

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg isavukonazolu (ve formě 372,6 mg isavukonazonium-sulfátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Bílý až žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CRESEMBA je indikován u pacientů ve věku od 1 roku k léčbě

- invazivní aspergilózy
- mukormykózy u pacientů, kterým nelze podat amfotericin B (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba zohlednit oficiální pokyny ke správnému použití antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Časnou cílenou léčbu (preemptivní nebo diagnostikou řízenou léčbu) lze zavést během ověřování onemocnění na základě specifických diagnostických testů. Jakmile však budou výsledky testů k dispozici, má být antimykotická léčba podle nich upravena.

Podrobné informace o doporučeném dávkování jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka 1: Doporučené dávkování

	Nasycovací dávka (každých 8 hodin po dobu prvních 48 hodin)¹	Udržovací dávka (1x denně)²
Dospělí	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička) ³	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička) ³
Pediatrickí pacienti ve věku od 1 roku do méně než 18 let		
Tělesná hmotnost ≥ 37 kg	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička) ³	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička) ³
Tělesná hmotnost < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonazolu	5,4 mg/kg isavukonazolu

¹ Celkem šest dávek.
² Udržovací dávka: Počínaje 12–24 hodin po poslední nasycovací dávce.
³ Po rekonstituci a naředění.

Maximální jednotlivá nasycovací dávka nebo denní udržovací dávka podaná pediatrickému pacientovi je 200 mg isavukonazolu.

Délka léčby má být stanovena podle klinické odpovědi pacienta (viz bod 5.1).

Při léčbě trvající déle než 6 měsíců se má pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik (viz body 5.1 a 5.3).

Přechod na perorální isavukonazol

Přípravek CRESEMBA je k dispozici jako tvrdé tobolky obsahující 100 mg a 40 mg isavukonazolu. Díky vysoké biologické dostupnosti perorálně podaného přípravku (98 %; viz bod 5.2) je přechod mezi intravenózním a perorálním podáním vhodný, pokud je indikován z klinického hlediska. Pro detailní doporučení pro dávkování si přečtěte bod 4.2 SmPC přípravku CRESEMBA 40 mg a 100 mg tvrdé tobolky.

Starší pacienti

Úpravy dávky u starších pacientů nejsou potřebné; klinické zkušenosti s touto skupinou jsou však omezené.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky; toto platí i pro pacienty v konečném stadiu selhání ledvin (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování, protože nejsou dostupné žádné relevantní údaje.

Porucha funkce jater

Při lehké až středně těžké poruše funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) není u dospělých pacientů nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Isavukonazol nebyl studován u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití isavukonazolu se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování, protože nejsou dostupné žádné relevantní údaje.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost isavukonazolu u pediatrických pacientů mladších 1 roku nebyly stanoveny.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek CRESEMBA je nutno rekonstituovat a pak dále naředit na koncentraci odpovídající rozmezí 0,4 – 0,8 mg/ml isavukonazolu. Poté se podává intravenózní infuzí minimálně po dobu 1 hodiny, aby se snížilo riziko reakcí souvisejících s podáním infuze. Vyšším koncentracím je třeba se vyhnout, protože mohou způsobit lokální podráždění v místě infuze. Infuzi je nutno podávat pomocí infuzní soupravy s in-line filtrem s polyethersulfonovou (PES) mikroporézní membránou s póry o velikosti 0,2 – 1,2 µm. Přípravek CRESEMBA smí být podán pouze formou intravenózní infuze.

Podrobný návod k rekonstituci a naředění přípravku CRESEMBA před podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s ketokonazolem (viz bod 4.5).

Současné podávání s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodin) (viz bod 4.5).

Současné podávání se silnými induktory CYP3A4/5 jako například rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dlouhodobě působící barbituráty (např. fenobarbital), fenytoin a třezalka tečkovaná nebo se středně silnými induktory CYP3A4/5 jako například efavirenz, nafcilin a etravirin (viz bod 4.5).

Pacienti s familiárním syndromem krátkého intervalu QT (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Hypersenzitivita na isavukonazol může vyústit v nežádoucí účinky, které zahrnují: anafylaktickou reakci, hypotenzi, respirační selhání, dušnost, polékovou kožní erupci, svědění a vyrážku (viz bod 4.8). V případě anafylaktické reakce je nutno isavukonazol ihned vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Při předepisování isavukonazolu pacientům s hypersenzitivitou na jiná azolová antimykotika je nutno postupovat se zvýšenou opatrností.

Reakce související s podáním infuze

Během intravenózního podávání isavukonazolu byly hlášeny reakce související s podáním infuze zahrnující hypotenzi, dušnost, závrať, parestezie, nauzeu a bolest hlavy (viz bod 4.8). Pokud se tyto reakce objeví, infuze má být zastavena.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Během léčby azolovými antimykotiky byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, např. Stevensův-Johnsonův syndrom. Pokud se u pacienta vyvinou závažné kožní nežádoucí účinky, přípravek CRESEMBA je nutno vysadit.

Kardiovaskulární účinky

Zkrácení intervalu QT

Isavukonazol je kontraindikován u pacientů s familiárním syndromem krátkého intervalu QT (viz bod 4.3).

Ve studii zaměřené na interval QT u zdravých dobrovolníků isavukonazol zkracoval interval QTc úměrně své koncentraci. Průměrný rozdíl oproti placebo zjištěný metodou nejmenších čtverců byl u 200mg dávky 13,1 ms [2 hodiny po podání, 90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Zvýšení dávky na 600 mg zvýšilo tento rozdíl oproti placebo na 24,6 ms [2 hodiny po podání, 90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Opatrně je třeba postupovat při předepisování isavukonazolu pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky zkracující interval QT, například rufinamid.

Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz nebo hepatitida

V klinických studiích byl hlášen výskyt zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Zvýšení této hladiny si v minulosti jen zřídka vyžádalo vysazení isavukonazolu. Dle klinické indikace

je třeba zvážit monitorování jaterních enzymů. Hepatitida byla hlášena u azolových antimykotik včetně isavukonazolu.

Těžká porucha funkce jater

Isavukonazol nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky. Při podávání je u pacientů nutno pečlivě sledovat možné známky lékové toxicity (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Současné podávání s jinými léčivy

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindikován (viz bod 4.3). U silného inhibitoru CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru byl zaznamenán dvojnásobný nárůst expozice isavukonazolu. U dalších silných inhibitorů CYP3A4/5 lze očekávat méně výrazný efekt. Žádné úpravy dávky isavukonazolu nejsou zapotřebí při společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Induktory CYP3A4/5

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, jako je např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A4/5 včetně imunosupresiv

Isavukonazol lze považovat za středně silný inhibitor CYP3A4/5; pokud je isavukonazol podáván s přípravky metabolizovanými cytochromem CYP3A4, může dojít ke zvýšení jejich systémové expozice. Současné podávání isavukonazolu se substráty CYP3A4, jako jsou např. imunosupresiva takrolimus, sirolimus nebo cyklosporin, může zvýšit systémovou expozici těmto lékům. Při společném podávání možná bude třeba vhodné terapeutické monitorování hladin těchto léčiv a úprava dávky (viz bod 4.5).

Substráty CYP2B6

Isavukonazol je induktorem CYP2B6. Pokud je isavukonazol podáván s přípravky metabolizovanými cytochromem CYP2B6, může dojít ke snížení jejich systémové expozice. Doporučuje se proto opatrný postup při společném podávání substrátů CYP2B6 s isavukonazolem, zejména léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. cyklofosamid. Současné podávání efavirenzu, substrátu CYP2B6, s isavukonazolem je kontraindikováno, protože efavirenz je středně silným induktorem CYP3A4/5 (viz bod 4.3).

Substráty P-gp

Isavukonazol může zvýšit expozici lékům, které jsou substráty P-gp. Při současném podávání substrátů P-gp, zejména přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. digoxin, kolchicin a dabigatran etexilát, možná bude nutná úprava dávky těchto léků při současném podávání s isavukonazolem (viz bod 4.5).

Omezenost klinických údajů

Klinické údaje o léčbě mukormykózy isavukonazolem jsou omezené; jedná se o údaje z jedné prospektivní nekontrolované klinické studie u 37 dospělých pacientů trpících prokázanou nebo suspektní mukormykózou léčených isavukonazolem buď jako primární terapií, nebo kvůli nevhodnosti jiné antimykotické léčby (převážně amfotericinu B).

Údaje o klinické účinnosti u jednotlivých druhů řádu *Mucorales* jsou velmi omezené – často jen od jednoho nebo dvou pacientů (viz bod 5.1). Údaje o citlivosti na přípravek byly k dispozici jen u malé části případů. Tyto údaje naznačují, že koncentrace isavukonazolu potřebné k inhibici *in vitro* jsou u jednotlivých druhů a rodů řádu *Mucorales* velmi rozdílné, obecně jsou však vyšší než u rodu

Aspergillus. Je třeba poznamenat, že nebyla provedena žádná studie ke stanovení vhodné dávky k léčbě mukormykózy, a pacienti proto dostávali stejné dávky isavukonazolu jako při invazivní aspergilóze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Schopnost jiných léčiv ovlivnit farmakokinetiku isavukonazolu

Isavukonazol je substrátem cytochromů CYP3A4 a CYP3A5 (viz bod 5.2). Společné podávání inhibitorů CYP3A4 a/nebo CYP3A5 může zvýšit plazmatické koncentrace isavukonazolu. Společné podávání induktorů CYP3A4 a/nebo CYP3A5 může snížit plazmatické koncentrace isavukonazolu.

Léčivé přípravky inhibující CYP3A4/5

Současné podávání isavukonazolu se silným inhibitorem CYP3A4/5 ketokonazolem je kontraindikováno, protože tento léčivý přípravek může významně zvýšit plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz body 4.3 a 4.5).

U silného inhibitoru CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru byl zaznamenán dvojnásobný nárůst expozice isavukonazolu. U dalších silných inhibitorů CYP3A4, jako je např. klarithromycin, indinavir a sachinavir lze vzhledem k jejich relativní síle očekávat méně výrazný účinek. Žádné úpravy dávky isavukonazolu nejsou zapotřebí při společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Žádná úprava dávky není nutná u slabých až středně silných inhibitorů CYP3A4/5.

Léčivé přípravky indukující funkci CYP3A4/5

Společné podávání isavukonazolu se silnými induktory CYP3A4/5, jako je např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dlouhodobě působící barbituráty (např. fenobarbital), fenytoin a třezalka tečkovaná, nebo se středně silnými induktory tohoto cytochromu, jako je např. efavirenz, nafcilin a etravirin je kontraindikováno, protože tyto léčivé přípravky mohou výrazně snížit plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz bod 4.3).

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, jako je např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud potenciální přínos nepřeváží nad rizikem (viz bod 4.4).

Kontraindikováno je společné podávání s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg dvakrát denně), protože ritonavir může ve vysokých dávkách indukovat CYP3A4/5 a snižovat plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz bod 4.3).

Schopnost isavukonazolu ovlivnit expozici jiným lékům

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP3C4/5

Isavukonazol je středně silný inhibitor CYP3A4/5; podávání isavukonazolu se substráty CYP3A4/5 může způsobit zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2B6

Isavukonazol je slabým induktorem CYP2B6, podávání isavukonazolu se substráty CYP2B6 může proto způsobit snížení jejich plazmatické koncentrace.

Léčivé přípravky, jejichž transport ve střevě zajišťuje P-glykoprotein

Isavukonazol je slabým inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp), společné podávání isavukonazolu se substráty P-gp proto může způsobit zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Léčivé přípravky přenášené proteinem BCRP

Isavukonazol je inhibitorem BCRP *in vitro*, plazmatické koncentrace substrátů BCRP se tedy mohou zvýšit. Při podávání isavukonazolu se substráty BCRP se proto doporučuje zvýšená opatrnost.

Léčivé přípravky vylučované ledvinami pomocí transportních proteinů

Isavukonazol je slabý inhibitor transportéru organických kationtů 2 (OCT2). Podávání isavukonazolu se substráty OCT2 může způsobit zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Substráty uridin-difosfát-glukuronosyltransferáz (UGT)

Isavukonazol je slabým inhibitorem UGT. Podávání isavukonazolu se substráty UGT může způsobit mírně zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Tabulka interakcí

V tabulce 2 jsou uvedeny interakce mezi isavukonazolem a současně podávanými léčivými přípravky (zvýšení je označeno symbolem „↑“, pokles jako „↓“), podle terapeutické skupiny. Pokud není uvedeno jinak, studie popsání v tabulce 2 byly provedeny u dospělých s doporučenou dávkou isavukonazolu.

Tabulka 2: Interakce

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (silné induktory CYP3A4/5)	Koncentrace isavukonazolu mohou klesnout (při podávání karbamazepinu, fenytoinu a dlouhodobě působících barbiturátů, např. fenobarbitalu, dochází k indukci CYP3A).	Současné podávání isavukonazolu s karbamazepinem, fenytoinem či dlouhodobě působícími barbituráty, např. fenobarbitalem je kontraindikováno.
<i>Antibakteriální přípravky</i>		
Rifampicin (silný induktor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s rifampicinem je kontraindikováno.
Rifabutin (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s rifabutinem je kontraindikováno.
Nafcilin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout.	Současné podávání isavukonazolu s nafcilinem je kontraindikováno.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	(Indukce CYP3A4/5)	
Klarithromycin (silný inhibitor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků.
Antimykotika		
Ketokonazol (silný inhibitor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibice CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s ketokonazolem je kontraindikováno.
Rostlinné léčivé přípravky		
Třezalka tečkovaná (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4).	Současné podávání isavukonazolu s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno.
Imunosupresiva		
Cyklosporin, sirolimus, takrolimus (Substráty CYP3A4/5)	Cyklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Cyklosporin, sirolimus, takrolimus: monitorování plazmatických hladin a odpovídající úprava dávky v případě potřeby.
Mofetil-mykofenolát (MMF) (substrát UGT)	Kyselina mykofenolová (MPA, aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibice UGT)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. MMF: doporučuje se monitorování možné toxicity MPA.
Prednison (substrát CYP3A4)	Prednisolon (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.
Opioidy		
Krátkodobě působící opioidy (alfentanil, fentanyl)	Nestudováno.	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
(substrát CYP3A4/5)	Koncentrace krátkodobě působících opioidů se může zvýšit. (Inhibice CYP3A4/5).	Krátkodobě působící opioidy (alfentanil, fentanyl): pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Methadon (substrát CYP3A4/5, 2B6 a 2C9)	S-methadon (neaktivní izomer opioidů) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% snížení terminálního poločasu R-methadon (aktivní izomer opioidů) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Methadon: úprava dávky není potřebná.
Cytostatika		
Vinka-alkaloidy (vinkristin, vinblastin) (substráty P-gp)	Nestudováno. Koncentrace těchto alkaloidů se může zvýšit. (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Vinka-alkaloidy: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Cyklofosfamid (substrát CYP2B6, CYP3A4)	Nestudováno. Koncentrace aktivních metabolitů cyklofosfamidu se mohou zvýšit nebo klesnout. (Indukce CYP2B6, inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Cyklofosfamid: pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečné účinnosti nebo zvýšené toxicity a úprava dávky v případě potřeby.
Methotrexát (substrát BCRP, OAT1, OAT3)	Methotrexát: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxylovaný metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanismus neznámý)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Methotrexát: úprava dávky není potřebná.
Další cytostatika (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (substráty BCRP)	Nestudováno. Koncentrace daunorubicinu, doxorubicinu, imatinibu, irinotekanu, lapatinibu, mitoxantronu a topotekanu se mohou zvýšit. (Inhibice BCRP)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron a topotekan: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Antiemetika		
Aprepitant (slabý induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout.	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	(Indukce CYP3A4/5)	
Antidiabetika		
Metformin (substrát OCT1, OCT2 a MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibice OCT2)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Metformin: může být zapotřebí snížit dávku.
Repaglinid (substrát CYP2C8 a OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Repaglinid: úprava dávky není potřebná.
Pioglitazon (slabý induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.
Antikoagulancia		
Dabigatran-etexilát (substrát P-gp)	Nestudováno. Koncentrace dabigatran-etexilátu se může zvýšit. (Inhibice P-gp).	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Dabigatran-etexilát má úzký terapeutický index; léčbu je nutno sledovat a snižovat dávky v případě potřeby.
Warfarin (substrát CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Warfarin: úprava dávky není potřebná.
Antiretrovirotika		
Lopinavir 400 mg a ritonavir 100 mg (silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanismus neznámý) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Lopinavir/ritonavir: při 400 mg lopinaviru a 100 mg ritonaviru každých 12 hodin žádná úprava dávky není nezbytná, je však nutné zajistit pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečného antivirového účinku.
Ritonavir (v dávkách >200 mg každých 12 hodin) (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Ritonavir ve vysokých dávkách může výrazně snížit koncentrace isavukonazolu. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodin) je kontraindikováno.

Současné podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Efavirenz (středně silný induktor CYP3A4/5 a substrát CYP2B6)	Nestudováno. Koncentrace efavirenzu může klesnout. (Indukce CYP2B6) Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s efavirenzem je kontraindikováno.
Etravirin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s etravirinem je kontraindikováno.
Indinavir (silný inhibitor a substrát CYP3A4/5)	Indinavir ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanismus neznámý) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Indinavir: pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečné antivirové účinnosti a zvýšení dávky v případě potřeby.
Sachinavir (silný inhibitor CYP3A4)	Nestudováno. Koncentrace sachinaviru se může snížit (jak bylo pozorováno u lopinaviru a ritonaviru) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Sachinavir: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Ostatní inhibitory proteáz (např. fosamprenavir) (silné nebo středně silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace inhibitorů proteáz může klesnout (jak bylo pozorováno u lopinaviru/ritonaviru) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Inhibitory proteáz: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a/nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Ostatní NNRTI (např. nevirapin)	Nestudováno.	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
(induktory a substráty CYP3A4/5 a 2B6)	Koncentrace NNRTI může klesnout (Indukce CYP2B6 způsobená isavukonazolem) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	NNRTI: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Antacida		
Esomeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Esomeprazol: úprava dávky není potřebná.
Omeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Omeprazol: úprava dávky není potřebná.
Hypolipidemika		
Atorvastatin a další statiny (substráty CYP3A4, např. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (substráty CYP3A4/5 nebo BCRP)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Ostatní statiny nebyly studovány. Koncentrace statinů může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5 nebo BCRP)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Vzhledem k výsledkům atorvastatinu není u statinů žádná úprava dávek zapotřebí. Doporučuje se sledování nežádoucích účinků typických pro statiny.
Antiarytmika		
Digoxin (substrát P-gp)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Digoxin: má být zajištěno sledování sérových koncentrací digoxinu a podle nich provedena titrace dávky.
Perorální antikoncepce		
Ethinylestradiol a norethindron (substráty CYP3A4/5)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Ethinylestradiol a norethindron: úprava dávky není potřebná.
Antitusika		
Dextromethorfan (substrát CYP2D6)	Dextromethorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorfan (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Dextromethorfan: úprava dávky není potřebná.
Benzodiazepiny		
Midazolam (substrát CYP3A4/5)	Perorální forma midazolamu: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Midazolam: doporučuje se pečlivé sledování klinických známek a příznaků a snížení dávek v případě potřeby.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Antiuratika		
Kolchicin (substrát P-gp)	Nestudováno. Koncentrace kolchicinu může stoupnout. (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Kolchicin má úzký terapeutický index; léčbu je nutno sledovat a snižovat dávky v případě potřeby.
Přírodní látky		
Kofein (substrát CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Kofein: úprava dávky není potřebná.
Pomůcky pro odvykání kouření		
Bupropion (substrát CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Bupropion: zvýšení dávky v případě potřeby.

NNRTI, nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; P-gp, P-glykoprotein.

a) % pokles průměrných hodnot minimální koncentrace (trough)

b) účinky indinaviru byly ověřovány jen po jediné dávce 400 mg isavukonazolu.

AUC_{inf} = vývoj plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v čase s extrapolací do nekonečna;

AUC_{tau} = vývoj plochy pod křivkou plazmatické koncentrace za 24 h v ustáleném stavu; C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{min,ss} = minimální koncentrace v ustáleném stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku CRESEMBA těhotným ženám nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek CRESEMBA nesmí být podáván v těhotenství s výjimkou závažných nebo potenciálně život ohrožujících mykotických infekcí, kde může očekávaný přínos isavukonazolu převážit nad možnými riziky pro plod.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek CRESEMBA není doporučený pro ženy ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování isavukonazolu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence a děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem CRESEMBA přerušeno.

Fertilita

Údaje o vlivu isavukonazolu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility u samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isavukonazol má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti nesmí řídit a obsluhovat stroje, pokud se objeví příznaky zmatenosti, somnolence, synkopa a/nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky způsobené léčbou u dospělých patřily zvýšené hladiny jaterních enzymů (7,9 %), nauzea (7,4 %), zvracení (5,5 %), dušnost (3,2 %), bolest břicha (2,7 %), průjem (2,7 %), reakce v místě injekce (2,2 %), bolest hlavy (2,0 %), hypokalemie (1,7 %) a vyrážka (1,7 %).

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k trvalému vysazení isavukonazolu u dospělých: zmatenost (0,7 %), akutní selhání ledvin (0,7 %), zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (0,5 %), křeče (0,5 %), dušnost (0,5 %), epilepsie (0,5 %), respirační selhání (0,5 %) a zvracení (0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 3 uvádí nežádoucí účinky isavukonazolu při léčbě invazivních mykóz u dospělých, seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvence výskytu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky léčiva
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Neutropenie; trombocytopenie [^] ; pancytopenie; leukopenie [^] ; anemie [^]
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita [^]
Není známo	Anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypokalemie; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hypomagnezemie; hypoglykemie; hypoalbuminemie; malnutrice [^]
Psychiatrické poruchy	
Časté	Delirium ^{^#}
Méně časté	Deprese; insomnie [^]
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy; somnolence
Méně časté	Křeče [^] ; synkopa; závrať; parestezie [^] ; encefalopatie; presynkopa; neuropatie periferní; dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky léčiva
Srdeční poruchy	
Méně časté	Fibrilace síní; tachykardie; bradykardie [^] ; palpitace; flutter síní; zkrácený interval QT na EKG; supraventrikulární tachykardie; komorové extrasystoly; supraventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	
Časté	Tromboflebitida [^]
Méně časté	Oběhový kolaps; hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dyspnoe [^] ; akutní respirační selhání [^]
Méně časté	Bronchospasmus; tachypnoe; hemoptýza; epistaxe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení; průjem; nauzea; bolest břicha [^]
Méně časté	Dyspepsie; zácpa; břišní distenze
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina jaterních enzymů [^] #
Méně časté	Hepatomegalie, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Časté	Vyrážka [^] ; svědění
Méně časté	Petechie; alopecie; polékové kožní erupce; dermatitida [^]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Méně časté	Bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest na hrudi [^] ; únava; reakce v místě injekce [^]
Méně časté	Periferní edém [^] ; malátnost; astenie

[^] Označuje seskupení vhodných preferovaných termínů do jediného medicínského celku.

* Nežádoucí účinky léčiva zjištěné po uvedení na trh.

Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pod delirium patří i reakce typu zmatenosti.

Zvýšenou hladinou jaterních enzymů se rozumí zvýšená koncentrace alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krevní alkalické fosfatázy, krevního bilirubinu, krevní laktátdehydrogenázy, gama-glutamyltransferázy či jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, hyperbilirubinémie, abnormální výsledek jaterních testů a zvýšení hladiny aminotransferáz.

Účinky na výsledky laboratorních testů

Ve dvojitě zaslepené randomizované klinické studii s aktivní kontrolou a 516 pacienty s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným plísněmi rodu *Aspergillus* nebo jinými druhy vláknitých plísní se u 4,4 % pacientů léčených isavukonazolem na konci hodnocené léčby objevilo zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy) o > 3x horní hranice normálních hodnot (ULN). K výraznému zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, tj. o >10x ULN, došlo u 1,2 % pacientů léčených isavukonazolem.

Pediatrická populace

Klinická bezpečnost isavukonazolu byla hodnocena u 77 pediatrických pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku intravenózního nebo perorálního isavukonazolu. To zahrnovalo 46 pediatrických pacientů, kteří dostali isavukonazol v jedné dávce a kteří dostávali také jiná antimykotika k profylaxi,

a 31 pacientů se suspektní nebo potvrzenou invazivní aspergilózou nebo mukormykózou, kteří byli léčeni isavukonazolem jako primární terapií po dobu až 181 dnů. Celkově byl bezpečnostní profil isavukonazolu u pediatrické populace podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky, které byly při supratherapeutických dávkách isavukonazolu (v ekvivalentu 600 mg isavukonazolu/den) ve studii zaměřené na interval QT hlášené častěji než ve skupině s terapeutickými dávkami (ekvivalentními 200 mg isavukonazolu/den), zahrnovaly: bolest hlavy, závrať, parestezie, somnolenci, poruchy pozornosti, dysgeuzii, sucho v ústech, průjem, hypestezie v ústech, zvracení, návaly horka, úzkost, neklid, palpitace, tachykardii, fotofobii a artralgií.

Léčba předávkování

Isavukonazol nelze odstranit hemodialýzou. Žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je třeba zajistit podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC05.

Mechanismus účinku

Léčivou látkou je isavukonazol, který vzniká po perorálním nebo intravenózním podání isavukonazonium-sulfátu (viz bod 5.2).

Fungicidní účinky isavukonazolu jsou dány tím, že blokuje syntézu ergosterolu, klíčové součásti buněčné membrány plísní, a to inhibicí P-450-dependentní lanosterol-14-alfa-demethylázy, která zajišťuje konverzi lanosterolu na ergosterol. Tato blokáda má za následek hromadění metylovaných prekurzorů sterolu a vyčerpání ergosterolu v buněčné membráně, čímž dojde k oslabení její struktury a funkce.

Mikrobiologie

U zvířecích modelů diseminované a plicní aspergilózy se farmakodynamický index, důležitý pro stanovení účinnosti, vypočítá jako expozice dělená minimální inhibiční koncentrací (MIC) (AUC/MIC).

Žádný jasný vztah mezi *in vitro* hodnotami MIC a klinickou odezvou u různých druhů (rody *Aspergillus* a *Mucorales*) nebyl zjištěn.

Koncentrace isavukonazolu potřebné k inhibici plísní rodu *Aspergillus* a řádu *Mucorales in vitro* byly velmi variabilní. Obecně je u řádu *Mucorales* k inhibici potřeba vyšší koncentrace isavukonazolu než u většiny druhů rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnost byla prokázána u následujících druhů rodu *Aspergillus*: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (viz níže).

Mechanismus rezistence

Snížená citlivost na triazolová antimykotika souvisí s mutací v genech *cyp51A* a *cyp51B* plísní, které kódují cílový protein, lanosterol-14-alfa-demethylázu, zapojený do biosyntézy ergosterolu. Zjištěny byly kmeny plísní se sníženou citlivostí *in vitro* na isavukonazol a nelze vyloučit zkříženou rezistenci na vorikonazol a jiná triazolová antimykotika.

Tabulka 4: Hraniční hodnoty citlivosti EUCAST

Druhy rodu <i>Aspergillus</i>	Hraniční hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)	
	≤ S (citlivé)	> R (rezistentní)
<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

V současné době nejsou dostatečné údaje k nastavení hraničních hodnot klinické účinnosti pro jiné druhy rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba invazivní aspergilózy

Bezpečnost a účinnost isavukonazolu při léčbě invazivní aspergilózy u dospělých pacientů byla hodnocena ve dvojitě zaslepené klinické studii s aktivní kontrolou, a to u 516 pacientů s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným druhy rodu *Aspergillus* nebo jinými vláknitými plísněmi. 258 pacientů z populace se záměrem léčit (ITT) bylo léčeno isavukonazolem, 258 dalších dostávalo vorikonazol. Isavukonazol byl podáván intravenózně (v dávce ekvivalentní 200 mg isavukonazolu) každých 8 hodin po prvních 48 hodin, dále pak jednou denně intravenózně nebo perorálně (v dávce ekvivalentní 200 mg isavukonazolu). Maximální doba léčby dle protokolu byla 84 dnů. Medián doby léčby činil 45 dnů.

Celkovou odpověď na konci léčby (EOT) v populaci myITT (pacienti s prokázanou a pravděpodobnou invazivní aspergilózou dle cytologických, histologických, kultivačních nebo galaktomannanových testů) hodnotila nezávislá a zaslepená kontrolní komise. Populace myITT byla tvořena 123 pacienty léčenými isavukonazolem a 108 pacienty léčenými vorikonazolem. Celková odpověď v této populaci činila n = 43 (35 %) u isavukonazolu a n = 42 (38,9 %) u vorikonazolu. Upravený (adjustovaný) rozdíl mezi přípravky (vorikonazol – isavukonazol) byl 4,0 % (95% interval spolehlivosti: -7,9; 15,9).

Mortalita bez ohledu na příčinu ve 42. den činila v této populaci 18,7 % u isavukonazolu a 22,2 % u vorikonazolu. Upravený (adjustovaný) rozdíl mezi přípravky (isavukonazol – vorikonazol) byl -2,7 (95% interval spolehlivosti: -12,9; 7,5).

Léčba mukormykózy

V otevřené nekontrolované studii bylo 37 dospělých pacientů s prokázanou nebo pravděpodobnou mukormykózou léčeno isavukonazolem ve stejném dávkovacím režimu, jaký byl použit u invazivní aspergilózy. Medián doby léčby byl 84 dnů v celkové populaci pacientů s mukormykózou a 102 dní u 21 pacientů s dosud neléčenou mukormykózou. U pacientů s pravděpodobnou nebo prokázanou mukormykózou dle nezávislé kontrolní komise (DRC) činila úmrtnost bez ohledu na příčinu v 84. den 43,2 % (16/37) v celé patientské populaci, 42,9 % (9/21) u pacientů s mukormykózou léčených

primárně isavukonazolem a 43,8 % (7/16) u pacientů léčených isavukonazolem, u nichž selhala nebo nebyla tolerována jiná antimykotika (hlavně léčba založená na amfotericinu B). Kontrolní komise stanovila, že celková úspěšnost na konci léčby činila 11/35 (31,4 %), přičemž 5 pacientů se vyléčilo zcela a 6 pacientů částečně. Stabilní odpověď byla pozorována u dalších 10/35 pacientů (28,6 %). U 9 pacientů s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizopus* reagovali na isavukonazol pozitivně 4 pacienti. U 5 pacientů s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizomucor* nebyla žádná pozitivní odpověď zjištěna. Klinické zkušenosti s jinými druhy jsou velmi omezené (rod *Lichtheimia* n = 2, rod *Cunninghamella* n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Pediatrická populace

Klinická bezpečnost isavukonazolu byla hodnocena u 77 pediatrických pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku intravenózního nebo perorálního isavukonazolu, včetně 31 pediatrických pacientů, kteří dostávali isavukonazol v rámci klinické studie k léčbě invazivní aspergilózy a léčbě mukormykózy. Isavukonazol byl při zamýšlené délce léčby invazivní aspergilózy a mukormykózy bezpečný a byl dobře tolerován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isavukonazonium-sulfát je ve vodě rozpustné proléčivo, které lze podávat formou intravenózní infuze nebo perorálně jako tvrdé tobolky. Po podání je tato látka rychle hydrolyzována esterázami v plazmě na aktivní složku, isavukonazol; plazmatické koncentrace proléčiva jsou velmi nízké a zjištěné pouze krátce po intravenózním podání.

Absorpce

Po perorálním podání přípravku CRESEMBA u zdravých dospělých dobrovolníků je aktivní složka, isavukonazol, absorbována a dosáhne maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 – 3 hodiny po jednorázových i opakovaných dávkách (viz tabulka 5).

Tabulka 5: Farmakokinetické parametry isavukonazolu v ustáleném stavu po perorálním podání přípravku CRESEMBA u zdravých dospělých

Statistický parametr	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Průměrná hodnota	7,5	20,0
Směr. odchylka	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medián	3,0	4,0
Rozmezí	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Průměrná hodnota	121,4	352,8
Směr. odchylka	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Jak je uvedeno v následující tabulce 6, absolutní biologická dostupnost isavukonazolu po jednorázové perorální dávce přípravku CRESEMBA je 98 %. Na základě těchto zjištění je zřejmé, že lze bez problémů přecházet mezi intravenózní a perorální formou přípravku.

Tabulka 6: Farmakokinetické srovnání perorální a intravenózní dávky (průměrná hodnota) u dospělých

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

Vliv potravy na absorpci

Při perorálním podání přípravku CRESEMBA v dávce ekvivalentní 400 mg isavukonazolu snížilo užití po jídle s vysokým obsahem tuku C_{max} isavukonazolu o 9 % a zvýšilo AUC o 9 %. Přípravek CRESEMBA lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Isavukonazol je široce distribuován v organismu; průměrná hodnota distribučního objemu (V_{ss}) činí v ustáleném stavu přibližně 450 l. Isavukonazol se silně váže na proteiny v lidské plazmě (> 99 %), přednostně na albumin.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* ukazují, že se na metabolismu isavukonazolu podílejí enzymy cytochromu CYP3A4 a CYP3A5 a následně i uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT).

Po jednorázových dávkách [kyano- ^{14}C] isavukonazonium-sulfátu a [pyridinylmethyl- ^{14}C] isavukonazonium-sulfátu u člověka byla kromě léčivé složky (isavukonazolu) a neaktivního produktu štěpení zjištěna i řada minoritních metabolitů. Kromě léčivé složky, isavukonazolu, nebyl zjištěn žádný metabolit s hodnotou AUC > 10 % celkového radioaktivně značeného materiálu.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného isavukonazonium-sulfátu zdravým dobrovolníkům bylo ze stolice získáno průměrně 46,1 % podané radioaktivní dávky a 45,5 % bylo získáno z moči.

Ledvinami se nezměněného isavukonazolu vyloučí méně než 1 % podané dávky.

Inaktivní produkt štěpení je primárně eliminován metabolismem a následně jako metabolity vylučován ledvinami.

Linearita/nelinearita

Studie u zdravých dobrovolníků ukázaly, že farmakokinetika isavukonazolu je úměrná dávce až do hodnoty 600 mg/den.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatriká populace

Pediatriké dávkovací režimy byly potvrzeny pomocí populačního farmakokinetického modelu (popPK) vyvinutého na základě údajů ze tří klinických studií (n = 97). Ty zahrnovaly dvě klinické studie (n = 73) provedené u pediatrických pacientů ve věku 1 až < 18 let, z nichž 31 dostávalo isavukonazol k léčbě invazivní aspergilózy nebo mukormykózy.

Předpokládané expozice isavukonazolu pro pediatriké pacienty v ustáleném stavu podle různých věkových skupin, tělesné hmotnosti, cesty podání a dávky jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Hodnoty AUC (h•mg/l) isavukonazolu v ustáleném stavu podle věkových skupin, tělesné hmotnosti, cesty podání a dávky

Věková skupina (roky)	Cesta podání	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Perorálně	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Perorálně	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Perorálně	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Perorálně	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenózně a perorálně	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenózně a perorálně	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Předpokládané expozice u pediatrických pacientů, bez ohledu na cestu podání a věkovou skupinu, byly srovnatelné s expozicemi v ustáleném stavu (AUC_{ss}) z klinické studie provedené u dospělých pacientů s infekcemi způsobenými druhem *Aspergillus* a jinými vláknitými houbami (průměrná AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l se směrodatnou odchylkou (SD) = 55,9; viz tabulka 7).

Předpokládané expozice při pediatrickém dávkovacím režimu byly nižší než expozice u dospělých, kteří dostávali opakovaně denní supratherapeutické dávky 600 mg isavukonazolu (tabulka 5), kde byl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.9).

Porucha funkce ledvin

Žádné klinicky významné změny oproti osobám s normální funkcí ledvin nebyly pozorovány v celkovém C_{max} ani AUC isavukonazolu u dospělých subjektů při lehké, středně těžké nebo těžké poruše funkce ledvin. Ze 403 pacientů léčených isavukonazolem ve studiích fáze III jich mělo 79 (20 %) odhadovanou míru glomerulární filtrace (GFR) méně než 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Isavukonazol nelze snadno odstranit dialýzou (viz bod 4.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové 100mg dávky isavukonazolu 32 dospělým pacientům s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) a 32 pacientům se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (16 pacientů s intravenózním a 16 s perorálním podáním v každé skupině dle Childa a Pugh) stoupla systémová expozice (průměr AUC stanovený metodou nejmenších čtverců) o 64 % ve skupině s třídou A dle Childa a Pugh a o 84 % ve skupině s třídou B dle Childa a Pugh. K porovnání sloužilo 32 zdravých dobrovolníků odpovídajícího věku a tělesné hmotnosti s normální funkcí jater. Průměrné plazmatické koncentrace (C_{max}) byly ve skupině s třídou A dle Childa a Pugh o 2 % nižší, ve skupině s třídou B dle Childa a Pugh pak o 30 % nižší. Farmakokinetické testy isavukonazolu v populaci zdravých dobrovolníků a pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater prokázaly, že při lehké poruše funkce jater klesá clearance isavukonazolu o 40 % a při středně těžké poruše funkce jater o 48 % oproti zdravé populaci.

U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávku nijak upravovat.

Isavukonazol nebyl studován u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz body 4.2 a 4.4).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a králíků se při systémové expozici isavukonazolu v nižších než terapeutických koncentracích úměrně dávkou zvyšoval výskyt skeletálních anomálií (rudimentární nadbytečná žebra) u potomků. U mladých potkanů byl také zjištěn vyšší výskyt srůstů jařmového oblouku (viz bod 4.6).

Při podávání isavukonazonium-sulfátu potkanům v dávce 90 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka) po dobu březosti a po porodu až do odstavení mláďat se zvýšila perinatální úmrtnost mláďat. Expozice *in utero* aktivní složce, isavukonazolu, neměla vliv na fertilitu nebo normální vývoj přeživších mláďat.

Při intravenózním podání isavukonazonium-sulfátu s izotopem ^{14}C samicím potkana v laktaci se izotop objevil v mléce.

Isavukonazol neměl vliv na fertilitu samců ani samic potkana při perorálních dávkách až 90 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka).

Isavukonazol nemá detekovatelný mutagenní ani genotoxický potenciál. Isavukonazol vykázal negativní výsledek v testu bakteriální reverzní mutace, byl slabě klastogenní v cytotoxických koncentracích při testu L5178Y tk +/-chromozomové aberace u myšičího lymfomu a nevykázal žádné biologicky relevantní ani statisticky významné zvýšení výskytu mikrojaderných testů u potkanů *in vivo*.

U isavukonazolu byl prokázán kancerogenní potenciál ve studiích kancerogenity u 2letých hlodavců. Mechanismem specifickým pro hlodavce, který není relevantní pro člověka, byly pravděpodobně způsobeny nádory jater a štítné žlázy. U samců potkanů byly pozorovány kožní fibromy a fibrosarkomy. Základní mechanismus tohoto účinku není znám. U samic potkanů byly pozorovány adenomy endometria a karcinomy dělohy, pravděpodobně v důsledku hormonální poruchy. U těchto účinků neexistuje žádné bezpečnostní rozpětí. Nelze vyloučit relevanci u nádorů kůže a dělohy u člověka.

Isavukonazol inhiboval draslíkové kanály kódované genem hERG s hodnotou $\text{IC}_{50} = 5,82 \mu\text{M}$ a vápníkové kanály typu L s hodnotou $6,57 \mu\text{M}$, což odpovídá 34, resp. 38násobku C_{max} frakce nevázané na lidské bílkoviny při maximální doporučené dávce u člověka. Toxikologické testy *in vivo* s podáváním opakovaných dávek opicím po 39 týdnů neprokázaly prodloužení intervalu QTcF v dávkách až 40 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka).

Studie na juvenilních zvířatech

Isavukonazonium-sulfát vykazoval při podávání juvenilním potkanům podobný toxikologický profil jako u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů byla v játrech a štítné žláze pozorována toxicita související s léčbou, která byla považována za specifickou pro hlodavce. Tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní. Na základě úrovně bez pozorovaných nežádoucích účinků u juvenilních potkanů byla bezpečnostní rozpětí pro isavukonazonium-sulfát přibližně 0,2–0,5násobek

systémové expozice při klinické udržovací dávce pro pediatrické pacienty, podobně jako u dospělých potkanů.

Posouzení rizik pro životní prostředí (ERA)

Z posouzení rizika pro životní prostředí vyplývá, že isavukonazol může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)

Kyselina sírová (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička o objemu 10 ml (sklo třídy I) s pryžovou zátkou a hliníkovým víčkem zataveným do plastové fólie.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Jednu injekční lahvičku prášku pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat přidáním 5 ml vody pro injekci do injekční lahvičky. Rekonstituovaný koncentrát obsahuje 40 mg isavukonazolu v jednom ml. Injekční lahvičku je třeba protřepat, aby se prášek zcela rozpustil. Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda v něm nejsou žádné částice a nemá změněnou barvu.

Rekonstituovaný koncentrát musí být čirý a bez viditelných částic. Před podáním je nutno jej dále naředit.

Ředění

Dospělí a pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností od 37 kg:

Po rekonstituci je třeba celý obsah rekonstituovaného koncentrátu z injekční lahvičky přemístit do infuzního vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztoku glukózy 50 mg/ml (5%). Infuzní roztok obsahuje přibližně 0,8 mg isavukonazolu v jednom ml.

Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností do 37 kg:

Konečná koncentrace infuzního roztoku má být v rozmezí 0,4–0,8 mg isavukonazolu na ml. Vyšším koncentracím je třeba se vyhnout, protože mohou způsobit lokální podráždění v místě infuze. K dosažení konečné koncentrace je třeba odebrat z injekční lahvičky příslušný objem rekonstituovaného koncentrátu na základě doporučení ohledně dávkování u pediatrické populace (viz bod 4.2) a přidat jej do infuzního vaku obsahujícího příslušné množství ředícího roztoku. Příslušný objem infuzního vaku se vypočítá následovně:

$$[\text{požadovaná dávka (mg)/konečná koncentrace (mg/ml)}] - \text{objem koncentrátu (ml)}$$

Koncentrát lze naředit buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Podání

Po dalším naředění rekonstituovaného koncentrátu může naředěný roztok obsahovat bílé až průsvitné částice isavukonazolu, které nesedimentují (ale lze je odstranit pomocí in-line filtru). Naředěný roztok je třeba jemně promíchat nebo vak převracet, aby se vznik částic minimalizoval. Roztok je třeba chránit před zbytečnými vibracemi a intenzivním protřepáváním. Infuzní roztok musí být podán infuzní soupravou s in-line filtrem (velikost pórů 0,2 – 1,2 µm) z polyethersulfonu (PES). Lze používat infuzní pumpy. Ty musí být umístěny před infuzní soupravou. Bez ohledu na velikost vaku s infuzním roztokem je třeba podat celý objem vaku, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Isavukonazol nelze aplikovat stejnou infuzí ani kanylou s jinými intravenózními přípravky.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Intravenózní podání isavukonazolu je třeba dokončit, pokud možno, do 6 hodin po rekonstituci a naředění (naředěný přípravek skladován při pokojové teplotě). Pokud to není možné, infuzní roztok je třeba ihned po naředění uložit do chladničky a infuze má být dokončena do 24 hodin. Další informace k uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Již zavedenou intravenózní linku je třeba propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Částečně vypotřebované injekční lahvičky zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/15/1036/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. října 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 13. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 40mg tvrdá tobolka přípravku CRESEMBA obsahuje 40 mg isavukonazolu (ve formě 74,5 mg isavukonazonium-sulfátu).

Jedna 100mg tvrdá tobolka přípravku CRESEMBA obsahuje 100 mg isavukonazolu (ve formě 186,3 mg isavukonazonium-sulfátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

CRESEMBA 40 mg tvrdá tobolka: Červenohnědé tobolky s černým označením „CR40“ na víčku tobolky. Délka tobolky: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg tvrdá tobolka: Červenohnědé tělo tobolky s černou číslicí „100“ a bílé víčko s černým písmenem „C“. Délka tobolky: 24,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek CRESEMBA tvrdé tobolky je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 6 let k léčbě

- invazivní aspergilózy
- mukormykózy u pacientů, kterým nelze podat amfotericin B (viz body 4.4 a 5.1).

Je třeba zohlednit oficiální pokyny ke správnému použití antimykotik.

Přípravek CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky je určen k použití u pediatrických pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Časnou cílenou léčbu (preemptivní nebo diagnostikou řízenou léčbu) lze zavést během ověřování onemocnění na základě specifických diagnostických testů. Jakmile však budou výsledky testů k dispozici, má být antimykotická léčba podle nich upravena.

Léčba

Podrobné informace o doporučeném dávkování jsou uvedeny v následujících tabulkách:

Tabulka 1: Doporučené dávkování přípravku CRESEMBA u dospělých pacientů

Nasycovací dávka (3x denně) ¹		Udržovací dávka (1x denně) ²
Každých 8 hodin během 1. a 2. dne	Celková denní dávka během 1. a 2. dne	
Dvě 100mg tobolky	Šest 100mg tobolek	Dvě 100mg tobolky
¹ Celkem 6 dávek.		
² Počínaje 12–24 hodin po poslední z nasycovacích dávek.		

Tabulka 2: Doporučené dávkování přípravku CRESEMBA u pediatrických pacientů od 6 do méně než 18 let

Tělesná hmotnost (kg)	Nasycovací dávka (3x denně) ¹		Udržovací dávka (1x denně) ²
	Každých 8 hodin během 1. a 2. dne	Celková denní dávka během 1. a 2. dne	
16 kg až < 18 kg	Dvě 40mg tobolky	Šest 40mg tobolek	Dvě 40mg tobolky
18 kg až < 25 kg	Tři 40mg tobolky	Devět 40mg tobolek	Tři 40mg tobolky
25 kg až < 32 kg	Čtyři 40mg tobolky	Dvanáct 40mg tobolek	Čtyři 40mg tobolky
32 kg až < 37 kg	Jedna 100mg tobolka a dvě 40mg tobolky	Tři 100mg tobolky a šest 40mg tobolek	Jedna 100mg tobolka a dvě 40mg tobolky
≥ 37 kg	Pět 40mg tobolek nebo dvě 100mg tobolky	Patnáct 40mg tobolek nebo šest 100mg tobolek	Pět 40mg tobolek nebo dvě 100mg tobolky
¹ Celkem 6 dávek.			
² Počínaje 12–24 hodin po poslední z nasycovacích dávek.			

Maximální jednotlivá nasycovací dávka nebo denní udržovací dávka podaná jakémukoli pacientovi je 200 mg isavukonazolu.

Všechny tobolky v dávce je nutno užít ve stejnou dobu.

Délka léčby má být stanovena podle klinické odpovědi pacienta (viz bod 5.1).

Při léčbě trvající déle než 6 měsíců se má pečlivě zvážit poměr přínosů a rizik (viz body 5.1 a 5.3).

Starší pacienti

Úpravy dávky u starších pacientů nejsou potřebné; klinické zkušenosti s touto skupinou jsou však omezené.

Porucha funkce ledvin

U dospělých pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky; toto platí i pro pacienty v konečném stadiu selháním ledvin (viz bod 5.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování, protože nejsou dostupné žádné relevantní údaje.

Porucha funkce jater

Při lehké až středně těžké poruše funkce jater (třída A a B dle Childa a Pugh) není u dospělých pacientů nutná žádná úprava dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Isavukonazol nebyl studován u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití isavukonazolu se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování, protože nejsou dostupné žádné relevantní údaje.

Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 1 roku do méně než 6 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 16 kg nebo pacienti, kteří nejsou schopni spolknout přípravek CRESEMBA tvrdé tobolky, mohou dostávat přípravek CRESEMBA formou intravenózní infuze.

Použití přípravku CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky nebylo u pediatrických pacientů studováno (viz bod 4.4).

Bezpečnost a účinnost přípravku CRESEMBA u pediatrických pacientů mladších 1 roku nebyly stanoveny.

Přechod na podávání intravenózní infuzí

Přípravek CRESEMBA je k dispozici také jako prášek pro koncentrát pro infuzní roztok obsahující 200 mg isavukonazolu.

Díky vysoké biologické dostupnosti perorálně podaného přípravku (98 %; viz bod 5.2) je přechod mezi intravenózním a perorálním podáním vhodný, pokud je indikován z klinického hlediska.

Způsob podání

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Tobolky je třeba polykat v celku. Tobolky nekousejte, nedrťte, nerozpouštějte a neotevírejte.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s ketokonazolem (viz bod 4.5).

Současné podávání s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodin) (viz bod 4.5).

Současné podávání se silnými induktory CYP3A4/5 jako například rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dlouhodobě působící barbituráty (např. fenobarbital), fenytoin a třezalka tečkovaná nebo se středně silnými induktory CYP3A4/5 jako například (efavirenz, nafcilin a etravirin (viz bod 4.5).

Pacienti s familiárním syndromem krátkého intervalu QT (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Hypersenzitivita na isavukonazol může vyústit v nežádoucí účinky, které zahrnují: anafylaktickou reakci, hypotenzi, respirační selhání, dušnost, polékovou kožní erupci, svědění a vyrážku (viz bod 4.8). V případě anafylaktické reakce je nutno isavukonazol ihned vysadit a zahájit příslušnou léčbu.

Při předepisování isavukonazolu pacientům s hypersenzitivitou na jiná azolová antimykotika je nutno postupovat se zvýšenou opatrností.

Závažné kožní nežádoucí účinky

Během léčby azolovými antimykotiky byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, např. Stevensův-Johnsonův syndrom. Pokud se u pacienta vyvinou závažné kožní nežádoucí účinky, přípravek CRESEMBA je nutno vysadit.

Kardiovaskulární účinky

Zkrácení intervalu QT

Isavukonazol je kontraindikován u pacientů s familiárním syndromem krátkého intervalu QT (viz bod 4.3).

Ve studii zaměřené na interval QT u zdravých dobrovolníků isavukonazol zkracoval interval QTc úměrně své koncentraci. Průměrný rozdíl oproti placebo zjištěný metodou nejmenších čtverců byl u 200mg dávky 13,1 ms [2 hodiny po podání, 90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Zvýšení dávky na 600 mg zvýšilo tento rozdíl oproti placebo na 24,6 ms [2 hodiny po podání, 90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Opatrně je třeba postupovat při předepisování isavukonazolu pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky zkracující interval QT, například rufinamid.

Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz nebo hepatitida

V klinických studiích byl hlášen výskyt zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Zvýšení této hladiny si v minulosti jen zřídka vyžádalo vysazení isavukonazolu. Dle klinické indikace je třeba zvážit monitorování jaterních enzymů. Hepatitida byla hlášena u azolových antimykotik včetně isavukonazolu.

Těžká porucha funkce jater

Isavukonazol nebyl studován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky. Při podávání je u pacientů nutno pečlivě sledovat možné známky lékové toxicity (viz body 4.2, 4.8 a 5.2).

Pediatričtí pacienti

Isavukonazol nebyl studován u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater.

Pediatričtí pacienti ve věku od 6 let do méně než 18 let s tělesnou hmotností alespoň 32 kg mohou dostávat přípravek CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky. Použití přípravku CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky však nebylo u pediatrických pacientů studováno.

Současné podávání s jinými léčivy

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindikován (viz bod 4.3). U silného inhibitoru CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru byl zaznamenán dvojnásobný nárůst expozice isavukonazolu. U dalších silných inhibitorů CYP3A4/5 lze očekávat méně výrazný efekt. Žádné úpravy dávky isavukonazolu nejsou zapotřebí při společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Induktory CYP3A4/5

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, jako je např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A4/5 včetně imunosupresiv

Isavukonazol lze považovat za středně silný inhibitor CYP3A4/5; pokud je isavukonazol podáván s přípravky metabolizovanými cytochromem CYP3A4, může dojít ke zvýšení jejich systémové expozice. Současné podávání isavukonazolu se substráty CYP3A4, jako jsou např. imunosupresiva takrolimus, sirolimus nebo cyklosporin, může zvýšit systémovou expozici těmito léky. Při společném podávání možná bude třeba vhodné terapeutické monitorování hladin těchto léčiv a úprava dávky (viz bod 4.5).

Substráty CYP2B6

Isavukonazol je induktorem CYP2B6. Pokud je isavukonazol podáván s přípravky metabolizovanými cytochromem CYP2B6, může dojít ke snížení jejich systémové expozice. Doporučuje se proto opatrný postup při společném podávání substrátů CYP2B6 s isavukonazolem, zejména léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. cyklofosfamid. Současné podávání efavirenzu, substrátu CYP2B6, s isavukonazolem je kontraindikováno, protože efavirenz je středně silným induktorem CYP3A4/5 (viz bod 4.3).

Substráty P-gp

Isavukonazol může zvýšit expozici léky, které jsou substráty P-gp. Při současném podávání substrátů P-gp, zejména přípravků s úzkým terapeutickým indexem, jako je např. digoxin, kolchicin a dabigatran etexilát, možná bude nutná úprava dávky těchto léků při současném podávání s isavukonazolem (viz bod 4.5).

Omezenost klinických údajů

Klinické údaje o léčbě mukormykózy isavukonazolem jsou omezené; jedná se o údaje z jedné prospektivní nekontrolované klinické studie u 37 dospělých pacientů trpících prokázanou nebo suspektní mukormykózou léčených isavukonazolem buď jako primární terapií, nebo kvůli nevhodnosti jiné antimykotické léčby (převážně amfotericinu B).

Údaje o klinické účinnosti u jednotlivých druhů řádu *Mucorales* jsou velmi omezené – často jen od jednoho nebo dvou pacientů (viz bod 5.1). Údaje o citlivosti na přípravek byly k dispozici jen u malé části případů. Tyto údaje naznačují, že koncentrace isavukonazolu potřebné k inhibici *in vitro* jsou u jednotlivých druhů a rodů řádu *Mucorales* velmi rozdílné, obecně jsou však vyšší než u rodu *Aspergillus*. Je třeba poznamenat, že nebyla provedena žádná studie ke stanovení vhodné dávky k léčbě mukormykózy, a pacienti proto dostávali stejné dávky isavukonazolu jako při invazivní aspergilóze.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Schopnost jiných léčiv ovlivnit farmakokinetiku isavukonazolu

Isavukonazol je substrátem cytochromů CYP3A4 a CYP3A5 (viz bod 5.2). Společné podávání inhibitorů CYP3A4 a/nebo CYP3A5 může zvýšit plazmatické koncentrace isavukonazolu. Společné podávání induktorů CYP3A4 a/nebo CYP3A5 může snížit plazmatické koncentrace isavukonazolu.

Léčivé přípravky inhibující CYP3A4/5

Současné podávání isavukonazolu se silným inhibitorem CYP3A4/5 ketokonazolem je kontraindikováno, protože tento léčivý přípravek může významně zvýšit plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz body 4.3 a 4.5).

U silného inhibitoru CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru byl zaznamenán dvojnásobný nárůst expozice isavukonazolu. U dalších silných inhibitorů CYP3A4 jako je např. klarithromycin, indinavir a sachinavir, lze vzhledem k jejich relativní síle očekávat méně výrazný účinek. Žádné úpravy dávky isavukonazolu nejsou zapotřebí při společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Žádná úprava dávky není nutná u slabých až středně silných inhibitorů CYP3A4/5.

Léčivé přípravky indukující funkci CYP3A4/5

Společné podávání isavukonazolu se silnými induktory CYP3A4/5, jako je např. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dlouhodobě působící barbituráty (např. fenobarbital), fenytoin a třezalka tečkovaná, nebo se středně silnými induktory tohoto cytochromu, jako je např. efavirenz, nafcilin a etravirin je kontraindikováno, protože tyto léčivé přípravky mohou výrazně snížit plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz bod 4.3).

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, jako je např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Této kombinaci je třeba se vyhnout, pokud potenciální přínos nepřeváží nad rizikem (viz bod 4.4).

Kontraindikováno je společné podávání s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg dvakrát denně), protože ritonavir může ve vysokých dávkách indukovat CYP3A4/5 a snižovat plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz bod 4.3).

Schopnost isavukonazolu ovlivnit expozici jiným lékům

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP3C4/5

Isavukonazol je středně silný inhibitor CYP3A4/5; podávání isavukonazolu se substráty CYP3A4/5 může způsobit zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2B6

Isavukonazol je slabým induktorem CYP2B6, podávání isavukonazolu se substráty CYP2B6 může proto způsobit snížení jejich plazmatické koncentrace.

Léčivé přípravky, jejichž transport ve střevě zajišťuje P-glykoprotein

Isavukonazol je slabým inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp), společné podávání isavukonazolu se substráty P-gp proto může způsobit zvýšení jejich plazmatické koncentrace.

Léčivé přípravky přenášené proteinem BCRP

Isavukonazol je inhibitorem BCRP *in vitro*, plazmatické koncentrace substrátů BCRP se tedy mohou zvýšit. Při podávání isavukonazolu se substráty BCRP se proto doporučuje zvýšená opatrnost.

Léčivé přípravky vylučované ledvinami pomocí transportních proteinů

Isavukonazol je slabý inhibitor transportéru organických kationtů 2 (OCT2). Podávání isavukonazolu se substráty OCT2 může způsobit zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Substráty uridin-difosfát-glukuronosyltransferáz (UGT)

Isavukonazol je slabým inhibitorem UGT. Podávání isavukonazolu se substráty UGT může způsobit mírně zvýšenou plazmatickou koncentraci těchto léčivých látek.

Tabulka interakcí

V tabulce 1 jsou uvedeny interakce mezi isavukonazolem a současně podávanými léčivými přípravky (zvýšení je označeno symbolem „↑“, pokles jako „↓“), podle terapeutické skupiny. Pokud není uvedeno jinak, studie popsané v tabulce 3 byly provedeny s doporučenou dávkou isavukonazolu.

Tabulka 3: Interakce

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Antikonvulziva		
Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (silné induktory CYP3A4/5)	Koncentrace isavukonazolu mohou klesnout (při podávání karbamazepinu, fenytoinu a dlouhodobě působících barbiturátů, např. fenobarbitalu, dochází k indukci CYP3A).	Současné podávání isavukonazolu s karbamazepinem, fenytoinem či dlouhodobě působícími barbituráty, např. fenobarbitalem, je kontraindikováno.
Antibakteriální přípravky		
Rifampicin (silný induktor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s rifampicinem je kontraindikováno.
Rifabutin (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s rifabutinem je kontraindikováno.
Nafcilin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s nafcilinem je kontraindikováno.
Klarithromycin (silný inhibitor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků.
Antimykotika		
Ketokonazol (silný inhibitor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibice CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s ketokonazolem je kontraindikováno.
Rostlinné léčivé přípravky		
Třezalka tečkovaná (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4).	Současné podávání isavukonazolu s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno.
Imunosupresiva		
Cyklosporin, sirolimus, takrolimus (Substráty CYP3A4/5)	Cyklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Cyklosporin, sirolimus, takrolimus: monitorování plazmatických hladin a odpovídající úprava dávky v případě potřeby.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibice CYP3A4)	
Mofetil-mykofenolát (MMF) (substrát UGT)	Kyselina mykofenolová (MPA, aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibice UGT)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. MMF: doporučuje se monitorování možné toxicity MPA.
Prednison (substrát CYP3A4)	Prednisolon (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.
Opioidy		
Krátkodobě působící opioidy (alfentanil, fentanyl) (substrát CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace krátkodobě působících opioidů se může zvýšit. (Inhibice CYP3A4/5).	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Krátkodobě působící opioidy (alfentanil, fentanyl): pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Methadon (substrát CYP3A4/5, 2B6 a 2C9)	S-methadon (neaktivní izomer opioidů) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% snížení terminálního poločasu R-methadon (aktivní izomer opioidů) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Methadon: úprava dávky není potřebná.
Cytostatika		
Vinka-alkaloidy (vinkristin, vinblastin) (substráty P-gp)	Nestudováno. Koncentrace těchto alkaloidů se může zvýšit. (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Vinka-alkaloidy: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Cyklofosfamid (substrát CYP2B6, CYP3A4)	Nestudováno. Koncentrace aktivních metabolitů cyklofosfamidu se mohou zvýšit nebo klesnout.	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Cyklofosfamid: pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečné účinnosti nebo

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	(Indukce CYP2B6, inhibice CYP3A4)	zvýšené toxicity a úprava dávky v případě potřeby.
Methotrexát (substrát BCRP, OAT1, OAT3)	Methotrexát: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxylovaný metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanismus neznámý)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Methotrexát: úprava dávky není potřebná.
Další cytostatika (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (substráty BCRP)	Nestudováno. Koncentrace daunorubicinu, doxorubicinu, imatinibu, irinotekanu, lapatinibu, mitoxantronu a topotekanu se mohou zvýšit. (Inhibice BCRP)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron a topotekan: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Antiemetika		
Aprepitant (slabý induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.
Antidiabetika		
Metformin (substrát OCT1, OCT2 a MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibice OCT2)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Metformin: může být zapotřebí snížit dávku.
Repaglinid (substrát CYP2C8 a OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Repaglinid: úprava dávky není potřebná.
Pioglitazon (slabý induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současnému podávání je třeba se vyhnout, pokud jeho přínos nepřeváží nad možným rizikem.
Antikoagulancia		
Dabigatran-etexilát (substrát P-gp)	Nestudováno. Koncentrace dabigatran-etexilátu se může zvýšit. (Inhibice P-gp).	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Dabigatran-etexilát má úzký terapeutický index; léčbu je nutno sledovat a snižovat dávky v případě potřeby.
Warfarin (substrát CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Warfarin: úprava dávky není potřebná.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	C _{max} : ↓ 7%	
Antiretrovirotika		
Lopinavir 400 mg a ritonavir 100 mg (silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanismus neznámý) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Lopinavir/ritonavir: při 400 mg lopinaviru a 100 mg ritonaviru každých 12 hodin žádná úprava dávky není nezbytná, je však nutné zajistit pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečného antivirového účinku.
Ritonavir (v dávkách >200 mg každých 12 hodin) (silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Ritonavir ve vysokých dávkách může výrazně snížit koncentrace isavukonazolu. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s vysokými dávkami ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodin) je kontraindikováno.
Efavirenz (středně silný induktor CYP3A4/5 a substrát CYP2B6)	Nestudováno. Koncentrace efavirenzu může klesnout. (Indukce CYP2B6) Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s efavirenzem je kontraindikováno.
Etravirin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání isavukonazolu s etravirem je kontraindikováno.
Indinavir (silný inhibitor a substrát CYP3A4/5)	Indinavir ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanismus neznámý) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Indinavir: pečlivé sledování jakýchkoli známek nedostatečné antivirové účinnosti a zvýšení dávky v případě potřeby.
Sachinavir (silný inhibitor CYP3A4)	Nestudováno. Koncentrace sachinaviru se může snížit (jak bylo pozorováno u	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná; doporučuje se však opatrný

Současné podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	lopinaviru a ritonaviru) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Sachinavir: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby
Ostatní inhibitory proteáz (např. fosamprenavir) (silné nebo středně silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Nestudováno. Koncentrace inhibitorů proteáz může klesnout (jak bylo pozorováno u lopinaviru/ritonaviru) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Inhibitory proteáz: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity a/nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Ostatní NNRTI (např. nevirapin) (induktory a substráty CYP3A4/5 a 2B6)	Nestudováno. Koncentrace NNRTI může klesnout (Indukce CYP2B6 způsobená isavukonazolem) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. NNRTI: pečlivé sledování jakýchkoli známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Antacida		
Esomeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Esomeprazol: úprava dávky není potřebná.
Omeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Omeprazol: úprava dávky není potřebná.
Hypolipidemika		
Atorvastatin a další statiny (substráty CYP3A4, např. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (substráty CYP3A4/5 nebo BCRP)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Ostatní statiny nebyly studovány. Koncentrace statinů může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5 nebo BCRP)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Vzhledem k výsledkům atorvastatinu není u statinů žádná úprava dávek zapotřebí. Doporučuje se sledování nežádoucích účinků typických pro statiny.
Antiarytmika		
Digoxin (substrát P-gp)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Digoxin: má být zajištěno sledování sérových koncentrací

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
	(Inhibice P-gp)	digoxinu a podle nich provedena titrace dávky.
Perorální antikoncepce		
Ethinylestradiol a norethindron (substráty CYP3A4/5)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Ethinylestradiol a norethindron: úprava dávky není potřebná.
Antitusika		
Dextromethorfan (substrát CYP2D6)	Dextromethorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrofan (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Dextromethorfan: úprava dávky není potřebná.
Benzodiazepiny		
Midazolam (substrát CYP3A4/5)	Perorální forma midazolamu: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Midazolam: doporučuje se pečlivé sledování klinických známek a příznaků a snížení dávek v případě potřeby.
Antiuratika		
Kolchicin (substrát P-gp)	Nestudováno. Koncentrace kolchicinu může stoupnout. (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Kolchicin má úzký terapeutický index; léčbu je nutno sledovat a snižovat dávky v případě potřeby.
Přírodní látky		
Kofein (substrát CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Kofein: úprava dávky není potřebná.
Pomůcky pro odvykání kouření		
Bupropion (substrát CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky isavukonazolu není nutná. Bupropion: zvýšení dávky v případě potřeby.

NNRTI, nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy; P-gp, P-glykoprotein.

a) % pokles průměrných hodnot minimální koncentrace (trough)

b) účinky indinaviru byly ověřovány jen po jediné dávce 400 mg isavukonazolu.

AUC_{inf} = vývoj plochy pod křivkou plazmatické koncentrace v čase s extrapolací do nekonečna;

AUC_{tau} = vývoj plochy pod křivkou plazmatické koncentrace za 24 h v ustáleném stavu; C_{max} = maximální plazmatická koncentrace; C_{min,ss} = minimální koncentrace v ustáleném stavu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku CRESEMBA těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé.

Přípravek CRESEMBA nesmí být podáván v těhotenství s výjimkou závažných nebo potenciálně život ohrožujících mykotických infekcí, kde může očekávaný přínos isavukonazolu převážit nad možnými riziky pro plod.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek CRESEMBA není doporučený pro ženy ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování isavukonazolu/metabolitů do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojene novorozence a děti nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem CRESEMBA přerušeno.

Fertilita

Údaje o vlivu isavukonazolu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Studie na zvířatech neprokázaly zhoršení fertility u samců ani samic potkanů (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isavukonazol má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti nesmí řídit a obsluhovat stroje, pokud se objeví příznaky zmatenosti, somnolence, synkopa a/nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Mezi nejčastější nežádoucí účinky způsobené léčbou u dospělých patřily zvýšené hladiny jaterních enzymů (7,9 %), nauzea (7,4 %), zvracení (5,5 %), dušnost (3,2 %), bolest břicha (2,7 %), průjem (2,7 %), reakce v místě injekce (2,2 %), bolest hlavy (2,0 %), hypokalemie (1,7 %) a vyrážka (1,7 %).

Nežádoucí účinky, které nejčastěji vedly k trvalému vysazení isavukonazolu u dospělých: zmatenost (0,7 %), akutní selhání ledvin (0,7 %), zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (0,5 %), křeče (0,5 %), dušnost (0,5 %), epilepsie (0,5 %), respirační selhání (0,5 %) a zvracení (0,5 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky isavukonazolu při léčbě invazivních mykóz u dospělých, seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($> 1/1\ 000$ až $< 1/100$); není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvence výskytu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky léčiva
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Neutropenie; trombocytopenie [^] ; pancytopenie; leukopenie [^] ; anemie [^]
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita [^]
Není známo	Anafylaktická reakce*
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypokalemie; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hypomagnezemie; hypoglykemie; hypoalbuminemie; malnutrice [^]
Psychiatrické poruchy	
Časté	Delirium ^{^#}
Méně časté	Deprese; insomnie [^]
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy; somnolence
Méně časté	Křeče [^] ; synkopa; závrať; parestezie [^] ; encefalopatie; presynkopa; neuropatie periferní; dysgeuzie
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté	Vertigo
Srdeční poruchy	
Méně časté	Fibrilace síní; tachykardie; bradykardie [^] ; palpitate; flutter síní; zkrácený interval QT na EKG; supraventrikulární tachykardie; komorové extrasystoly; supraventrikulární extrasystoly
Cévní poruchy	
Časté	Tromboflebitida [^]
Méně časté	Oběhový kolaps; hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté	Dyspnoe [^] ; akutní respirační selhání [^]
Méně časté	Bronchospasmus; tachypnoe; hemoptýza; epistaxe
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Zvracení; průjem; nauzea; bolest břicha [^]
Méně časté	Dyspepsie; zácpa; břišní distenze
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Zvýšená hladina jaterních enzymů ^{^#}
Méně časté	Hepatomegalie, hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté	Vyrážka [^] ; svědění
Méně časté	Petechie; alopecie; polékové kožní erupce; dermatitida [^]
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Méně časté	Bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	Renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Bolest na hrudi [^] ; únava
Méně časté	Periferní edém [^] ; malátnost; astenie

[^] Označuje seskupení vhodných preferovaných termínů do jediného medicínského celku.

* Nežádoucí účinky léčiva zjištěné po uvedení na trh.

Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pod delirium patří i reakce typu zmatenosti.

Zvýšenou hladinou jaterních enzymů se rozumí zvýšená koncentrace alaninaminotransferázy, aspartátaminotransferázy, krevní alkalické fosfatázy, krevního bilirubinu, krevní laktátdehydrogenázy, gama-glutamyltransferázy či jaterních enzymů, abnormální jaterní funkce, hyperbilirubinémie, abnormální výsledek jaterních testů a zvýšení hladiny aminotransferáz.

Účinky na výsledky laboratorních testů

Ve dvojitě zaslepené randomizované klinické studii s aktivní kontrolou a 516 pacienty s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným plísněmi rodu *Aspergillus* nebo jinými druhy vláknitých plísní se u 4,4 % pacientů léčených isavukonazolem na konci hodnocené léčby objevilo zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy) o > 3x horní hranice normálních hodnot (ULN). K výraznému zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, tj. o >10x ULN, došlo u 1,2 % pacientů léčených isavukonazolem.

Pediatrická populace

Klinická bezpečnost isavukonazolu byla hodnocena u 77 pediatrických pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku intravenózního nebo perorálního isavukonazolu. To zahrnovalo 46 pediatrických pacientů, kteří dostali isavukonazol v jedné dávce a kteří dostávali také jiná antimykotika k profylaxi, a 31 pacientů se suspektní nebo potvrzenou invazivní aspergilózou nebo mukormykózou, kteří byli léčeni isavukonazolem jako primární terapií po dobu až 181 dnů. Celkově byl bezpečnostní profil isavukonazolu u pediatrické populace podobný jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky, které byly při supratherapeutických dávkách isavukonazolu (v ekvivalentu 600 mg isavukonazolu/den) ve studii zaměřené na interval QT hlášené častěji než ve skupině s terapeutickými dávkami (ekvivalentními 200 mg isavukonazolu/den), zahrnovaly: bolest hlavy, závrať, parestezie, somnolenci, poruchy pozornosti, dysgeuzii, sucho v ústech, průjem, hypestezie v ústech, zvracení, návaly horka, úzkost, neklid, palpitace, tachykardii, fotofobii a artralgií.

Léčba předávkování

Isavukonazol nelze odstranit hemodialýzou. Žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování je třeba zajistit podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC05.

Mechanismus účinku

Léčivou látkou je isavukonazol, který vzniká po perorálním nebo intravenózním podání isavukonazonium-sulfátu (viz bod 5.2).

Fungicidní účinky isavukonazolu jsou dány tím, že blokuje syntézu ergosterolu, klíčové součásti buněčné membrány plísní, a to inhibicí P-450-dependentní lanosterol-14-alfa-demethylázy, která zajišťuje konverzi lanosterolu na ergosterol. Tato blokáda má za následek hromadění metylovaných prekurzorů sterolu a vyčerpání ergosterolu v buněčné membráně, čímž dojde k oslabení její struktury a funkce.

Mikrobiologie

U zvířecích modelů diseminované a plicní aspergilózy se farmakodynamický index, důležitý pro stanovení účinnosti, vypočítá jako expozice dělená minimální inhibiční koncentrací (MIC) (AUC/MIC).

Žádný jasný vztah mezi *in vitro* hodnotami MIC a klinickou odezvou u různých druhů (rody *Aspergillus* a *Mucorales*) nebyl zjištěn.

Koncentrace isavukonazolu potřebné k inhibici plísní rodu *Aspergillus* a řádu *Mucorales in vitro* byly velmi variabilní. Obecně je u řádu *Mucorales* k inhibici potřeba vyšší koncentrace isavukonazolu než u většiny druhů rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnost byla prokázána u následujících druhů rodu *Aspergillus*: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (viz níže).

Mechanismus rezistence

Snížená citlivost na triazolová antimykotika souvisí s mutací v genech *cyp51A* a *cyp51B* plísní, které kódují cílový protein, lanosterol-14-alfa-demethylázu, zapojený do biosyntézy ergosterolu. Zjištěny byly kmeny plísní se sníženou citlivostí *in vitro* na isavukonazol a nelze vyloučit zkříženou rezistenci na vorikonazol a jiná triazolová antimykotika.

Tabulka 5: Hraniční hodnoty citlivosti EUCAST

Druhy rodu <i>Aspergillus</i>	Hraniční hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) (mg/l)	
	≤ S (citlivé)	> R (rezistentní)
<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

V současné době nejsou dostatečné údaje k nastavení hraničních hodnot klinické účinnosti pro jiné druhy rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba invazivní aspergilózy

Bezpečnost a účinnost isavukonazolu při léčbě invazivní aspergilózy u dospělých pacientů byla hodnocena ve dvojitě zaslepené klinické studii s aktivní kontrolou, a to u 516 pacientů s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným druhy rodu *Aspergillus* nebo jinými vláknitými plísněmi. 258 pacientů z populace se záměrem léčit (ITT) bylo léčeno isavukonazolem, 258 dalších dostávalo vorikonazol. Isavukonazol byl podáván intravenózně (v dávce ekvivalentní 200 mg isavukonazolu)

každých 8 hodin po prvních 48 hodin, dále pak jednou denně intravenózně nebo perorálně (v dávce ekvivalentní 200 mg isavukonazolu). Maximální doba léčby dle protokolu byla 84 dnů. Medián doby léčby činil 45 dnů.

Celkovou odpověď na konci léčby (EOT) v populaci myITT (pacienti s prokázanou a pravděpodobnou invazivní aspergilózou dle cytologických, histologických, kultivačních nebo galaktomannanových testů) hodnotila nezávislá a zaslepená kontrolní komise. Populace myITT byla tvořena 123 pacienty léčenými isavukonazolem a 108 pacienty léčenými vorikonazolem. Celková odpověď v této populaci činila $n = 43$ (35 %) u isavukonazolu a $n = 42$ (38,9 %) u vorikonazolu. Upravený (adjustovaný) rozdíl mezi přípravky (vorikonazol – isavukonazol) byl 4,0 % (95% interval spolehlivosti: -7,9; 15,9).

Mortalita bez ohledu na příčinu ve 42. den činila v této populaci 18,7 % u isavukonazolu a 22,2 % u vorikonazolu. Upravený (adjustovaný) rozdíl mezi přípravky (isavukonazol – vorikonazol) byl -2,7 (95% interval spolehlivosti: -12,9; 7,5).

Léčba mukormykózy

V otevřené nekontrolované studii bylo 37 dospělých pacientů s prokázanou nebo pravděpodobnou mukormykózou léčeno isavukonazolem ve stejném dávkovacím režimu, jaký byl použit u invazivní aspergilózy. Medián doby léčby byl 84 dnů v celkové populaci pacientů s mukormykózou a 102 dní u 21 pacientů s dosud neléčenou mukormykózou. U pacientů s pravděpodobnou nebo prokázanou mukormykózou dle nezávislé kontrolní komise (DRC) činila úmrtnost bez ohledu na příčinu v 84. den 43,2 % (16/37) v celé patientské populaci, 42,9 % (9/21) u pacientů s mukormykózou léčených primárně isavukonazolem a 43,8 % (7/16) u pacientů léčených isavukonazolem, u nichž selhala nebo nebyla tolerována jiná antimykotika (hlavně léčba založená na amfotericinu B). Kontrolní komise stanovila, že celková úspěšnost na konci léčby činila 11/35 (31,4 %), přičemž 5 pacientů se vyléčilo zcela a 6 pacientů částečně. Stabilní odpověď byla pozorována u dalších 10/35 pacientů (28,6 %). U 9 pacientů s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizopus* reagovali na isavukonazol pozitivně 4 pacienti. U 5 pacientů s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizomucor* nebyla žádná pozitivní odpověď zjištěna. Klinické zkušenosti s jinými druhy jsou velmi omezené (rod *Lichtheimia* $n = 2$, rod *Cunninghamella* $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Pediatrická populace

Klinická bezpečnost isavukonazolu byla hodnocena u 77 pediatrických pacientů, kteří dostali alespoň jednu dávku intravenózního nebo perorálního isavukonazolu, včetně 31 pediatrických pacientů, kteří dostávali isavukonazol v rámci klinické studie k léčbě invazivní aspergilózy a léčbě mukormykózy. Isavukonazol byl při zamýšlené délce léčby invazivní aspergilózy a mukormykózy bezpečný a byl dobře tolerován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isavukonazonium-sulfát je ve vodě rozpustné proléčivo, které lze podávat formou intravenózní infuze nebo perorálně jako tvrdé tobolky. Po podání je tato látka rychle hydrolyzována esterázami v plazmě na aktivní složku, isavukonazol; plazmatické koncentrace proléčiva jsou velmi nízké a zjištěné pouze krátce po intravenózním podání.

Absorpce

Po perorálním podání přípravku CRESEMBA u zdravých dospělých dobrovolníků je aktivní složka, isavukonazol, absorbována a dosáhne maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) přibližně 2 – 3 hodiny po jednorázových i opakovaných dávkách (viz tabulka 6).

Tabulka 6: Farmakokinetické parametry isavukonazolu v ustáleném stavu po perorálním podání přípravku CRESEMBA u zdravých dospělých

Statistický parametr	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Průměrná hodnota	7,5	20,0
Směr. odchylka	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medián	3,0	4,0
Rozmezí	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Průměrná hodnota	121,4	352,8
Směr. odchylka	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Jak je uvedeno v následující tabulce 7, absolutní biologická dostupnost isavukonazolu po jednorázové perorální dávce přípravku CRESEMBA je 98 %. Na základě těchto zjištění je zřejmé, že lze bez problémů přecházet mezi intravenózní a perorální formou přípravku.

Tabulka 7: Farmakokinetické srovnání perorální a intravenózní dávky (průměrná hodnota) u dospělých

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

Vliv potravy na absorpci

Při perorálním podání přípravku CRESEMBA v dávce ekvivalentní 400 mg isavukonazolu snížilo užití po jídle s vysokým obsahem tuku C_{max} isavukonazolu o 9 % a zvýšilo AUC o 9 %. Přípravek CRESEMBA lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Isavukonazol je široce distribuován v organismu; průměrná hodnota distribučního objemu (V_{ss}) činí v ustáleném stavu přibližně 450 l. Isavukonazol se silně váže na proteiny v lidské plazmě (> 99 %), přednostně na albumin.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* ukazují, že se na metabolismu isavukonazolu podílejí enzymy cytochromu CYP3A4 a CYP3A5 a následně i uridin-difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT).

Po jednorázových dávkách [kyano-¹⁴C] isavukonazonium-sulfátu a [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavukonazonium-sulfátu u člověka byla kromě léčivé složky (isavukonazolu) a neaktivního produktu štěpení zjištěna i řada minoritních metabolitů. Kromě léčivé složky, isavukonazolu, nebyl zjištěn žádný metabolit s hodnotou AUC > 10 % celkového radioaktivně značeného materiálu.

Eliminace

Po perorálním podání radioaktivně značeného isavukonazonium-sulfátu zdravým dobrovolníkům bylo ze stolice získáno průměrně 46,1 % podané radioaktivní dávky a 45,5 % bylo získáno z moči.

Ledvinami se nezměněného isavukonazolu vyloučí méně než 1 % podané dávky.

Inaktivní produkt štěpení je primárně eliminován metabolismem a následně jako metabolity vylučován ledvinami.

Linearita/nelinearita

Studie u zdravých dobrovolníků ukázaly, že farmakokinetika isavukonazolu je úměrná dávce až do hodnoty 600 mg/den.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Pediatrické dávkovací režimy byly potvrzeny pomocí populačního farmakokinetického modelu (popPK) vyvinutého na základě údajů ze tří klinických studií (n = 97). Ty zahrnovaly dvě klinické studie (n = 73) provedené u pediatrických pacientů ve věku 1 až < 18 let, z nichž 31 dostávalo isavukonazol k léčbě invazivní aspergilózy nebo mukormykózy.

Předpokládané expozice isavukonazolu pro pediatrické pacienty v ustáleném stavu podle různých věkových skupin, tělesné hmotnosti, cesty podání a dávky, jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8: Hodnoty AUC (h•mg/l) isavukonazolu v ustáleném stavu podle věkových skupin, tělesné hmotnosti, cesty podání a dávky

Věková skupina (roky)	Cesta podání	Tělesná hmotnost (kg)	Dávka	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenózně	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Perorálně	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Perorálně	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Perorálně	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Perorálně	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenózně a perorálně	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenózně a perorálně	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Předpokládané expozice u pediatrických pacientů, bez ohledu na cestu podání a věkovou skupinu, byly srovnatelné s expozicemi v ustáleném stavu (AUC_{ss}) z klinické studie provedené u dospělých pacientů s infekcemi způsobenými druhem *Aspergillus* a jinými vláknitými houbami (průměrná AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l se směrodatnou odchylkou (SD) = 55,9; viz tabulka 8).

Předpokládané expozice při pediatrickém dávkovacím režimu byly nižší než expozice u dospělých, kteří dostávali opakovaně denní supratherapeutické dávky 600 mg isavukonazolu (tabulka 6), kde byl zaznamenán vyšší výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.9).

Porucha funkce ledvin

Žádné klinicky významné změny oproti osobám s normální funkcí ledvin nebyly pozorovány v celkovém C_{max} ani AUC isavukonazolu u dospělých subjektů při lehké, středně těžké nebo těžké poruše funkce ledvin. Ze 403 pacientů léčených isavukonazolem ve studiích fáze III jich mělo 79 (20 %) odhadovanou míru glomerulární filtrace (GFR) méně než 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s poruchou funkce ledvin, včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Isavukonazol nelze snadno odstranit dialýzou (viz bod 4.2).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové 100mg dávky isavukonazolu 32 dospělým pacientům s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) a 32 pacientům se středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater (16 pacientů s intravenózním a 16 s perorálním podáním v každé skupině dle Childa a Pugh) stoupla systémová expozice (průměr AUC stanovený metodou nejmenších čtverců) o 64 % ve skupině s třídou A dle Childa a Pugh a o 84 % ve skupině s třídou B dle Childa a Pugh. K porovnání sloužilo 32 zdravých dobrovolníků odpovídajícího věku a tělesné hmotnosti s normální funkcí jater. Průměrné plazmatické koncentrace (C_{max}) byly ve skupině s třídou A dle Childa a Pugh o 2 % nižší, ve skupině s třídou B dle Childa a Pugh pak o 30 % nižší. Farmakokinetické testy isavukonazolu v populaci zdravých dobrovolníků a pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater prokázaly, že při lehké poruše funkce jater klesá clearance isavukonazolu o 40 % a při středně těžké poruše funkce jater o 48 % oproti zdravé populaci.

U dospělých pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba dávku nijak upravovat.

Isavukonazol nebyl studován u dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží nad riziky (viz body 4.2 a 4.4).

U pediatrických pacientů s poruchou funkce jater nejsou dostupné žádné údaje (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

U potkanů a králíků se při systémové expozici isavukonazolu v nižších než terapeutických koncentracích úměrně dávce zvyšoval výskyt skeletálních anomálií (rudimentární nadbytečná žebra) u potomků. U mladých potkanů byl také zjištěn vyšší výskyt srůstů jařmového oblouku (viz bod 4.6).

Při podávání isavukonazonium-sulfátu potkanům v dávce 90 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka) po dobu březosti a po porodu až do odstavení mláďat se zvýšila perinatální úmrtnost mláďat. Expozice *in utero* aktivní složce, isavukonazolu, neměla vliv na fertilitu nebo normální vývoj přeživších mláďat.

Při intravenózním podání isavukonazonium-sulfátu s izotopem ¹⁴C samicím potkana v laktaci se izotop objevil v mléce.

Isavukonazol neměl vliv na fertilitu samců ani samic potkana při perorálních dávkách až 90 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka).

Isavukonazol nemá detekovatelný mutagenní ani genotoxický potenciál. Isavukonazol vykázal negativní výsledek v testu bakteriální reverzní mutace, byl slabě klastogenní v cytotoxických koncentracích při testu L5178Y tk +/-chromozomové aberace u myšího lymfomu a nevykázal žádné biologicky relevantní ani statisticky významné zvýšení výskytu mikrojaderných testů u potkanů *in vivo*.

U isavukonazolu byl prokázán kancerogenní potenciál ve studiích kancerogenity u 2letých hlodavců. Mechanismem specifickým pro hlodavce, který není relevantní pro člověka, byly pravděpodobně způsobeny nádory jater a štítné žlázy. U samců potkanů byly pozorovány kožní fibromy a fibrosarkomy. Základní mechanismus tohoto účinku není znám. U samic potkanů byly pozorovány adenomy endometria a karcinomy dělohy, pravděpodobně v důsledku hormonální poruchy. U těchto účinků neexistuje žádné bezpečnostní rozpětí. Nelze vyloučit relevanci u nádorů kůže a dělohy u člověka.

Isavukonazol inhiboval draslíkové kanály kódované genem hERG s hodnotou $IC_{50} = 5,82 \mu\text{M}$ a vápníkové kanály typu L s hodnotou $6,57 \mu\text{M}$, což odpovídá 34, resp. 38násobku C_{max} frakce nevázané na lidské bílkoviny při maximální doporučené dávce u člověka. Toxikologické testy in vivo s podáváním opakovaných dávek opicím po 39 týdnů neprokázaly prodloužení intervalu QTcF v dávkách až 40 mg/kg/den (přibližně 1,0násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce 200 mg isavukonazolu u člověka).

Studie na juvenilních zvířatech

Isavukonazonium-sulfát vykazoval při podávání juvenilním potkanům podobný toxikologický profil jako u dospělých zvířat. U juvenilních potkanů byla v játrech a štítné žláze pozorována toxicita související s léčbou, která byla považována za specifickou pro hlodavce. Tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní. Na základě úrovně bez pozorovaných nežádoucích účinků u juvenilních potkanů byla bezpečnostní rozpětí pro isavukonazonium-sulfát přibližně 0,2–0,5násobek systémové expozice při klinické udržovací dávce pro pediatrické pacienty, podobně jako u dospělých potkanů.

Posouzení rizik pro životní prostředí (ERA)

Z posouzení rizika pro životní prostředí vyplývá, že isavukonazol může představovat riziko pro vodní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky:

Obsah tobolky

magnesium-citrát
mikrokrytalická celulóza (E 460)
mastek (E 553b)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kyselina stearová

Tobolka

hypromelóza
červený oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)

Potisková barva

šelak (E 904)
propylenglykol (E 1520)
hydroxid draselný
černý oxid železitý (E 172)

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky:

Obsah tobolky

magnesium-citrát
mikrokrytalická celulóza (E 460)
mastek (E 553b)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kyselina stearová

Tobolka

hypromelóza
červený oxid železitý (E 172) (pouze tělo tobolky)
oxid titaničitý (E 171)
gelanová klovatina
kalium-acetát
dinatrium-edetát
natrium-lauryl-sulfát

Potisková barva

šelak (E 904)
propylenglykol (E 1520)
hydroxid draselný
černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky:

35 tvrdých tobolek (v sedmi hliníkových blistrech), každá kapsa tobolky je propojena s kapsou s vysoušedlem.

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky:

14 tvrdých tobolek (ve dvou hliníkových blistrech); každá kapsa tobolky je propojena s kapsou s vysoušedlem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky: EU/1/15/1036/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky:

Datum první registrace:
Datum posledního prodloužení registrace:

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky:

Datum první registrace: 15. října 2015
Datum posledního prodloužení registrace: 13. srpna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička pro injekční lahvičku – 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
isavukonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 200 mg isavukonazolu (ve formě 372,6 mg isavukonazonium-sulfátu)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: mannitol (E 421) a kyselina sírová

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K intravenóznímu podání po rekonstituci a naředění.
Při infuzi k soupravě připojte in-line filtr.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1036/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Štítek na injekční lahvičku – 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

CRESEMBA 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
isavukonazol

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

200 mg

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 100 mg tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky
isavukonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 100 mg isavukonazolu (ve formě 186,3 mg isavukonazonium-sulfátu).

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Blistrová karta také obsahuje vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1036/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr pro 100 mg tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 100 mg tvrdé tobolky
isavukonazol

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Vysoušedlo nepolykejte

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička na 40 mg tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky
isavukonazol

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje 40 mg isavukonazolu (ve formě 74,5 mg isavukonazonium-sulfátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

35 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

Blistrová karta také obsahuje vysoušedlo. Vysoušedlo nepolykejte.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1036/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

Blistr pro 40 mg tvrdé tobolky

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé tobolky
isavukonazol

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Basilea

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Vysoušedlo nepolykejte

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cresemba 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok isavukonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cresemba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cresemba používat
3. Jak se přípravek Cresemba používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cresemba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cresemba a k čemu se používá

Co je přípravek Cresemba

Cresemba je léčivý přípravek proti plísním, který obsahuje léčivou látku isavukonazol.

Jak přípravek Cresemba působí

Isavukonazol působí tak, že usmrcuje plísně vyvolávající infekce, nebo zastavuje jejich růst.

K čemu se přípravek Cresemba používá

Přípravek Cresemba se používá u pacientů ve věku od 1 roku k léčbě těchto plísněných infekcí:

- invazivní aspergilóza způsobená plísní ze skupiny *Aspergillus*;
- mukormykóza způsobená plísněmi ze skupiny *Mucorales* u pacientů, jimž není vhodné podávat amfotericin B.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cresemba používat

Nepoužívejte přípravek Cresemba:

- jestliže jste alergický(á) na isavukonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte srdeční onemocnění, tzv. familiární syndrom krátkého intervalu QT,
- **jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:**
 - ketokonazol, používaný k léčbě plísněných infekcí,
 - vysoké dávky ritonaviru (více než 200 mg každých 12 hodin), používané k léčbě infekce HIV,
 - rifampicin či rifabutín, používané k léčbě tuberkulózy,
 - karbamazepin, používaný k léčbě epilepsie,
 - barbiturátové léky, např. fenobarbital, používané k léčbě epilepsie a poruch spánku,
 - fenytoin, používaný k léčbě epilepsie,
 - třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese,
 - efavirenz, etravirin, používané k léčbě infekce HIV,
 - nafcilin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cresemba se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste někdy prodělal(a) alergickou reakci na jiné azolové léky proti plísním, např. na ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol či posakonazol
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater. Lékař by měl sledovat možné nežádoucí účinky.

Dávejte pozor na nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek Cresemba používat a ihned informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- náhlé sípání, dýchací potíže, otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka, silné svědění, pocení, závrať nebo mdloba, zrychlený srdeční tep nebo bušení srdce – tyto příznaky mohou být známkou závažné alergické reakce (anafylaxe).

Problémy při podání přípravku Cresemba infuzí do žíly

Informujte ihned lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- nízký krevní tlak, problémy s dechem, pocit na zvracení, závrať, bolest hlavy, mravenčení – lékař může infuzi zastavit.

Změny v jaterní funkci

Přípravek Cresemba může někdy ovlivňovat funkci jater. Lékař může v průběhu léčby provést krevní testy.

Kožní problémy

Informujte ihned lékaře, pokud se objeví značné množství puchýřů na kůži, v ústech, očích nebo na genitáliích.

Děti a dospívající

Přípravek Cresemba nepodávejte dětem mladším 1 roku, protože o jeho použití v této věkové skupině nejsou k dispozici žádné informace.

Další léčivé přípravky a přípravek Cresemba

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky – pokud se užívají ve stejnou dobu – mohou ovlivnit působení přípravku Cresemba a naopak.

Jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, tento přípravek neužívejte a informujte lékaře nebo lékárníka:

- ketokonazol, používaný k léčbě plísnových infekcí,
- vysoké dávky ritonaviru (více než 200 mg každých 12 hodin), používané k léčbě infekce HIV,
- rifampicin či rifabutin, používané k léčbě tuberkulózy,
- karbamazepin, používaný k léčbě epilepsie,
- barbiturátové léky, např. fenobarbital, používané k léčbě epilepsie a poruch spánku,
- fenytoin, používaný k léčbě epilepsie,
- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese,
- efavirenz, etravirin, používané k léčbě infekce HIV,
- nafcilin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí.

Jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, informujte lékaře nebo lékárníka, a pokud Vám lékař neřekne jinak, přípravek Cresemba neužívejte:

- rufinamid nebo jiné léky zkracující tzv. interval QT na záznamu EKG,
- aprepitant používaný k prevenci pocitu na zvracení a zvracení při léčbě nádorových onemocnění,
- prednison používaný k léčbě revmatoidní artritidy,
- pioglitazon používaný k léčbě diabetu.

Informujte lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků – možná bude nutná úprava dávky nebo sledování jeho účinku:

- cyklosporin, takrolimus a sirolimus, které se užívají jako prevence odmítnutí transplantátu,
- cyklofosamid, používaný k léčbě nádorových onemocnění,
- digoxin, používaný k léčbě srdečního selhání nebo nepravidelného srdečního rytmu,
- kolchicin, používaný k léčbě záchvatů dny,
- dabigatran-etexilát, používaný k zabránění vzniku krevních sraženin po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu,
- klarithromycin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí,
- sachinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, kombinace lopinaviru/ritonaviru, používané k léčbě infekce HIV,
- alfentanil, fentanyl, používané k léčbě silné bolesti,
- vinkristin, vinblastin, používané k léčbě nádorových onemocnění,
- mofetil-mykofenolát, používaný po transplantaci,
- midazolam, používaný k léčbě silné nespavosti a stresu,
- bupropion, používaný k léčbě deprese,
- metformin, používaný k léčbě diabetu,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan, používané k léčbě různých typů nádorů.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Během těhotenství přípravek Cresemba nepoužívejte, pokud lékař jeho používání nedoporučí. To proto, že zatím není známo, zda přípravek nemůže nějak ovlivnit nebo poškodit nenarozené dítě.

Během léčby přípravkem Cresemba nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cresemba může způsobovat zmatenost, únavu nebo ospalost. Může dojít i ke ztrátě vědomí. Buďte proto při řízení dopravních prostředků a obsluhování strojů velmi opatrný(á).

3. Jak se přípravek Cresemba používá

Přípravek Cresemba Vám podá lékař nebo zdravotní sestra.

Doporučená dávka přípravku je uvedena níže:

	Úvodní dávka pro první dva dny (každých 8 hodin po dobu prvních 48 hodin)¹	Udržovací dávka po prvních dvou dnech (1x denně)²
Dospělí	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička)	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička)
Děti a dospívající ve věku od 1 roku do méně než 18 let		
Tělesná hmotnost < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonazolu	5,4 mg/kg isavukonazolu
Tělesná hmotnost ≥ 37 kg	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička)	200 mg isavukonazolu (jedna injekční lahvička)
¹ Celkem 6 dávek.		
² S podáním se začíná 12–24 hodin po poslední z úvodních dávek.		

Dokud lékař neurčí jinak, budete pokračovat ve stejném režimu. Pokud to lékař považuje za nezbytné, léčba přípravkem Cresemba může být delší než 6 měsíců.

Obsah injekční lahvičky podává lékař nebo zdravotní sestra formou nitrožilní infuze.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Cresemba, než jste měl(a)

Jestliže se domníváte, že jste dostal(a) příliš velkou dávku přípravku, ihned informujte lékaře nebo zdravotní sestru. Může se objevit větší množství nežádoucích účinků, například:

- bolest hlavy, pocit závratě, neklid nebo ospalost,
- mravenčení, snížená citlivost na dotyk nebo snížená citlivost v ústech,
- neschopnost se soustředit a vzpomenout si, návaly horka, úzkost, bolest kloubů,
- změny chuti, sucho v ústech, průjem, zvracení,
- bušení srdce, zrychlený srdeční tep, zvýšená citlivost na světlo.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Cresemba

Tento lék budete dostávat pod lékařským dohledem, takže není pravděpodobné, že by došlo k vynechání dávky. Pokud se však domníváte, že byla dávka vynechána, sdělte to lékaři nebo zdravotní sestře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Cresemba

Léčba bude pokračovat, dokud lékař nedoporučí jinak. To proto, aby byla zajištěna úplná likvidace plísňové infekce.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte přípravek Cresemba používat a ihned informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- závažná alergická reakce (anafylaxe), např. náhlé sípání, dýchací potíže, otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka, silné svědění, pocení, závrať nebo mdloba, zrychlený srdeční tep nebo bušení srdce.

Informujte ihned lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- rozsáhlý vznik puchýřů na kůži, v ústech, očích nebo na genitálu.

Další nežádoucí účinky

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás projeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- pokles hladiny draslíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- zmatenost (delirium),
- bolest hlavy,
- ospalost,
- zánět žil, který by mohl vést ke vzniku krevních sraženin,
- dušnost nebo náhlé a silné potíže s dýcháním,
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, bolest břicha,
- změny ve výsledcích krevních testů funkce jater,
- vyrážka, svědění,
- selhání ledvin (příznaky mohou zahrnovat otok dolních končetin),
- bolest na hrudi, pocit únavy nebo ospalost,
- problémy v místě vpichu injekce.

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit riziko infekce a horečky,
- pokles počtu krevních destiček, což může zvýšit riziko krvácení a vznik modřin,
- pokles počtu červených krvinek – můžete cítit slabost, objeví se dušnost nebo bledost pokožky,
- značný pokles počtu krevních buněk – můžete cítit slabost, objeví se modřiny nebo pravděpodobnější výskyt infekce,
- vyrážka, otok rtů, úst, jazyka nebo hrdla s dýchacími potížemi (přecitlivělost),
- nízká hladina krevního cukru,
- nízká hladina hořčíku v krvi,
- nízké hladiny bílkoviny albuminu v krvi,
- nedostatečné vstřebávání živin ze stravy (podvýživa),
- deprese, potíže se spánkem,
- záchvaty, mdloba nebo pocit na omdlení, závrať,
- pocit brnění, lechtání nebo bodání v kůži (parestezie),
- změněný duševní stav (encefalopatie),
- změny chuti (dysgeuzie),
- točení hlavy a závrať (vertigo),
- potíže se srdečním rytmem – může být příliš rychlý nebo nepravidelný, nebo silné bušení – to vše se může zobrazit na záznamu EKG,
- problémy s krevním oběhem,
- nízký krevní tlak,
- sípání, velmi rychlé dýchání, vykašlávání krve nebo krev ve vykašlaném hlenu, krvácení z nosu,
- poruchy trávení,
- zácpa,
- pocit nadýmání (břišní distenze),
- zvětšená játra,
- zánět jater,
- kožní problémy, červené nebo fialové skvrny na kůži (petechie), zánět kůže (dermatitida), vypadávání vlasů,
- bolest zad,
- otok končetin,
- slabost, velká únava a ospalost nebo celková malátnost.

Není známo: (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- anafylaxe (závažná alergická reakce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cresemba uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za slovem EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cresemba obsahuje

- Léčivou látkou je isavukonazol. Jedna injekční lahvička obsahuje 372,6 mg isavukonazonium-sulfátu, což odpovídá 200 mg isavukonazolu.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou mannitol (E 421) a kyselina sírová.

Jak přípravek Cresemba vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Cresemba 200 mg je dodáván v jednorázových skleněných injekčních lahvičkách jako prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Cresemba 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok musí být před infuzí rekonstituován a naředěn.

Rekonstituce

Jednu injekční lahvičku prášku pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat přidáním 5 ml vody pro injekci do injekční lahvičky. Rekonstituovaný koncentrát obsahuje 40 mg isavukonazolu v jednom ml. Injekční lahvičku je třeba protřepat, aby se prášek zcela rozpustil. Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda v něm nejsou žádné částice a nemá změněnou barvu. Rekonstituovaný koncentrát musí být čirý a bez viditelných částic. Před podáním je nutno jej dále naředit.

Ředění

Dospělí a pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností od 37 kg:

Po rekonstituci je třeba celý obsah rekonstituovaného koncentrátu z injekční lahvičky přemístit do infuzního vaku obsahujícího 250 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo

roztoku glukózy 50 mg/ml (5%). Infuzní roztok obsahuje přibližně 0,8 mg isavukonazolu v jednom ml.

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností do 37 kg:

Konečná koncentrace infuzního roztoku má být v rozmezí 0,4–0,8 mg isavukonazolu v jednom ml. Vyšším koncentracím je třeba se vyhnout, protože mohou způsobit lokální podráždění v místě infuze. K dosažení konečné koncentrace je třeba odebrat z injekční lahvičky příslušný objem rekonstituovaného koncentrátu na základě doporučení ohledně dávkování u pediatrické populace (viz bod 3) a přidat jej do infuzního vaku obsahujícího příslušné množství ředícího roztoku. Příslušný objem infuzního vaku se vypočítá následovně:

$$[\text{požadovaná dávka (mg)/konečná koncentrace (mg/ml)}] - \text{objem koncentrátu (ml)}$$

Koncentrát lze naředit buď injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Podání

Po dalším naředění rekonstituovaného koncentrátu může naředený roztok obsahovat bílé až průsvitné částice isavukonazolu, které nesedimentují (ale lze je odstranit pomocí in-line filtru). Naředený roztok je třeba jemně promíchat nebo vak převracet, aby se vznik částic minimalizoval. Roztok je třeba chránit před zbytečnými vibracemi a intenzivním protřepáváním. Infuzní roztok musí být podán infuzní soupravou s in-line filtrem (velikost pórů 0,2 – 1,2 µm) z polyethersulfonu (PES). Lze používat infuzní pumpy. Ty musí být umístěny před infuzní soupravou. Bez ohledu na velikost vaku s infuzním roztokem je třeba podat celý objem vaku, aby bylo zajištěno podání celé dávky.

Isavukonazol nelze aplikovat stejnou infuzí ani kanylou s jinými intravenózními přípravky.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci a naředění před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci a naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Intravenózní podání isavukonazolu je třeba dokončit, pokud možno, do 6 hodin po rekonstituci a naředění (naředený přípravek je skladován při pokojové teplotě). Pokud to není možné, infuzní roztok je třeba ihned po naředění uložit do chladničky a infuze má být dokončena do 24 hodin.

Již zavedenou intravenózní linku je třeba propláchnout injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) nebo roztokem glukózy 50 mg/ml (5%).

Tento léčivý přípravek je určen pouze k jednorázovému podání. Částečně vypotřebované injekční lahvičky zlikvidujte.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Cresemba 40 mg tvrdé tobolky Cresemba 100 mg tvrdé tobolky isavukonazol

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Cresemba a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cresemba užívat
3. Jak se přípravek Cresemba užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cresemba uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Cresemba a k čemu se používá

Co je přípravek Cresemba

Cresemba je léčivý přípravek proti plísním, který obsahuje léčivou látku isavukonazol.

Jak přípravek Cresemba působí

Isavukonazol působí tak, že usmrcuje plísně vyvolávající infekce, nebo zastavuje jejich růst.

K čemu se přípravek Cresemba používá

Přípravek Cresemba se používá u dospělých a u pediatrických pacientů ve věku od 6 let k léčbě těchto plísněvých infekcí:

- invazivní aspergilóza způsobená plísní ze skupiny *Aspergillus*;
- mukormykóza způsobená plísněmi ze skupiny *Mucorales* u pacientů, jimž není vhodné podávat amfotericin B.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cresemba užívat

Neužívejte přípravek Cresemba

- jestliže jste alergický(á) na isavukonazol nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže máte srdeční onemocnění, tzv. familiární syndrom krátkého intervalu QT,
- **jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků:**
 - ketokonazol, používaný k léčbě plísněvých infekcí,
 - vysoké dávky ritonaviru (více než 200 mg každých 12 hodin), používané k léčbě infekce HIV,
 - rifampicin či rifabutin, používané k léčbě tuberkulózy,
 - karbamazepin, používaný k léčbě epilepsie,
 - barbiturátové léky, např. fenobarbital, používané k léčbě epilepsie a poruch spánku,
 - fenytoin, používaný k léčbě epilepsie,
 - třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese,
 - efavirenz, etravirin, používané k léčbě infekce HIV,

- nafcilin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Cresemba se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže jste někdy prodělal(a) alergickou reakci na jiné azolové léky proti plísním, např. na ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol či posakonazol
- jestliže trpíte závažným onemocněním jater. Lékař by měl sledovat možné nežádoucí účinky.

Dávejte pozor na nežádoucí účinky

Přestaňte přípravek Cresemba užívat a ihned informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- náhlé sípání, dýchací potíže, otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka, silné svědění, pocení, závrať nebo mdloba, zrychlený srdeční tep nebo bušení srdce – tyto příznaky mohou být známkou závažné alergické reakce (anafylaxe).

Změny v jaterní funkci

Přípravek Cresemba může někdy ovlivňovat funkci jater. Lékař může v průběhu léčby provést krevní testy.

Kožní problémy

Informujte ihned lékaře, pokud se objeví značné množství puchýřů na kůži, v ústech, očích nebo na genitáliích.

Děti a dospívající

Přípravek Cresemba ve formě tobolek nepodávejte dětem ve věku od 1 roku do 6 let, protože tato léková forma přípravku nebyla u této věkové skupiny studována. Dětem starším 6 let a dospívajícím s tělesnou hmotností alespoň 32 kg může lékař předepsat přípravek Cresemba 100 mg v tobolkách. Pro děti a dospívající, kteří nejsou schopni polykat tobolky, jsou vhodnější jiné formy tohoto přípravku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Další léčivé přípravky a přípravek Cresemba

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky – pokud se užívají ve stejnou dobu – mohou ovlivnit působení přípravku Cresemba a naopak.

Jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, tento přípravek neužívejte a informujte lékaře nebo lékárníka:

- ketokonazol, používaný k léčbě plísnových infekcí,
- vysoké dávky ritonaviru (více než 200 mg každých 12 hodin), používané k léčbě infekce HIV,
- rifampicin či rifabutin, používané k léčbě tuberkulózy,
- karbamazepin, používaný k léčbě epilepsie,
- barbiturátové léky, např. fenobarbital, používané k léčbě epilepsie a poruch spánku,
- fenytoin, používaný k léčbě epilepsie,
- třezalka tečkovaná, rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese,
- efavirenz, etravirin, používané k léčbě infekce HIV,
- nafcilin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí.

Jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, informujte lékaře nebo lékárníka, a pokud Vám lékař neřekne jinak, přípravek Cresemba neužívejte:

- rufinamid nebo jiné léky zkracující tzv. interval QT na záznamu EKG,
- aprepitant používaný k prevenci pocitu na zvracení a zvracení při léčbě nádorových onemocnění,
- prednison používaný k léčbě revmatoidní artritidy,
- pioglitazon používaný k léčbě diabetu.

Informujte lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků – možná bude nutná úprava dávky nebo sledování jeho účinku:

- cyklosporin, takrolimus a sirolimus, které se užívají jako prevence odmítnutí transplantátu,

- cyklofosfamid, používaný k léčbě nádorových onemocnění,
- digoxin, používaný k léčbě srdečního selhání nebo nepravidelného srdečního rytmu,
- kolchicin, používaný k léčbě záchvatů dny,
- dabigatran-etexilát, používaný k zabránění vzniku krevních sraženin po náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu,
- klarithromycin, používaný k léčbě bakteriálních infekcí,
- sachinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, kombinace lopinaviru/ritonaviru, používané k léčbě infekce HIV,
- alfentanil, fentanyl, používané k léčbě silné bolesti,
- vinkristin, vinblastin, používané k léčbě nádorových onemocnění,
- mofetil-mykofenolát, používaný po transplantaci,
- midazolam, používaný k léčbě silné nespavosti a stresu,
- bupropion, používaný k léčbě deprese,
- metformin, používaný k léčbě diabetu,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan, používané k léčbě různých typů nádorů.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Během těhotenství přípravek Cresemba neužívejte, pokud lékař jeho užívání nedoporučí. To proto, že zatím není známo, zda přípravek nemůže nějak ovlivnit nebo poškodit nenarozené dítě.

Během léčby přípravkem Cresemba nekojte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cresemba může způsobovat zmatenost, únavu nebo ospalost. Může dojít i ke ztrátě vědomí. Buďte proto při řízení dopravních prostředků a obsluhování strojů velmi opatrný(á).

3. Jak se přípravek Cresemba užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je uvedena níže:

Dospělí pacienti		
Úvodní dávka (3x denně)¹		Obvyklá dávka po prvních dvou dnech (1x denně)²
každých 8 hodin po dobu prvních dvou dnů	celková denní dávka v 1.den a 2.den	
Dvě 100mg tablety	Šest 100mg tabletek	Dvě 100mg tablety
¹ Celkem 6 dávek.		
² S podáním se začíná 12–24 hodin po poslední z úvodních dávek.		

Pediatrickí pacienti od 6 do méně než 18 let			
Tělesná hmotnost (kg)	Úvodní dávka (3x denně)¹		Obvyklá dávka po prvních dvou dnech (1x denně)²
	každých 8 hodin po dobu prvních dvou dnů	celková denní dávka v 1.den a 2.den	
16 kg až < 18 kg	Dvě 40mg tobolky	Šest 40mg tobolek	Dvě 40mg tobolky
18 kg až < 25 kg	Tři 40mg tobolky	Devět 40mg tobolek	Tři 40mg tobolky
25 kg až < 32 kg	Čtyři 40mg tobolky	Dvanáct 40mg tobolek	Čtyři 40mg tobolky
32 kg až < 37 kg	Jedna 100mg tobolka a dvě 40mg tobolky	Tři 100mg tobolky a šest 40mg tobolek	Jedna 100mg tobolka a dvě 40mg tobolky
≥ 37 kg	Pět 40mg tobolek nebo dvě 100mg tobolky	Patnáct 40mg tobolek nebo šest 100mg tobolek	Pět 40mg tobolek nebo dvě 100mg tobolky
¹ Celkem 6 dávek.			
² S podáním se začíná 12–24 hodin po poslední z úvodních dávek.			

Použití u dětí a dospívajících

Použití přípravku CRESEMBA 100 mg ve formě tobolek nebylo u dětí a dospívajících studováno. Lékař může podat přípravek CRESEMBA 100 mg ve formě tobolek dětem a dospívajícím s tělesnou hmotností alespoň 32 kg.

Pro děti a dospívající, kteří nejsou schopni polykat tobolky, jsou vhodnější jiné formy tohoto přípravku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Pokračujte v užívání této dávky, dokud lékař nedoporučí jinak. Pokud to lékař považuje za nezbytné, léčba přípravkem Cresemba může být delší než 6 měsíců.

Tobolky lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Tobolky polykejte v celku. Tobolky nekousejte, nedrťte, nerozpouštějte a neotevírejte.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cresemba, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Cresemba, než jste měl(a), ihned to sdělte lékaři nebo jeďte do nemocnice. Vezměte si s sebou balení léku, aby lékař užitý lék viděl.

Může se objevit větší množství nežádoucích účinků, například:

- bolest hlavy, závrať, neklid nebo ospalost,
- mravenčení, snížená citlivost na dotyk nebo snížená citlivost v ústech,
- neschopnost se soustředit a vzpomenout si, návaly horka, úzkost, bolest kloubů,
- změny chuti, sucho v ústech, průjem, zvracení,
- bušení srdce, zrychlený srdeční tep, zvýšená citlivost na světlo.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cresemba

Užijte jej, jakmile si vzpomenete. Pokud již však téměř nastal čas na další dávku, vynechanou dávku neužívejte.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cresemba

Nepřestávejte přípravek užívat, dokud lékař nedoporučí jinak. Přípravek je nutno užívat, dokud lékař léčbu neukončí. To proto, aby byla zajištěna úplná likvidace plísňové infekce.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte přípravek Cresemba užívat a ihned informujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- závažná alergická reakce (anafylaxe), např. náhlé sípání, dýchací potíže, otok obličeje, rtů, úst nebo jazyka, silné svědění, pocení, závrať nebo mdloba, zrychlený srdeční tep nebo bušení srdce.

Informujte ihned lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z těchto nežádoucích účinků:

- rozsáhlý vznik puchýřů na kůži, v ústech, očích nebo na genitálu.

Další nežádoucí účinky

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás projeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Časté: mohou postihnout až 1 pacienta z 10

- pokles hladiny draslíku v krvi,
- snížená chuť k jídlu,
- zmatenost (delirium),
- bolest hlavy,
- ospalost,
- zánět žil, který by mohl vést ke vzniku krevních sraženin,
- dušnost nebo náhlé a silné potíže s dýcháním,
- pocit na zvracení (nauzea), zvracení, průjem, bolest břicha,
- změny ve výsledcích krevních testů funkce jater,
- vyrážka, svědění,
- selhání ledvin (příznaky mohou zahrnovat otok dolních končetin),
- bolest na hrudi, pocit únavy nebo ospalost.

Méně časté: mohou postihnout až 1 pacienta ze 100

- pokles počtu bílých krvinek, což může zvýšit riziko infekce a horečky,
- pokles počtu krevních destiček, což může zvýšit riziko krvácení a vznik modřin,
- pokles počtu červených krvinek – můžete cítit slabost, objeví se dušnost nebo bledost pokožky,
- značný pokles počtu krevních buněk – můžete cítit slabost, objeví se modřiny nebo pravděpodobnější výskyt infekce,
- vyrážka, otok rtů, úst, jazyka nebo hrdla s dýchacími potížemi (přecitlivělost),
- nízká hladina krevního cukru,
- nízká hladina hořčíku v krvi,
- nízké hladiny bílkoviny albuminu v krvi,
- nedostatečné vstřebávání živin ze stravy (podvýživa),
- deprese, potíže se spánkem,
- záchvaty, mdloba nebo pocit na omdlení, závrať,
- pocit brnění, lechtání nebo bodání v kůži (parestezie),
- změněný duševní stav (encefalopatie),
- změny chuti (dysgeuzie),
- točení hlavy a závrať (vertigo),
- potíže se srdečním rytmem – může být příliš rychlý nebo nepravidelný, nebo silné bušení – to vše se může zobrazit na záznamu EKG,
- problémy s krevním oběhem,
- nízký krevní tlak,
- sípání, velmi rychlé dýchání, vykašlávání krve nebo krev ve vykašlaném hlenu, krvácení z nosu,
- poruchy trávení,

- zácpa,
- pocit nadýmání (břišní distenze),
- zvětšená játra,
- zánět jater,
- kožní problémy, červené nebo fialové skvrny na kůži (petechie), zánět kůže (dermatitida), vypadávání vlasů,
- bolest zad,
- otok končetin,
- slabost, velká únava a ospalost nebo celková malátnost.

Není známo: (četnost z dostupných údajů nelze určit)

- anafylaxe (závažná alergická reakce).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Cresemba uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Neužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabicičce/blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Cresemba obsahuje

- Léčivou látkou je isavukonazol. Jedna tobolka obsahuje buď 74,5 mg isavukonazonium-sulfátu, což odpovídá 40 mg isavukonazolu (přípravek Cresemba 40 mg tvrdé tobolky), nebo 186,3 mg isavukonazonium-sulfátu, což odpovídá 100 mg isavukonazolu (přípravek Cresemba 100 mg tvrdé tobolky).
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:
 - Obsah tobolky: magnesium-citrát, mikrokrystalická celulóza (E 460), mastek (E 553b), koloidní bezvodý oxid křemičitý, kyselina stearová.
 - Tobolky (Cresemba 40 mg tvrdé tobolky): hypromelóza, červený oxid železitý (E 172), oxid titaničitý (E 171)
 - Tobolky (Cresemba 100 mg tvrdé tobolky): hypromelóza, červený oxid železitý (E 172) (pouze tělo tobolky), oxid titaničitý (E 171), gelanová klovatina, kalium-acetát, dinatrium-edetát, natrium-lauryl-sulfát.
 - Potisková barva: šelak (E 904), propylenglykol (E 1520), hydroxid draselný, černý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek Cresemba vypadá a co obsahuje toto balení

Cresemba 40 mg tvrdé tobolky jsou červenohnědé tobolky s víčkem s černým označením „CR40“.

Cresemba 100 mg tvrdé tobolky mají červenohnědé tělo s černou číslicí „100“ a bílé víčko s černým písmenem „C“.

Přípravek Cresemba 40 mg tvrdé tobolky je dostupný v krabičkách po 35 tobolkách. Jedna krabička obsahuje sedm hliníkových blistrů po 5 tobolkách.

Přípravek Cresemba 100 mg tvrdé tobolky je dostupný v krabičkách po 14 tobolkách. Jedna krabička obsahuje 2 hliníkové blistry po 7 tobolkách.

Kapsa každé tobolky komunikuje s kapsou vysoušedla chránícího tobolku před vlhkostí.

Nepropichujte blistr s vysoušedlem.

Vysoušedlo nepolykejte a nepoužívejte k jiným účelům.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené království (Severní Irsko)

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.