Xa inhibitors, the direct thrombin inhibitor dabigatran, and low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. This makes it a potential universal antidote.^[47] Results of the First-in-Human phase 1 study are promising, although effect on actual bleeding in patients has not been tested yet.^[48,49]

Beside these specific antidotes, PCC could be considered a non-specific antidote. There is one clinical study on administering PCC in the case of life-threatening bleeding in combination with DOAC use. Eerenberg et al. performed a crossover study with healthy individuals on supra-therapeutic levels of dabigatran or rivaroxaban. PCC at a dose of 50 IU/kg corrected the PT for 24 hours in case of rivaroxaban, but there was no correction of APTT in case of dabigatran use.^[50] Majeed et al. performed a cohort study on 84 patients with major haemorrhage while using rivaroxaban or apixaban.^[51] In 69.1% of patients, administering PCCs (median dose 2000 IU) was effective in achieving haemostasis. The thromboembolism risk was low with two patients developing an ischaemic stroke.

DOACs and critical care

In critical care settings we will encounter more and more known and unknown users of DOACs. Although outcome of patients

on DOACs with severe traumatic bleeding injury or intracranial haemorrhage is more favourable than in patients on vitamin K antagonists, probably because of the relatively short half-lives of DOACs, in critically ill patients it may still be necessary to confirm the presence of and/or antagonise DOAC-induced bleeding tendency.^[52-54]

Guidelines for elective surgery and interventions when to stop or how to switch to other medications are readily available. We will discuss the effect of possible DOAC use on diagnostic and therapeutic strategies in the case of trauma, intracranial bleeding and need for emergency interventions. In case of severe trauma or intracranial bleeding and use or potential use of a DOAC, several actions should be taken. First of all, coagulation tests should be performed to demonstrate anticoagulant activity. The limitations of those tests have been discussed above. In the case of use or suspected use of dabigatran or a FXa inhibitor the aPTT, PT, dTT and standard anti-FXa assay should be determined to detect possible anticoagulant activity. At the same time, the haemoglobin, thrombocytes and kidney function should be determined. In particular when using dabigatran, renal impairment will extend the half-life and thus the bleeding tendency.^[55,56] In case of thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/l$) or use of a thrombocyte aggregation inhibitor, thrombocyte transfusion is indicated where contraindications should be weighed against the severity of the bleed. Tranexamic acid could be considered in the absence of concomitant haematuria.^[57]

In case of severe bleeding induced by dabigatran, idarucizumab 5 gram intravenously should be administered. In case of ongoing bleeding with secondary lengthening of the dTT an additional gift could be considered. As mentioned above, antidotes are not yet available for the other DOACs and primary treatment consists of administering PCC, although there is limited evidence. If an initial dosage of 25 IU/kg PCC is not effective we first recommend repeating PCC in a dosage of 50 IU/kg. Some treatment protocols mention activated PCC (FEIBA[®]) or activated factor VII (Novoseven[®]) if PCC treatment fails; however, these therapies are costly and there are no clinical data to support this recommendation.^[58,59]

Haemodialysis is a theoretical option for dabigatran removal. Practical use is limited; in acute bleeding it is too time consuming, patients often need transfers for interventions to stop the bleed and haemodynamic stability of the patient can also be an issue.

Besides major bleeding, there are some other situations in which it is important to take DOAC-induced coagulopathy into account. In case of an emergency intervention with high bleeding risk, we recommend to act as above and follow the protocol of major bleeding. There are no controlled data on inserting central venous catheters during DOAC-induced coagulopathy. We suggest to insert the catheter under guidance of ultrasound, to decrease the probably limited complication

risks. There are also insufficient data available on inserting an epidural catheter. We suggest to wait at least for 48 hours after the last administration with normalisation of an adequate coagulation test. For dabigatran the APTT, and if available the dTT and ECT, for rivaroxaban the PT and for all direct FXa inhibitors the anti-FXa assay should be performed.

There are limited data on bleeding complications for patients using a DOAC in combination with intravenous thrombolysis for stroke.^[60] A recent retrospective study showed no additional risks of systemic thrombolysis in the subgroup of patients on DOACs. This study has several limitations with no information on timing of last DOAC dose and absence of coagulation parameters besides INR, therefore elevated risk of bleeding is not definitively ruled out.^[61] To reduce the risk of secondary haemorrhagic conversion several local protocols only recommend systemic thrombolysis if the last DOAC intake is more than four hours ago with normalisation of APTT, PT and anti-FXa parameters.

Data on how to proceed if, despite possible DOAC use, a patient develops a pulmonary embolus are also lacking. Co-administration of thrombolysis could increase the risk of major haemorrhage even further than with thrombolysis alone. We think that in patients in an arrest or peri-arrest situation thrombolysis should not be withheld because of possible concomitant DOAC use. In high to intermediate risk patients without haemodynamic instability, local interventions for removal of pulmonary embolus, if available, could be considered.^[62]

In patients admitted to the ICU we advise to stop DOAC use because of practical considerations. Critically ill patients might need multiple interventions, some of which are unplanned. The high incidence of decreased renal function and use of drugs which interact with DOACs are also reasons to withhold DOACs during critical illness.^[19-21] When a patient is stable and no interventions are planned in the short term, the earliest moment we would restart is during admission to a medium care unit. It must be taken into account that DOACs will be effective within 2-4 hours, unlike the VKAs.

Conclusion

Because of their convenience and favourable results compared with vitamin K antagonists more patients are using DOACs. Inevitably we will see more of these patients in acute care settings. Critical care clinicians should be aware of possible DOAC use in patients presenting to the emergency room. It is important to realise that the normal standard coagulation test cannot rule out DOAC anticoagulant activity. In patients with major haemorrhage or in need of high-risk interventions, knowledge on how to proceed is essential. Fortunately, nowadays a specific antidote for dabigatran is available. Further development of antidotes for the factor Xa inhibitors is warranted, to make the use of DOACs even safer.

Disclosures

All authors declare no conflict of interest. No funding or financial support was received.

References

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
- Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:285-95.
- Kreutz R. Pharmacodynamic and pharmacokinetic basics of rivaroxaban. *Fundam Clin Pharmacol.* 2012;26:27-32.
- Frost C, Wang J, Nepal S, et al. Apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor: single dose safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75:476-87.
- Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2010;50:743-53.
- Savaysa™ (edoxaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Parsippany: Daiichi Sankyo, Inc.; 2015.
- Camm AJ, Amarencu P, Haas S, et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2016;37:1145-53.
- Potpara TS. Dabigatran in 'real-world' clinical practice for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2015;114:1093-8.
- Jun M, Lix LM, Durand M, et al. Comparative safety of direct oral anticoagulants and warfarin in venous thromboembolism: multicentre, population based, observational study. *BMJ.* 2017;359:j4323.
- Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Buller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1590-6.
- Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the Safety and Effectiveness of Apixaban versus Warfarin in Patients with Severe Renal Impairment. *Pharmacotherapy.* 2017;37:412-9.
- Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72.
- Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:1015-23.
- Go AS, Singer DE, Toh S, et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2017.
- Parasrampur DA, Mendell J, Shi M, Matsushima N, Zahir H, Truitt K. Edoxaban drug-drug interactions with ketoconazole, erythromycin, and cyclosporine. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82:1591-600.
- Celikyurt I, Meier CR, Kuhne M, Schaer B. Safety and Interactions of Direct Oral Anticoagulants with Antiarrhythmic Drugs. *Drug Saf.* 2017;40:1091-8.
- Hellwig T, Gulseth M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with new oral anticoagulants: what do they mean for patients with atrial fibrillation? *Ann Pharmacother.* 2013;47:1478-87.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:292-303.
- Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, Decousus H, Prandoni P, Misselwitz F. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:675-86.
- Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:776-86.
- Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF, et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost.* 2011;105:371-8.
- Hawes EM, Deal AM, Funk-Adcock D, et al. Performance of coagulation tests in patients on therapeutic doses of dabigatran: a cross-sectional pharmacodynamic study based on peak and trough plasma levels. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1493-502.
- Freyburger G, Macouillard G, Labrousse S, Sztark F. Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement. *Thromb Res.* 2011;127:457-65.
- Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le Flem L, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res.* 2012;129:e77-82.
- Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost.* 2010;103:815-25.
- Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JI, Eikelboom JW. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagents. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1810-5.
- Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, et al. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1545-53.
- Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011;51:687-94.
- Cuker A, Husseinzadeh H. Laboratory measurement of the anticoagulant activity of edoxaban: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39:288-94.
- Mani H, Rohde G, Stratmann G, et al. Accurate determination of rivaroxaban levels requires different calibrator sets but not addition of antithrombin. *Thromb Haemost.* 2012;108:191-8.
- Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests: a study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res.* 2012;129:492-8.
- Eller T, Busse J, Dittrich M, et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52:835-44.
- Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM. *Anaesthetist.* 2012;61:948-53.
- Herrmann R, Thom J, Wood A, Phillips M, Muhammad S, Baker R. Thrombin generation using the calibrated automated thrombinoscope to assess reversibility of dabigatran and rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2014;111:989-95.
- Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). *Int J Lab Hematol.* 2017.
- Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood.* 2013;121:3554-62.
- Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet.* 2015;386:680-90.
- Pollack CV, Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373:511-20.
- Glund S, Stangier J, van Ryn J, et al. Effect of Age and Renal Function on Idarucizumab Pharmacokinetics and Idarucizumab-Mediated Reversal of Dabigatran Anticoagulant Activity in a Randomized, Double-Blind, Crossover Phase Ib Study. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:41-54.
- Pollack CV, Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-41.
- Connolly SJ, Milling TJ, Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2016;375:1131-41.
- Hunt BJ, Levi M. Engineering Reversal - Finding an Antidote for Direct Oral Anticoagulants. *N Engl J Med.* 2016;375:1185-6.
- Tummala R, Kavtaradze A, Gupta A, Ghosh RK. Specific antidotes against direct oral anticoagulants: A comprehensive review of clinical trials data. *Int J Cardiol.* 2016;214:292-8.
- Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Single-dose ciraparantag safely and completely reverses anticoagulant effects of edoxaban. *Thromb Haemost.* 2017;117:238-45.
- Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al. Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-9.
- Majeed A, Agren A, Holmstrom M, et al. Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study. *Blood.* 2017;130:1706-12.
- Feeney JM, Neulander M, DiFiori M, et al. Direct oral anticoagulants compared with warfarin in patients with severe blunt trauma. *Injury.* 2017;48:47-50.
- Feeney JM, Santone E, DiFiori M, Kis L, Jayaraman V, Montgomery SC. Compared with warfarin, direct oral anticoagulants are associated with lower mortality in patients with blunt traumatic intracranial hemorrhage: A TQIP study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81:843-8.
- Tsvigoulis G, Lioutas VA, Varelas P, et al. Direct oral anticoagulant- vs vitamin K antagonist-related nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2017;89:1142-51.

55. Goldhaber SZ, Schulman S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus Warfarin for Acute Venous Thromboembolism in Elderly or Impaired Renal Function Patients: Pooled Analysis of RE-COVER and RE-COVER II. Pooled analysis of RE-COVER and RE-COVER II. Thromb Haemost. 2017;117.

56. Conway SE, Hwang AY, Ponte CD, Gums JG. Laboratory and Clinical Monitoring of Direct Acting Oral Anticoagulants: What Clinicians Need to Know. Pharmacotherapy. 2017;37:236-48.

57. collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2010;376:23-32.

58. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. Thromb Haemost. 2012;108:217-24.

59. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V, Buchmuller A. Reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation with prothrombin complex concentrate, activated prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII in vitro. Thromb Res. 2014;133:671-81.

60. Diener HC, Foerch C, Riess H, Rother J, Schroth G, Weber R. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment. Lancet Neurol. 2013;12:677-88.

61. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. Circulation. 2017;135:1024-35.

62. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-11.

63. Pradaxa® (dabigatran etexilate mesylate) capsules for oral use. Full prescribing information. Ridgefield: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2015.

64. Xarelto® (rivaroxaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Titusville: Janssen Pharmaceuticals, Inc.; 2015.

65. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J. 2010;159:331-9.

66. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. Drug Metab Dispos. 2009;37:74-81.

67. Eliquis® (apixaban) tablets for oral use. Full prescribing information. Princeton: Bristol-Myers Squibb Company; 2015.

68. <https://www.gjpdatabank.nl/databank.asp>, last visited 30 November 2017.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: CRESEMBA 200 mg poeder voor oplossing voor infusie, of CRESEMBA 100 mg harde capsules. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke flacon bevat 200 mg isavuconazol (in de vorm van 372,6 mg isavuconazoliumsulfaat), elke capsule bevat 100 mg isavuconazol (in de vorm van 186,3 mg isavuconazoliumsulfaat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 SPC. **FARMACEUTISCHE VORM:** Poeder voor concentrat voor oplossing voor infusie: wit tot geel poeder. Harde capsule: roodbruin capsulelichaam met het getal 100 erop in zwarte inkt en een witte capsulekap met een C erop in zwarte inkt. Lengte van de capsule: 24,2 mm. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** CRESEMBA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van: invasieve aspergillose; mucormycose bij patiënten voor wie amphotericine B niet geschikt is (zie rubriek 4.4 en 5.1 SPC). Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmeligeneesmiddelen. **Dosering en wijze van toediening: Dosering: Infusie: Startdosering:** De aanbevolen startdosering is één flacon na reconstitutie en verdunning (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). **Onderhoudsdosering:** De aanbevolen onderhoudsdosering is één flacon na reconstitutie en verdunning (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1 SPC). 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 SPC). **Overstappen op orale toediening van isavuconazol:** CRESEMBA is ook beschikbaar in harde capsules die 100 mg isavuconazol bevatten, wat equivalent is aan 186 mg isavuconazoliumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98%, zie rubriek 5.2 SPC) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is. **Orale toediening: Startdosering:** De aanbevolen startdosering is twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). **Onderhoudsdosering:** De aanbevolen onderhoudsdosering is twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1 SPC). 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 SPC). **Overstappen op intraveneuze infusie:** CRESEMBA is ook beschikbaar als poeder voor concentrat voor oplossing voor infusie dat 200 mg isavuconazol bevat, wat equivalent is aan 372 mg isavuconazoliumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98%, zie rubriek 5.2 SPC) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is. **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 patiënten met nierinsufficiëntie, ook niet bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 5.2 SPC). **Leverinsufficiëntie:** Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en B) (zie rubriek 4.4 en 5.2 SPC). CRESEMBA werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. **Zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2 SPC. Pediatrica patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van CRESEMBA bij kinderen die jonger zijn dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. **Wijze van toediening/Infusie:** Intraveneuze gebruik. **Zie de nomen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:** CRESEMBA moet voor de toediening worden gereconstitueerd en dan verder worden verdund tot een concentratie die overeenkomt met ongeveer 0,8 mg/ml isavuconazol. CRESEMBA wordt toegevoerd via een intraveneuze infusie van ten minste 1 uur om het risico op infusiegerelateerde reacties te beperken. De infusie moet worden toegevoerd met een infusieset met een in de lijn geplaatst filter dat een membraan met microporiën heeft dat is gemaakt van polyethyleen (PE) en waarvan de poriën tussen 0,2 µm en 1,2 µm groot zijn. CRESEMBA mag alleen als intraveneuze infusie worden toegevoerd. Voor gedetailleerde instructies voor de reconstitutie en verdunning van CRESEMBA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 SPC. **Orale 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 vernield, opgelost of gepeend. **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 SPC). **Gelijktijdige toediening met een hoge-dosis ritonavir** (elke 12 uur 200 mg of hoger) (zie rubriek 4.5 SPC). **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, naltrexone en etravirine** (zie rubriek 4.5 SPC). **Patiënten met het aangevoerde QT-syndroom** (zie rubriek 4.4 SPC). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** **Overgevoeligheid:** Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azool-antischimmeligeneesmiddelen. **Overgevoeligheidsreacties op isavuconazol kunnen resulteren in:** hypotensie, respirator falen, dyspneu, geneesmiddelenallergie, pruritus en huiduitslag. **Infusiegerelateerde reacties:** Tijdens intraveneuze toediening van isavuconazol werden infusiegerelateerde reacties vastgesteld, waaronder hypotensie, dyspneu, duizeligheid, parasthesie, misselijkheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8 SPC). 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-antischimmeligeneesmiddelen. Als een patiënt ernstige bijwerkingen aan de huid heeft, moet de behandeling met CRESEMBA worden beëindigd. **Capillairvaskulitis:** Vervolg van de behandeling van isavuconazol werd geassocieerd met het QT-interval. CRESEMBA is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met QT-syndroom (zie rubriek 4.3 SPC). In een QT-onderzoek bij gezonde proefpersonen verkorte isavuconazol het QT-interval steeds meer bij toenemende concentraties. Bij een dosering van 200 mg was het gemiddelde van de kleinste waarden (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 26,3 ms 2 uur na toediening (90% CI: 28,7; 20,4 ms). Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van CRESEMBA aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verkorten, zoals rufinamide. **Verhoogde levertransaminasen:** In klinische onderzoeken zijn verhoogde waarden voor levertransaminasen waargenomen (zie rubriek 4.8 SPC). De verhoogde waarden voor levertransaminasen leidden zelden tot de beëindiging van de behandeling met CRESEMBA. Monitoring van leverenzymen moet overwogen worden om eventuele klinische gevolgen te identificeren. **Ernstige leverinsufficiëntie:** CRESEMBA werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh Klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen opwegen 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 SPC. Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen:** CYP3A4/5-remmers: Ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 SPC). Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verduidelijkende bloedstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4/5-remmers zullen naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering CRESEMBA hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegevoerd met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.5 SPC). CYP3A4/5-inductoren: Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazone, 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 opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5 SPC). 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 CRESEMBA worden toegevoerd. Gelijktijdig gebruik van CRESEMBA 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 wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.5 SPC). CYP2B6-substraten: Isavuconazol is een inductor van CYP2B6. De systemische blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6 kan lager zijn wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening met CRESEMBA. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening van CYP2B6-substraten, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zoals cyclofosfamide, en CRESEMBA. Het gebruik van het CYP2B6-substraat efavirenz met CRESEMBA is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz een matige inductor is van CYP3A4/5 (zie rubriek 4.3 SPC). P-gp-substraten: Isavuconazol kan de blootstelling aan geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn, verhogen. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals digoxine, colchicine en dabigatranetaxilate, kan noodzakelijk zijn wanneer ze gelijktijdig worden toegevoerd met CRESEMBA (zie rubriek 4.5 SPC). **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 patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die isavuconazol kregen als hoofdbehandeling of omdat andere antischimmeligeneesmiddelen (voornamelijk amphotericine B) ongeschikt waren. Voor afzonderlijke Macrolides-soorten zijn de klinische werkzaamheidsgegevens zeer beperkt. Vaak zijn er maar gegevens van één of twee patiënten (zie rubriek 5.1 SPC). 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 Macrolides, en dat de concentraties in het algemeen hoger zijn dan die concentraties die nodig zijn om de Aspergillus-soorten te remmen. Opmerking dient te worden dat er in het geval van mucormycose geen specifieke studie ter vaststelling van de dosis is uitgevoerd, en dat de patiënten doelloze doses isavuconazol kregen als de dosis die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose. **Bijwerkingen: Samenstelling van het veiligheidsprofiel:** De frequentie van de bijwerkingen die staan beschreven in de lijst met bijwerkingen is gebaseerd op 403 patiënten met invasieve schimmelinfecties die werden behandeld met CRESEMBA in fase 3-studies. De meest voorkomende behandelingen/gerelateerde bijwerkingen waren verhoogde uitslagen in levertests (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 CRESEMBA waren verwardheid (0,7%), acute nierfalen (0,7%), verhoogde bilirubinespiegels in het bloed (0,5%), acute longfalen (0,5%), epilepsie (0,5%), respirator falen (0,5%) en braken (0,5%). **Lijst van bijwerkingen:** In de lijst hieronder staan de bijwerkingen van isavuconazol tijdens de behandeling van invasieve schimmelinfecties, op volgorde van systemische toxiciteit en frequentie. De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (>1/10); vaak (1/10 tot <1/10); soms (1/10 tot <1/100). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gesorteerd op volgorde van afnemende ernst. **Samenvatting van bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie:** Bloed- en lymfestelselaandoeningen: Soms: Neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie, leukopenie*, anemie*. **Immuunsysteem/aandoeningen:** Soms: Overgevoeligheid*. **Voedings- en stofwisselingsaandoeningen:** Vaak: Hypokaliëmie, verminderde eetlust; Soms: Hypomagnesiëmie, hypoglykemie, hypalbuminemie, ondervoeding*. **Psychische stoornissen:** Vaak: Delirium*; Soms: Depressie, insomnie*, Zenuwstelselaandoeningen: Vaak: Hoofdpijn, somnolentie; Soms: Convulsie*, syncope, duizeligheid, parasthesie*; Encefalopathie, presyncope, perifere neuropathie, dysgeusie. **Eenrichtingsaandoeningen en ooraandoeningen:** Soms: Vertigo, Hartaandoeningen: Soms: Atrialfibrilleren, tachycardie, bradycardie, palpitaties, Atrialnarraderen, QT-interval verlenging, elektrokardiogram, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire extrasystole, supraventriculaire extrasystole. **Bloedvataandoeningen:** Vaak: Trombofibrinolyse*; Soms: Circulatorie colaps, hypotensie. **Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum/aandoeningen:** Vaak: Dyspneu*, acute respirator falen*; Soms: Bronchospasmen, tachypneu, hemoptye, epistaxis. **Musculoskeletelaandoeningen:** Vaak: Braken, diarree, misselijkheid, buikpijn*; Soms: Dyspneë, constipatie, abdominale distensie. **Lever- en galblaasaandoeningen:** Vaak: Verhoogde uitslagen in levertests*; Soms: Hepatomegalie. **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** Vaak: Huiduitslag*; Soms: Pecthelen, alopecia, geneesmiddelenallergie, dermatitis*. **Sterkestiefelste- en bindweefsel/aandoeningen:** Soms: Rugpijn. **Nier- en urineweg/aandoeningen:** Vaak: Nierfalen. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaats/aandoeningen:** Vaak: Pijn op de borst*, vermoedelijke reactie op de injectieplaats*; Soms: Perifer oedeem*, malaise, asthenie. * Geeft aan dat groepering heeft plaatsgevonden van gepaste voorkeurenstem in één enkel medisch concept. # Zie de rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen. Hieronder: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Delirium: Delirium ontvoerd reacties van verwachtheid. Verhoogde uitslagen in levertests omvatten verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloedsuiker, verhoogde bloedspiegel van alkalische fosfatase, verhoogde bloedspiegel van bilirubine, verhoogde bloedspiegel van lactaatdehydrogenase, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctietests en verhoogde transaminasen. **Laboratorium-effecten:** In een dubbelblind, gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie van 516 patiënten met een invasieve schimmelinfectie die werd veroorzaakt door een Aspergillus-levensform of een andere filamentaire schimmel werden verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) > 3 x Normale Bovenste Grenswaarde (ULN) gemeld aan het eind van de studiebehandeling bij 4,4% van de patiënten die CRESEMBA kregen. Bij 1,2% van de patiënten die met isavuconazol werden behandeld, werden verhogingen van levertransaminasen van > 10 x ULN waargenomen. **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 Bijwerkingencentrum Lereb, www.lereb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Basilea Medical Ltd (via Con Costello & Horne Limited), Langwood House, 63-81 High Street, Rickmansworth Hertfordshire WD18 1HQ, Verenigd Koninkrijk. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/15/1036/001. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 26/09/2017. **AFLEVERINGSSTATUS:** Receptplichtig. Voor medische informatie over dit product bent u met 0800-MEDINFO (6334636). Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met: Pfizer, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel. Raadpleeg vóór prescriptie eerst de volledige toelating van de Samenwerking van de Productenmerken van Cresemba, PGP-IND-0044 (juni 2018)

