ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 200 mg изавуконазол (isavuconazole) (като 372,6 mg изавуконазониев сулфат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
Бял до жълт прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CRESEMBA е показан при пациенти на възраст от 1 година и по-големи за лечение на
- инвазивна аспергилоза
- мукормикоза при пациенти, при които амфотерицин B е неподходящ (вж. точки 4.4 и 5.1)

Трябва да се имат предвид официалните указания за съответната употреба на антимикотични средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Може да се започне ранна насочена (превантивна или диагностично-ориентирана) терапия до потвърждаване на заболяването чрез специфични диагностични тестове. След като тези резултати станат налични, антимикотичната терапия трябва да се коригира съобразно тях.

Подробна информация за препоръките относно дозировката е предоставена в таблицата по-долу:

Таблица 1 Препоръчителна дозировка

	Натоварваща доза (на всеки 8 часа за първите 48 часа)[1]	**Поддържаща доза (веднъж дневно)[2]**
Възрастни	200 mg изавуконазол (един флакон)[3]	200 mg изавуконазол (един флакон)[3]
Педиатрични пациенти на възраст от 1 година до по-малко от 18 години		
Телесно тегло ≥ 37 kg	200 mg изавуконазол (един флакон)[3]	200 mg изавуконазол (един флакон)[3]
Телесно тегло < 37 kg	5,4 mg/kg изавуконазол	5,4 mg/kg изавуконазол

[1] Шест приложения общо.
[2] Поддържаща доза: започва се 12 до 24 часа след последната натоварваща доза.
[3] След реконституиране и разреждане.

Максимумът на която и да е отделна натоварваща или дневна поддържаща доза за прилагане при педиатричен пациент е 200 mg изавуконазол.

Продължителността на терапията трябва да се определи според клиничния отговор (вж. точка 5.1).

При продължително лечение повече от 6 месеца внимателно трябва да се прецени съотношението полза/риск (вж. точки 5.1 и 5.3).

Преминаване към перорален изавуконазол
CRESEMBA се предлага като 100 mg и 40 mg твърди капсули. Въз основа на високата перорална бионаличност (98%, вж. точка 5.2) промяната от интравенозно към перорално приложение е подходяща, когато е клинично показано. За подробни препоръки за дозировката, моля, вижте точка 4.2 на Кратката характеристика на продукта на CRESEMBA 40 mg и 100 mg твърди капсули.

Старческа възраст
Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Клиничният опит при пациенти в старческа възраст, обаче, е ограничен.

Бъбречно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Не може да бъде направена препоръка за дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, тъй като липсват съответни данни.

Чернодробно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh класове A и B) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Изавуконазол не е изследван при възрастни пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Не може да бъде направена препоръка за дозата при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане, тъй като липсват съответни данни.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на изавуконазол при педиатрични пациенти на възраст по-малко от 1 година не са установени.

<u>Начин на приложение</u>

Интравенозно приложение.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт
Преди приложение чрез интравенозна инфузия в продължение на минимум 1 час, CRESEMBA трябва да се реконституира и след това допълнително да се разреди до концентрация, съответстваща на диапазон 0,4 до 0,8 mg/ml изавуконазол, за да се намали риска от реакции, свързани с инфузията. Трябва да се избягват по-високи концентрации, тъй като могат да предизвикат локално дразнене на мястото на инфузията. Инфузията трябва да се прилага чрез инфузионна система с вграден филтър с микропореста мембрана, направена от полиетерсулфон (ПЕС), и с размер на порите от 0,2 µm до 1,2 µm. CRESEMBA трябва да се прилага само като интравенозна инфузия.

За указания относно реконституирането и разреждането на CRESEMBA преди приложението вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с кетоконазол (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с висока доза ритонавир (>200 mg през 12 часа) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A4/5 като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитурати с продължително действие (напр. фенобарбитал), фенитоин и жълт кантарион или с умерени индуктори на CYP3A4/5 като ефавиренц, нафцилин и етравирин (вж. точка 4.5).

Пациенти с фамилен синдром на скъсен QT интервал (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Свръхчувствителността към изавуконазол може да доведе до нежелани реакции, които включват: анафилактична реакция, хипотония, респираторна недостатъчност, диспнея, лекарствен обрив, сърбеж и обрив (вж. точка 4.8). В случай на анафилактична реакция приложението на изавуконазол трябва да се прекрати незабавно и следва да се започне подходящо медицинско лечение.

Необходимо е повишено внимание при предписване на изавуконазол на пациенти със свръхчувствителност към други азолови антимикотични средства.

Реакции, свързани с инфузията

По време на интравенозно приложение на изавуконазол се съобщава за реакции, свързани с инфузията, включително хипотония, диспнея, замайване, парестезии, гадене и главоболие (вж. точка 4.8). Инфузията трябва да се спре, ако възникнат тези реакции.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции като синдром на Stevens-Johnson се съобщават по време на лечение с азолови антимикотични средства. Ако някой пациент развие тежка кожна нежелана реакция, CRESEMBA трябва да се преустанови.

Сърдечно-съдови

Скъсяване на QT
Изавуконазол е противопоказан при пациенти с фамилен синдром на скъсен QT интервал (вж. точка 4.3).
В едно проучване на QT при здрави лица изавуконазол скъсява QTc интервала във връзка с концентрацията. При схемата на прилагане с 200 mg, разликата в средните стойности на най-малките квадрати (LSM) от плацебо е 13,1 ms 2 часа след дозата [90% CI: 17,1, 9,1 ms]. Повишаване на дозата до 600 mg води до разлика в LSM от плацебо от 24,6 ms 2 часа след дозата [90% CI: 28,7, 20,4 ms].

Необходимо е внимание, когато изавуконазол се предписва на пациенти, приемащи други лекарствени продукти като руфинамид, за които е известно, че намаляват QT интервала.

Повишени чернодробни трансаминази или хепатит

Съобщава се за повишени чернодробни трансаминази в клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Повишенията на чернодробните трансаминази рядко налагат преустановяване на изавуконазол. Трябва да се има предвид проследяване на чернодробните ензими според клиничните показания. Съобщава се за хепатит при употребата на азолови антимикотични средства, включително изавуконазол.

Тежко чернодробно увреждане

Изавуконазол не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете. Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за потенциална лекарствена токсичност (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Инхибитори на CYP3A4/5
Кетоконазол е противопоказан (вж. точка 4.3). При силния инхибитор на CYP3A4 лопинавир/ритонавир е наблюдавано двукратно повишение на експозицията на изавуконазол. При другите силни инхибитори на CYP3A4/5 може да се очаква по-слабо изразен ефект. Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4/5, обаче се препоръчва внимание, тъй като може да се увеличат нежеланите реакции (вж. точка 4.5).

Индуктори на CYP3A4/5
Едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 като апрепитант, преднизон и пиоглитазон може да доведе до леко до умерено понижение на плазмените нива на изавуконазол; едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP3A4/5, включително имуносупресори
Изавуконазол може да се счита за умерен инхибитор на CYP3A4/5 и системната експозиция на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4, може да се повиши, когато те се прилагат едновременно с изавуконазол. Едновременната употреба на изавуконазол със субстрати на CYP3A4 като имуносупресорите такролимус, сиролимус или циклоспорин може да повиши системната експозиция на тези лекарствени продукти. Може да е необходимо подходящо терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата по време на едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP2B6
Изавуконазол е индуктор на CYP2B6. Системната експозиция на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6, може да бъде намалена, когато се прилагат едновременно с изавуконазол. Поради това, препоръчва се внимание, когато субстрати на CYP2B6, особено лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс като циклофосфамид, се прилагат едновременно с изавуконазол. Употребата на субстрата на CYP2B6 ефавиренц с изавуконазол е противопоказана, защото ефавиренц е умерен индуктор на CYP3A4/5 (вж. точка 4.3).

Субстрати на P-gp
Изавуконазол може да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp. Може да е необходимо коригиране на дозата на лекарствените продукти, които са субстрати на P-gp, особено лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс като дигоксин, колхицин и дабигатран етексилат, когато се прилагат едновременно с изавуконазол (вж. точка 4.5).

Ограничения на клиничните данни

Клиничните данни за изавуконазол при лечение на мукормикоза са ограничени до едно проспективно неконтролирано клинично проучване при 37 възрастни пациенти с доказана или вероятна мукормикоза, които са получавали изавуконазол като първично лечение или защото другите антимикотични лечения (предимно амфотерицин B) са неподходящи.
Данните за клиничната ефикасност при отделните видове *Mucorales* са много ограничени, често до един или двама пациенти (вж. точка 5.1). Данни за чувствителността има само при малка подгрупа от случаите. Тези данни показват, че концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране *in vitro,* варират много между родовете/видовете вътре в разреда *Mucorales* и обикновено са по-високи от концентрациите, необходими за инхибиране на *Aspergillus* species. Трябва да се отбележи, че не е провеждано проучване за установяване на дозата при мукормикоза и на пациентите е прилагана същата доза изавуконазол, която е използвана за лечение на инвазивна аспергилоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на лекарствените продукти за повлияване на фармакокинетиката на изавуконазол

Изавуконазол е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5 (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 и/или CYP3A5, може да повиши плазмените концентрации на изавуконазол. Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 и/или CYP3A5, може да понижи плазмените концентрации на изавуконазол.

Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4/5

Едновременното приложение на изавуконазол със силния инхибитор на CYP3A4/5 кетоконазол е противопоказано, тъй като този лекарствен продукт може значимо да повиши плазмените концентрации на изавуконазол (вж. точки 4.3 и 4.5).

При силния инхибитор на CYP3A4 лопинавир/ритонавир е наблюдавано двукратно повишение на експозицията на изавуконазол. При другите силни инхибитори на CYP3A4 като кларитромицин, индинавир и саквинавир може да се очаква по-слабо изразен ефект според тяхната относителна сила. Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4/5, обаче се препоръчва внимание, тъй като може да се увеличат нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Не е необходимо коригиране на дозата при умерени до слаби инхибитори на CYP3A4/5.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4/5

Едновременното приложение на изавуконазол с мощни индуктори на CYP3A4/5 като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитурати с продължително действие (напр. фенобарбитал), фенитоин и жълт кантарион или с умерени индуктори на CYP3A4/5 като ефавиренц, нафцилин и етравирин е противопоказано, тъй като тези лекарствени продукти може значимо да понижат плазмените концентрации на изавуконазол (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 като апрепитант, преднизон и пиоглитазон може да доведе до леко до умерено понижение на плазмените нива на изавуконазол, а едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение с висока доза ритонавир (>200 mg два пъти дневно) е противопоказано, тъй като ритонавир във високи дози може да индуцира CYP3A4/5 и да понижи плазмените концентрации на изавуконазол (вж.точка 4.3).

Потенциал на изавуконазол за повлияване на експозицията на други лекарства

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4/5

Изавуконазол е умерен инхибитор на CYP3A4/5. Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4/5, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6

Изавуконазол е слаб индуктор на CYP2B6. Едновременното приложение на изавуконазол може да доведе до понижени плазмени концентрации на субстрати на CYP2B6.

Лекарствени продукти, пренасяни от P-gp в червата

Изавуконазол е слаб инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Едновременното приложение с изавуконазол може да доведе до повишени плазмени концентрации на субстратите на P-gp.

Лекарствени продукти, пренасяни от BCRP

Изавуконазол е инхибитор *in vitro* на BCRP и поради това плазмените концентрации на субстрати на BCRP може да се повишат. Препоръчва се внимание, когато изавуконазол се прилага едновременно със субстрати на BCRP.

Лекарствени продукти, екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини

Изавуконазол е слаб инхибитор на органичния катионен транспортер 2 (OCT2). Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на OCT2, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Субстрати на уридин дифосфат-глюкуронозилтрансферазите (UGT)

Изавуконазол е слаб инхибитор на UGT. Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT, може да доведе до леко повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Таблица на взаимодействията
Взаимодействията между изавуконазол и едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 (повишението е показано с “↑”, понижението с “↓”), подредени по терапевтичен клас. Освен ако не е указано друго, проучванията, отбелязани в Таблица 2, са проведени при възрастни с препоръчителната доза на изавуконазол.

Таблица 2 Взаимодействия

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Антиконвулсанти		
Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (силни индуктори на CYP3A4/5)	Концентрациите на изавуконазол може да се понижат (индукция на CYP3A от карбамазепин, фенитоин и барбитурати с продължително действие като фенобарбитал).	Едновременното приложение на изавуконазол и карбамазепин, фенитоин и барбитурати с продължително действие като фенобарбитал е противопоказано.
Антибактериални средства		
Рифампицин (силен индуктор на CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 75% (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и рифампицин е противопоказано.
Рифабутин (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и рифабутин е противопоказано.
Нафцилин (умерен индуктор на CY3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и нафцилин е противопоказано.
Кларитромицин (силен инхибитор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите реакции може да се увеличат.
Антимикотични средства		
Кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (Инхибиране на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и кетоконазол е противопоказано.
Билкови лекарства		
Жълт кантарион (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4).	Едновременното приложение на изавуконазол и жълт кантарион е противопоказано.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Имуносупресори		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (субстрати на CYP3A4/5)	Циклоспорин: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Сиролимус: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Такролимус: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (Инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Циклоспорин, сиролимус, такролимус: проследяване на плазмените нива и подходящо коригиране на дозата, ако е необходимо.
Микофенолат мофетил (MMF) (субстрат на UGT)	Микофенолова киселина (MPA, активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (Инхибиране на UGT)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. MMF: препоръчва се проследяване за токсичности, свързани с MPA.
Преднизон (субстрат на CYP3A4)	Преднизолон (активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.
Опиоди		
Опиати с краткотрайно действие (алфентанил, фентанил) (субстрат на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на опиатите с краткотрайно действие може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Опиати с краткотрайно действие (алфентанил, фентанил): внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Метадон (субстрат на CYP3A4/5, 2B6 и 2C9)	S-метадон (неактивен опиатен изомер) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% намаление на терминалния полуживот R-метадон (активен опиатен изомер). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (Индукция на CYP2B6)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метадон: не е необходимо коригиране на дозата.
Противоракови лекарства		
Винка алкалоиди (винкристин, винбластин) (субстрати на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на винка алкалоидите може да се повишат. (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Винка алкалоиди: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.
Циклофосфамид (субстрат на CYP2B6, CYP3A4)	Не са проучени. Активните метаболити на циклофосфамид може да се повишат или понижат. (Индукция на CYP2B6, инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Циклофосфамид: внимателно проследяване за поява на липса на ефикасност или повишена токсичност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Метотрексат (субстрат на BCRP, OAT1, OAT3)	Метотрексат: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-хидроксиметаболит: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Механизмът е неизвестен)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метотрексат: не е необходимо коригиране на дозата.
Други противоракови средства (даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан) (субстрати на BCRP)	Не са проучени. Концентрациите на даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан може да се повишат. (Инхибиране на BCRP)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон или топотекан: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Антиеметици		
Апрепитант (слаб индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се намалят. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.
Антидиабетни средства		
Метформин (субстрат на OCT1, OCT2 и MATE1)	Метформин: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23% (Инхибиране на OCT2)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метформин: може да е необходимо понижаване на дозата.
Репаглинид (субстрат на CYP2C8 и OATP1B1)	Репаглинид: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Репаглинид: не е необходимо коригиране на дозата.
Пиоглитазон (слаб индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.
Антикоагуланти		
Дабигатран етексилат (субстрат на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на дабигатран етексилат може да се повишат. (Инхибиране на P-gp).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Дабигатран етексилат има тесен терапевтичен индекс и трябва да се проследява, като дозата се намали, ако е необходимо.
Варфарин (субстрат на CYP2C9)	S-варфарин AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-варфарин AUC_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Варфарин: не е необходимо коригиране на дозата.
Антиретровирусни средства		
Лопинавир 400 mg / Ритонавир 100 mg (силни инхибитори и субстрати на CYP3A4/5)	Лопинавир: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a)] Ритонавир: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Механизмът е неизвестен) Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите лекарствени реакции може да се увеличат. Лопинавир/ритонавир: не е необходимо коригиране на дозата на лопинавир 400 mg / ритонавир 100 mg през 12 часа, а внимателно проследяване за поява на липса на антивирусна ефикасност.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Ритонавир (в дози >200 mg през 12 часа) (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Ритонавир във високи дози може значимо да понижи концентрациите на изавуконазол. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и високи дози ритонавир (>200 mg през 12 часа) е противопоказано.
Ефавиренц (умерен индуктор на CYP3A4/5 и субстрат на CYP2B6)	Не са проучени. Концентрациите на ефавиренц може да се понижат. (Индукция на CYP2B6) Концентрациите на изавуконазол може значимо да се намалят. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и ефавиренц е противопоказано.
Етравирин (умерен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се намалят. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и етравирин е противопоказано.
Индинавир (силен инхибитор и субстрат на CYP3A4/5)	Индинавир:[б)] AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Механизмът е неизвестен) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите лекарствени реакции може да се увеличат. Индинавир: внимателно проследяване за поява на липса на антивирусна ефикасност и повишаване на дозата, ако е необходимо.
Саквинавир (силен инхибитор на CYP3A4)	Не са проучени. Концентрациите на саквинавир може да се понижат (както е наблюдавано с лопинавир/ритонавир) или да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите реакции може да се увеличат. Саквинавир: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Други протеазни инхибитори (напр. фозампренавир) (силни или умерени инхибитори и субстрати на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на протеазния инхибитор може да се понижат (както е наблюдавано при лопинавир/ритонавир) или да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Протеазни инхибитори: внимателно проследяване за всякаква поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Други NNRTI (напр. невирапин) (индуктори и субстрати на CYP3A4/5 и 2B6)	Не са проучени. Концентрациите на NNRTI може да се понижат (индукция на CYP2B6 от изавуконазол) или да се понижат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. NNRTIs: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Антиациди		
Езомепразол (субстрат на CYP2C19 и стомашното pH ↑)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Езомепразол: не е необходимо коригиране на дозата.
Омепразол (субстрат на CYP2C19 и стомашното pH ↑)	Омепразол: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Омепразол: не е необходимо коригиране на дозата.
Липидопонижаващи средства		
Аторвастатин и други статини (субстрати на CYP3A4 напр. симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстрати на CYP3A4/5 и/или BCRP)	Аторвастатин: AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% Други статини не са проучени. Концентрациите на статините може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5 или BCRP)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Въз основа на резултатите с аторвастатин не е необходимо коригиране на дозата на статина. Препоръчва се проследяване на нежеланите реакции, типични за статините.
Антиаритмични средства		
Дигоксин (субстрат на P-gp)	Дигоксин: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Дигоксин: серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и да се прилага титриране на дозата на дигоксин.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометричнасредна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Перорални контрацептиви		
Етинил естрадиол и норентриндон (субстрати на CYP3A4/5)	Етинил естрадиол AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Норентриндон AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Етинил естрадиол и норентриндон: не е необходимо коригиране на дозата.
Антитусивни средства		
Декстрометорфан (субстрат на CYP2D6)	Декстрометорфан: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Декстрорфан (активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Декстрометорфан: не е необходимо коригиране на дозата.
Бензодиазепини		
Мидазолам (субстрат на CYP3A4/5)	Перорален мидазолам: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (Инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Мидазолам: препоръчва се внимателно проследяване на клиничните признаци и симптоми и намаляване на дозата, ако е необходимо.
Противоподагрозно средство		
Колхицин (субстрат на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на колхицина може да се повишат. (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Колхицин има тесен терапевтичен индекс и трябва да се проследява, като дозата се намали, ако е необходимо.
Природни продукти		
Кофеин (субстрат на CYP1A2)	Кофеин: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Кофеин: не е необходимо коригиране на дозата.
Помощни средства за спиране на тютюнопушенето		
Бупропион (субстрат на CYP2B6)	Бупропион: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (Индукция на CYP2B6)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Бупропион: увеличаване на дозата, ако е необходимо.

NNRTI, ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; P-gp, P-гликопротеин.

а) % намаление на стойностите на средните най-ниски нива

б) Индинавир е изследван само след единична доза от 400 mg изавуконазол.

AUC_{inf} = профили на площта под кривата плазмена концентрация-време, екстраполирани в безкрайност; AUC_{tau} = профили на площта под кривата плазмена концентрация-време по време на 24 h интервал в равновесно състояние; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_{min},ss = най-ниски нива в равновесно състояние.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на CRESEMBA при бременни жени.
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за човека не е известен.

CRESEMBA не трябва да се прилага по време на бременност, освен при пациентки с тежка или потенциално животозастрашаваща микотична инфекция, при които изавуконазол може да се използва, ако очакваните ползи надхвърлят възможните рискове за плода.

Жени с детероден потенциал

CRESEMBA не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на изавуконазол/метаболити в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените и кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с CRESEMBA.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на изавуконазол върху фертилитета при човека. Проучванията при животни не показват увреждане на фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Изавуконазол повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да избягват да шофират или да работят с машини, ако получат симптоми на объркване, сънливост, синкоп и/или замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, при възрастни са повишени чернодробни показатели (7,9%), гадене (7,4%), повръщане (5,5%), диспнея (3,2%), коремна болка (2,7%), диария (2,7%), реакция на мястото на инжектиране (2,2%), главоболие (2,0%), хипокалиемия (1,7%) и обрив (1,7%).

Нежеланите реакции, които най-често водят до трайно преустановяване на лечението с изавуконазол при възрастни, са объркване (0,7%), остра бъбречна недостатъчност (0,7%), повишен билирубин в кръвта (0,5%), конвулсия (0,5%), диспнея (0,5%), епилепсия (0,5%), респираторна недостатъчност (0,5%) и повръщане (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 3 показва нежеланите реакции на изавуконазол при лечение на инвазивни микотични инфекции при възрастни по системо-органен клас и честота.

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10) и нечести (≥1/1 000 до <1/100); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 3 Резюме на нежеланите реакции по MedDRA, представени по системо-органен клас и честота

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Неутропения; Тромбоцитопения^; Панцитопения; Левкопения^; Анемия^
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност^
С неизвестна честота	Анафилактична реакция*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипокалиемия; Намален апетит
Нечести	Хипомагнезиемия; Хипогликемия; Хипоалбуминемия; Недохранване^
Психични нарушения	
Чести	Делир^#
Нечести	Депресия; Безсъние^
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие; Сънливост
Нечести	Конвулсия^; Синкоп; Замайване; Парестезия^; Енцефалопатия; Пресинкоп; Невропатия периферна; Дизгеузия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго
Сърдечни нарушения	
Нечести	Предсърдно мъждене; Тахикардия; Брадикардия^; Сърцебиене; Предсърдно трептене; Скъсен QT на електрокардиограмата; Надкамерна тахикардия; Камерни екстрасистоли; Надкамерни екстрасистоли
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит^
Нечести	Циркулаторен колапс; Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея^; Остра дихателна недостатъчност^
Нечести	Бронхоспазъм; Тахипнея; Хемоптиза; Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане; Диария; Гадене; Коремна болка^
Нечести	Диспепсия; Запек; Раздуване на корема
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни показатели^#
Нечести	Хепатомегалия; Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив^; Сърбеж
Нечести	Петехии; Алопеция; Лекарствен обрив; Дерматит^
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Болка в гърдите^; Умора; Реакция на мястото на инжектиране^
Нечести	Оток периферен^; Общо неразположение; Астения

^ Показва, че подходящите предпочитани термини са групирани в едно медицинско понятие.

* НЛР, идентифицирана през постмаркетинговия период.

Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Делир включва реакции на объркано състояние.
Повишените чернодробни показатели включват събития на повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция, хипербилирубинемия, отклонения в чернодробните функционални показатели и повишени трансаминази.

Лабораторни ефекти

В едно двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване с активна контрола при 516 пациенти с инвазивно микотично заболяване, причинено от *Aspergillus* species или други нишковидни гъбички, се съобщава за повишени чернодробни трансаминази (аланин аминотрансфераза или аспартат аминотрансфераза) >3 × горната граница на нормата (ГГН) в края на лечението в проучването при 4,4% от пациентите, получавали изавуконазол. Подчертано повишение на чернодробните трансаминази >10 × ГГН се развива при 1,2% от пациентите, лекувани с изавуконазол.

Педиатрична популация

Клиничната безопасност на изавуконазол е оценена при 77 педиатрични пациенти, получили най-малко една доза изавуконазол интравенозно или перорално. Това включва 46 педиатрични пациенти, получили изавуконазол като единична доза и също така получили други противогъбични средства за профилактика, и 31 пациенти с подозирана или потвърдена инвазивна аспергилоза или мукормикоза, получили изавуконазол като основно лечение за период до 181 дни. Като цяло, профилът на безопасност на изавуконазол при педиатричната популация е сходен с този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, съобщавани по-често при супратерапевтични дози на изавуконазол (еквивалентни на изавуконазол 600 mg/ден) отколкото в групата на терапевтична доза (еквивалентна на доза на изавуконазол от 200 mg/ден), оценявани в едно проучване на QT, включват: главоболие, замайване, парестезии, сънливост, нарушено внимание, дизгеузия, сухота в устата, диария, орална хипоестезия, повръщане, горещи вълни, тревожност, безпокойство, сърцебиене, тахикардия, фотофобия и артралгия.

Лечение на предозирането

Изавуконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специфичен антидот за изавуконазол. В случай на предозиране трябва да се започне поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови и тетразолови производни, АТС код: J02AC05.

Механизъм на действие

Изавуконазол е активната част, образувана след перорално или интравенозно приложение на изавуконазониев сулфат (вж. точка 5.2).

Изавуконазол показва фунгициден ефект чрез блокиране на синтезата на ергостерол, основен компонент на клетъчната мембрана на гъбичката, като инхибира цитохром P-450-зависимия ензим ланостерол 14-алфа-деметилаза, отговорен за превръщането на ланостерола в ергостерол. Това води до натрупване на метилирани прекурсори на стерола и изчерпване на ергостерола в клетъчната мембрана, като по този начин се отслабва структурата и функцията на клетъчната мембрана на гъбичката.

Микробиология

При животински модели на дисеминирана и белодробна аспергилоза фармакодинамичният (ФД) индекс от значение за ефикасността е експозицията, разделена на минималната инхибиторна концентрация (MIC) (AUC/MIC).
Не е установена категорична корелация между MIC *in vitro* и клиничния отговор при различните видове (*Aspergillus* и *Mucorales*).

Концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране на *Aspergillus* species и родове/видове от разреда *Mucorales in vitro,* варират много. Обикновено, концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране на *Mucorales,* са по-високи от тези, необходими за инхибиране на повечето *Aspergillus* species.

Клинична ефикасност е доказана при следните *Aspergillus* species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus (вж. още по-долу).*

Механизъм(ми) на резистентност

Намалената чувствителност към триазоловите антимикотични средства се свързва с мутации в гени *cyp51A* и *cyp51B* на гъбичките, които кодират таргетния протеин ланостерол 14-алфа-деметилаза, участващ в биосинтезата на ергостерола. Има съобщения за щамове гъбички с намалена чувствителност към изавуконазол *in vitro* и кръстосана резистентност с вориконазол и други триазолови антимикотични средства не може да се изключи.

Таблица 4 Гранични стойности на EUCAST

Aspergillus species	**Гранична стойност на минимална инхибиторна концентрация (MIC) (mg/l)**	
	≤S (чувствителни)	**>R (резистентни)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Понастоящем има недостатъчно данни, за да се определят клиничните гранични стойности за другите *Aspergillus* species.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на инвазивна аспергилоза
Безопасността и ефикасността на изавуконазол при лечение на възрастни пациенти с инвазивна аспергилоза са оценявани в едно двойно-сляпо клинично изпитване с активна контрола при 516 пациенти с инвазивно микотично заболяване, причинено от *Aspergillus* species или други нишковидни гъбички. В популацията intent-to-treat (ITT) 258 пациенти са получили изавуконазол и 258 болни са получили вориконазол. Изавуконазол е прилаган интравенозно (доза, еквивалентна на 200 mg изавуконазол) през 8 часа през първите 48 часа, последвано от веднъж дневно интравенозно или перорално лечение (еквивалентно на 200 mg изавуконазол). Максималната продължителност на лечение, определена в протокола, е 84 дни. Медианната продължителност на лечението е 45 дни.

Общият отговор в края на лечението (EOT) в популацията myITT (пациенти с доказана и вероятна инвазивна аспергилоза въз основа на цитология, хистология, културелен тест или тестване за галактоманани) е оценен от независима заслепена Комисия за преглед на данните. Популацията myITT се състои от 123 пациенти, получавали изавуконазол, и 108 болни, получавали вориконазол. Общият отговор в тази популация е n = 43 (35%) за изавуконазол и n = 42 (38,9%) за вориконазол. Коригираната разлика в лечението (вориконазол-изавуконазол) е 4,0% (95% доверителен интервал: −7,9; 15,9).

Смъртността по всякаква причина на Ден 42 при тази популация е 18,7% за изавуконазол и 22,2% за вориконазол. Коригираната разлика в лечението (вориконазол-изавуконазол) е −2,7 % (95% доверителен интервал: −12,9; 7,5).

Лечение на мукормикоза
В едно открито неконтролирано проучване 37 възрастни пациенти с доказана или вероятна мукормикоза са получавали изавуконазол при същата схема на прилагане, използвана за лечение на инвазивна аспергилоза. Медианната продължителност на лечението е 84 дни за общата популация пациенти с мукормикоза и 102 дни при 21 болни, които не са лекувани преди това за мукормикоза. При пациентите с доказана или вероятна мукормикоза според определението на независимата Комисия за преглед на данните (КПД) смъртността по всякаква причина на Ден 84 е 43,2% (16/37) в общата популация пациенти, 42,9% (9/21) при болните с мукормикоза, получаващи изавуконазол като първично лечение, и 43,8% (7/16) при пациентите с мукормикоза, получаващи изавуконазол, които са рефрактерни или са показали непоносимост към предишна антимикотична терапия (предимно лечение, основаващо се на амфотерицин B). Общият успех в EOT, оценен от КПД, е 11/35 (31,4%), като 5 пациенти се считат за напълно излекувани, а 6 болни за частично излекувани. Траен отговор е наблюдаван при още 10/35 пациенти (28,6%). При 9 пациенти с мукормикоза, дължаща се на *Rhizopus* spp., 4 болни са показали благоприятен отговор към изавуконазол. При 5 пациенти с мукормикоза, дължаща се на *Rhizomucor* spp., не е наблюдаван благоприятен отговор. Клиничният опит при други видове е много ограничен (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor* elegans n=1).

Педиатрична популация

Клиничната безопасност на изавуконазол е оценена при 77 педиатрични пациенти, получили най-малко една доза изавуконазол интравенозно или перорално, включително 31 педиатрични пациенти, получили изавуконазол в клинично проучване за лечение на инвазивна аспергилоза или мукормикоза. Изавуконазол е безопасен и се понася добре при лечение на инвазивна аспергилоза и мукормикоза за предвидената продължителност на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изавуконазониев сулфат е водно разтворимо предлекарство, което може да се прилага като интравенозна инфузия или перорално като твърди капсули. След приложението изавуконазониев сулфат бързо се хидролизира от плазмените естерази до активната част изавуконазол; плазмените концентрации на прекурсора са много ниски и се откриват само за кратко време след интравенозно приложение.

Абсорбция

След перорално приложение на CRESEMBA при здрави възрастни лица активната част изавуконазол се абсорбира и достига максимални плазмени концентрации (C_{max}) приблизително 2–3 часа след еднократно и многократно приложение (вж. Таблица 5).

Таблица 5 Фармакокинетични показатели на изавуконазол в стационарно състояние след перорално приложение на CRESEMBA при здрави възрастни

Показател Статистически	**Изавуконазол 200 mg** **(n = 37)**	**Изавуконазол 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Средна SD CV %	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
t_{max} (h)		
Медиана Граници	3,0 2,0 – 4,0	4,0 2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Средна SD CV %	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Както е показано на Таблица 6 по-долу, абсолютната бионаличност на изавуконазол след перорално приложение на единична доза CRESEMBA е 98%. Въз основа на тези резултати интравенозното и пероралното приложение може да се считат за взаимозаменяеми.

Таблица 6 Фармакокинетично сравнение на перорална и интравенозна доза (средни) при възрастни

	Изавуконазол 400 mg перорално	**Изавуконазол 400 mg интравенозно**
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Полуживот (h)	110	115

Ефект на храната върху абсорбцията
Пероралното приложение на CRESEMBA, еквивалентен на 400 mg изавуконазол, с храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} на изавуконазол с 9% и повишава AUC с 9%. CRESEMBA може да се приема със или без храна.

Разпределение

Изавуконазол се разпределя екстензивно със среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) от приблизително 450 l. Изавуконазол се свързва във висока степен (>99%) с протеините в човешката плазма, предимно с албумина.

Биотрансформация

Проучванията *in vitro*/*in vivo* показват, че CYP3A4, CYP3A5 и впоследствие уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазите (UGT) участват в метаболизма на изавуконазол.

След единични дози на [циано-^{14}C] изавуконазониев и [пиридинилметил-^{14}C] изавуконазониев сулфат при хора, освен активната част (изавуконазол) и неактивният продукт от разцепването, са идентифицирани редица второстепенни метаболити. Освен активната част изавуконазол, при никой отделен метаболит не се наблюдава AUC>10% от целия радио-белязан материал.

Елиминиране

След перорално приложение на белязан изавуконазониев сулфат на здрави лица средно 46,1% от радиоактивната доза се открива във фекалиите, а 45,5% се открива в урината.

Бъбречната екскреция на интактен изавуконазол е под 1% от приложената доза.

Неактивният продукт от разцепването се елиминира основно чрез метаболизъм и последваща бъбречна екскреция на метаболитите.

Линейност/нелинейност

Проучванията при здрави лица показват, че фармакокинетиката на изавуконазол е пропорционална до 600 mg на ден.

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрични пациенти
Педиатричните схеми на прилагане са потвърдени с използване на популационен фармакокинетичен (popPK) модел, разработен като са използвани данни от три клинични проучвания (N = 97); това включва две клинични проучвания (N = 73), проведени при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 18 години, от които 31 получават изавуконазол за лечение на инвазивна аспергилоза или мукормикоза.

Прогнозираните експозиции на изавуконазол в стационарно състояние при педиатрични пациенти, базирани на различни възрастови групи, тегло, път на въвеждане и доза, са представени в Таблица 7.

Таблица 7 Стойности на AUC (h•mg/l) на изавуконазол в стационарно състояние по възрастова група, тегло, път на въвеждане и доза

Възрастова група (години)	**Път на въвеждане**	**Тегло (kg)**	**Доза**	**AUCss (h•mg/l)**
1 – < 3	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Перорално	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Перорално	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Перорално	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Перорално	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Интравенозно и перорално	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Интравенозно и перорално	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Прогнозираните експозиции при педиатрични пациенти, независимо от пътя на въвеждане и възрастовата група, са сравними с експозициите в стационарно състояние (AUCss) от едно клинично проучване, проведено при възрастни пациенти с инфекции, причинени от видове

Aspergillus и други нишковидни гъбички (средна AUCss = 101,2 h•mg/l със стандартно отклонение (SD) = 55,9, вж. Таблица 7).

Прогнозираните експозиции при педиатрични схеми на прилагане са по-ниски от експозициите при възрастни, които получават многократни дневни супратерапевтични дози 600 mg изавуконазол (Таблица 5), при които се наблюдава поява на повече нежелани събития (вж. точка 4.9).

Бъбречно увреждане
Не са наблюдавани клинично значими промени в общата C_{max} и AUC на изавуконазол при възрастни лица с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с нормална бъбречна функция. От 403 пациенти, получавали изавуконазол в проучванията фаза 3, 79 (20%) от пациентите имат изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) под 60 ml/min/1,73 m^2. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Изавуконазол не се диализира лесно (вж. точка 4.2).

Липсват данни при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане
След приложение на единична доза 100 mg изавуконазол на 32 възрастни пациенти с лека (Child-Pugh клас A) чернодробна недостатъчност и на 32 пациенти с умерена (Child-Pugh клас B) чернодробна недостатъчност (по 16 пациенти с интравенозно приложение и 16 пациенти с перорално приложение на всеки Child-Pugh клас) най-малките квадрати на средната системна експозиция (AUC) се увеличават с 64% в групата с Child-Pugh клас A и с 84% в групата с Child-Pugh клас B в сравнение с 32 здрави лица с нормална чернодробна функция, съответстващи по възраст и тегло. Средните плазмени концентрации (C_{max}) са с 2% по-ниски в групата с Child-Pugh клас A и с 30% по-ниски в групата с Child-Pugh клас B. Популационната фармакокинетична оценка на изавуконазол при здрави лица и пациенти с лека или умерена чернодробна дисфункция показва, че популациите с леко и умерено чернодробно увреждане имат съответно с 40% и 48% по-ниски стойности на клирънса (CL) на изавуконазол от здравата популация.

Не е необходимо коригиране на дозата при възрастни пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Изавуконазол не е изследван при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете (вж. точки 4.2 и 4.4).

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и зайци системната експозиция на изавуконазол под терапевтичното ниво е асоциирана със свързано с дозата повишение на честотата на скелетните аномалии (рудиментарни допълнителни ребра) в потомството. При потомството на плъхове е наблюдавана също и повишена честота на сливане на аркус зигоматикус (вж. точка 4.6).

Приложението на изавуконазониев сулфат на плъхове в доза от 90 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора) по време на бременност и през целия период на отбиване показва повишена перинатална смъртност на малките плъхчета. Експозицията *in utero* на активната част изавуконазол не оказва ефект върху фертилитета или нормалното развитие на преживелите плъхчета.

Интравенозното приложение на ^{14}C-белязан изавуконазониев сулфат на плъхове с лактация води до откриване на белязан материал в млякото.

Изавуконазол не повлиява фертилитета на мъжки и женски плъхове, третирани с перорални дози до 90 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора).

Изавуконазол не притежава забележим мутагенен или генотоксичен потенциал. Изавуконазол е показал отрицателен резултат в бактериален тест за обратни мутации, има слабо кластогенно действие при цитотоксични концентрации в теста за хромозомни аберации при миши лимфом L5178Y tk+/- и не показва биологично или статистически значимо повишение на честотата на микроядра в микроядрен тест на плъхове *in vivo*.

Изавуконазол показва канцерогенен потенциал в 2-годишни проучвания за канцерогенност при гризачи. Туморите на черния дроб и щитовидната жлеза вероятно се предизвикват по специфичен за гризачите механизъм, който не се отнася за хора. Кожни фиброми и фибросаркоми се наблюдават при мъжки плъхове. Механизмът на възникване на този ефект е неизвестен. Ендометриални аденоми и карциноми на матката се наблюдават при женски плъхове, което вероятно се дължи на хормонално нарушение. Няма граница на безопасност за тези ефекти. Значимостта на кожните и маточните тумори при хора не може да бъде изключена.

Изавуконазол инхибира hERG калиевите канали и калциевите канали L-тип съответно при IC_{50} от 5,82 µM и 6,57 µM (съответно 34 и 38 пъти над човешката C_{max} на несвързаната с протеините фракция при максималната препоръчителна доза при човека [MRHD]). 39-седмичните токсикологични проучвания *in vivo* при маймуни не показват удължение на QTcF при дози до 40 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора).

Проучвания при ювенилни животни

Изавуконазониев сулфат, когато се прилага при ювенилни плъхове, показва токсикологичен профил, който е подобен на наблюдавания при възрастни пациенти. При ювенилни плъхове, свързана с лечението токсичност, считана за специфична за плъхове, е наблюдавана в черния дроб и щитовидната жлеза. Тези промени не се считат за клинично значими. Въз основа на нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции при ювенилни плъхове, границите на безопасността за изавуконазониев сулфат са приблизително 0,2 до 0,5 пъти системната експозиция при клиничната поддържаща доза при педиатрични пациенти, което е подобно на наблюдаваните при възрастни плъхове.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда показва, че изавуконазол може да представлява риск за водната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Сярна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

Химическата и физическата стабилност по време на употреба след реконституиране и разреждане са доказани за 24 часа на 2°C до 8°C или 6 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарственото продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един флакон 10 ml от стъкло тип I с гумена запушалка и алуминиева обкатка с пластмасова капачка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Реконституиране

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира чрез добавяне на 5 ml вода за инжекции към флакона. Реконституираният концентрат съдържа 40 mg изавуконазониев сулфат на ml. Флаконът трябва да се разклати до пълното разтваряне на праха. Реконституираният разтвор трябва да се прегледа визуално за твърди частици и промяна на цвета. Реконституираният концентрат трябва да бъде бистър и да не съдържа твърди частици. Той трябва да се разреди допълнително преди приложение.

Разреждане

Възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло от 37 kg:

След реконституиране цялото съдържимо на реконституирания концентрат трябва да се изтегли от флакона и да се добави към инфузионен сак, съдържащ или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или 250 ml декстроза 50 mg/ml (5%) разтвор. Инфузионният разтвор съдържа приблизително 0,8 mg изавуконазол на ml.

Педиатрични пациенти с телесно тегло под 37 kg:

Крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде в рамките на 0,4 до 0,8 mg изавуконазол на ml. Трябва да се избягват по-високи концентрации, тъй като могат да предизвикат локално дразнене на мястото на инфузията.
За получаване на крайната концентрация трябва да се изтегли подходящият обем от реконституирания концентрат от флакона въз основа на препоръките за дозиране при педиатрични пациенти (вж. точка 4.2) и да се добави в инфузионен сак, съдържащ подходящото количество разредител.
Подходящият обем на инфузионния сак се изчислява, както е посочено по-долу:

[Необходима доза (mg)/Крайна концентрация (mg/ml)] – Обем на концентрата (ml)

Концентратът може да се разреди или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или с декстроза 50 mg/ml (5%) разтвор.

Приложение

След като реконституираният концентрат се разреди допълнително, разреденият разтвор може да съдържа бели до полупрозрачни частици изавуконазол, които не се утаяват (но ще се отстранят чрез филтриране в системата). Разреденият разтвор трябва да се размеси внимателно или сакът да се разклати, за да се сведе до минимум образуването на частици. Трябва да се избягваизлишно вибриране или енергично разклащане на разтвора. Инфузионният разтвор трябва да се прилага през инфузионна система с вграден филтър (размер на порите 0,2 µm до 1,2 µm), направен от полиетер сулфон (PES). Може да се използват инфузионни помпи, като те трябва да бъдат поставени преди инфузионната система. Независимо от големината на използвания контейнер с инфузионния разтвор, трябва да се приложи цялото съдържание на контейнера, за да се гарантира прилагането на цялата доза.

Изавуконазол не трябва да се влива през една и съща система или канюла едновременно с други продукти за интравенозно приложение.

Условията на съхранение след реконституиране и разреждане са дадени в точка 6.3.

По възможност интравенозното приложение на изавуконазол трябва да се завърши до 6 часа след реконституирането и разреждането на стайна температура. Ако това не е възможно, инфузионният разтвор трябва да се сложи в хладилник веднага след разреждането и инфузията трябва да завърши до 24 часа. Допълнителна информация относно условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт е дадена в точка 6.3.

Системата за интравенозно приложение трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) разтвор.

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократно приложение. Частично използваните флакони да се изхвърлят.

Този лекарствен продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1036/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 2015 г.
Дата на последно подновяване: 13 август 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu/.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 40 mg твърди капсули
CRESEMBA 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка CRESEMBA 40 mg твърда капсула съдържа 40 mg изавуконазол (isavuconazole) (като 74,5 mg изавуконазониев сулфат).

Всяка CRESEMBA 100 mg твърда капсула съдържа 100 mg изавуконазол (isavuconazole) (като 186,3 mg изавуконазониев сулфат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

CRESEMBA 40 mg твърда капсула: оцветени в шведско оранжево (червеникаво-кафяво) капсули, маркирани с ”CR40” с черно мастило на капачето на капсулата. Дължина на капсулите: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg твърда капсула: оцветено в шведско оранжево (червеникаво-кафяво) тяло на капсулата, маркирано със ”100” с черно мастило, и бяло капаче, маркирано с "C" с черно мастило. Дължина на капсулите: 24,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

CRESEMBA твърди капсули са показани при възрастни и при педиатрични пациенти на възраст от 6 години за лечение на

- инвазивна аспергилоза
- мукормикоза при пациенти, при които амфотерицин B е неподходящ (вж. точки 4.4 и 5.1)

Трябва да се имат предвид официалните указания за съответната употреба на антимикотични средства.

CRESEMBA 40 mg твърди капсули са предназначени за употреба при педиатрични пациенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

<u>Дозировка</u>

Може да се започне ранна насочена (превантивна или с диагностично-ориентирана) терапия до потвърждаване на заболяването чрез специфични диагностични тестове. След като тези резултати станат налични, антимикотичната терапия трябва да се коригира съобразно тях.

<u>Лечение</u>
Подробна информация за препоръките относно дозировката е предоставена в таблицата по-долу:

Таблица 1 Препоръчителна дозировка на CRESEMBA при възрастни пациенти

Натоварваща доза (три пъти дневно)[1]		**Поддържаща доза (веднъж дневно)[2]**
на всеки 8 часа през Дни 1 и 2	**обща дневна доза през Дни 1 и 2**	
Две капсули по 100 mg всяка	Шест капсули по 100 mg всяка	Две капсули по 100 mg всяка
[1] Шест приложения общо. [2] Започва се 12 до 24 часа след последната натоварваща доза.		

Таблица 2 Препоръчителна дозировка на CRESEMBA при педиатрични пациенти от 6 години до по-малко от 18 години

Телесно тегло (kg)	**Натоварваща доза (три пъти дневно)[1]**		**Поддържаща доза (веднъж дневно)[2]**
	на всеки 8 часа през Дни 1 и 2	**обща дневна доза през Дни 1 и 2**	
16 kg до < 18 kg	Две капсули по 40 mg всяка	Шест капсули по 40 mg всяка	Две капсули по 40 mg всяка
18 kg до < 25 kg	Три капсули по 40 mg всяка	Девет капсули по 40 mg всяка	Три капсули по 40 mg всяка
25 kg до < 32 kg	Четири капсули по 40 mg всяка	Дванадесет капсули по 40 mg всяка	Четири капсули по 40 mg всяка
32 kg до < 37 kg	Една капсула по 100 mg **и** две капсули по 40 mg всяка	Три капсули по 100 mg всяка **и** шест капсули по 40 mg всяка	Една капсула по 100 mg **и** две капсули 40 mg всяка
≥ 37 kg	Пет капсули по 40 mg всяка **или** две капсули по 100 mg всяка	Петнадесет капсули по 40 mg всяка **или** шест капсули по 100 mg всяка	Пет капсули по 40 mg всяка **или** две капсули по 100 mg всяка
[1] Шест приложения общо. [2] Започва се 12 до 24 часа след последната натоварваща доза.			

Максималното количество на която и да е отделна натоварваща или дневна поддържаща доза за прилагане при пациент е 200 mg изавуконазол.

Всички капсули за една доза трябва да се приемат едновременно.
Продължителността на терапията трябва да се определи според клиничния отговор (вж. точка 5.1).

При продължително лечение повече от 6 месеца внимателно трябва да се прецени съотношението полза/риск (вж. точки 5.1 и 5.3).

Старческа възраст
Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст. Клиничният опит при пациенти в старческа възраст обаче е ограничен.

Бъбречно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти с бъбречно увреждане, включително пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точка 5.2).

Не може да бъде направена препоръка за дозата при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, тъй като липсват съответни данни.

Чернодробно увреждане
Не е необходима корекция на дозата при възрастни пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh класове A и B) (вж. точки 4.4 и 5.2).

Изавуконазол не е изследван при възрастни пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Не може да бъде направена препоръка за дозата при педиатрични пациенти с чернодробно увреждане, тъй като липсват съответни данни.

Педиатрична популация
Педиатрични пациенти на възраст от една година до по-малко от 6 години или с телесно тегло под 16 kg, или които не могат да поглъщат CRESEMBA твърди капсули, може да получават CRESEMBA като интравенозна инфузия.

Употребата на CRESEMBA 100 mg капсули не е проучена при педиатрични пациенти (вж. точка 4.4). Безопасността и ефикасността на CRESEMBA при педиатрични пациенти на възраст под 1 година не са установени.

Преминаване към интравенозна инфузия
CRESEMBA се предлага също като прах за концентрат за инфузионен разтвор, съдържащ 200 mg изавуконазол.

Въз основа на високата перорална бионаличност (98%, вж. точка 5.2) преминаването от интравенозно към перорално приложение е подходящо според клиничните показания.

Начин на приложение

CRESEMBA капсули може да се приемат със или без храна.
CRESEMBA капсули трябва да се поглъщат цели. Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с кетоконазол (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с висока доза ритонавир (>200 mg през 12 часа) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със силни индуктори на CYP3A4/5 като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитурати с продължително действие (напр. фенобарбитал), фенитоин и жълт кантарион или с умерени индуктори на CYP3A4/5 като ефавиренц, нафцилин и етравирин (вж. точка 4.5).

Пациенти с фамилен синдром на скъсен QT интервал (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Свръхчувствителността към изавуконазол може да доведе до нежелани реакции, които включват: анафилактична реакция, хипотония, респираторна недостатъчност, диспнея, лекарствен обрив, сърбеж и обрив (вж. точка 4.8). В случай на анафилактична реакция приемът

на изавуконазол трябва да се прекрати незабавно и следва да се започне подходящо медицинско лечение.

Необходимо е повишено внимание при предписване на изавуконазол на пациенти със свръхчувствителност към други азолови антимикотични средства.

Тежки кожни нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции като синдром на Stevens-Johnson се съобщават по време на лечение с азолови антимикотични средства. Ако някой пациент развие тежка кожна нежелана реакция, CRESEMBA трябва да се преустанови.

Сърдечно-съдови

Скъсяване на QT
Изавуконазол е противопоказан при пациенти с фамилен синдром на скъсен QT интервал (вж. точка 4.3).
В едно проучване на QT при здрави лица изавуконазол скъсява QTc интервала във връзка с концентрацията. При схемата на прилагане с 200 mg, разликата в средните стойности на най-малките квадрати (LSM) от плацебо е 13,1 ms 2 часа след дозата [90% CI: 17,1, 9,1 ms]. Повишаване на дозата до 600 mg води до разлика в LSM от плацебо от 24,6 ms 2 часа след дозата [90% CI: 28,7, 20,4 ms].

Необходимо е внимание, когато изавуконазол се предписва на пациенти, приемащи други лекарствени продукти като руфинамид, за които е известно, че намаляват QT интервала.

Повишени чернодробни трансаминази или хепатит

Съобщава се за повишени чернодробни трансаминази в клиничните проучвания (вж. точка 4.8). Повишенията на чернодробните трансаминази рядко налагат преустановяване на изавуконазол. Трябва да се има предвид проследяване на чернодробните ензими според клиничните показания. Съобщава се за хепатит при употребата на азолови антимикотични средства, включително изавуконазол.

Тежко чернодробно увреждане

Изавуконазол не е изследван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете. Тези пациенти трябва да се проследяват внимателно за потенциална лекарствена токсичност (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2).

Педиатрични пациенти

Изавуконазол не е проучен при педиатрични пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрични пациенти на възраст от 6 години до по-малко от 18 години и с телесно тегло най-малко 32 kg могат да получават CRESEMBA 100 mg капсули. Употребата на CRESEMBA 100 mg капсули обаче не е изследвана при педиатрични пациенти.

Едновременна употреба с други лекарствени продукти

Инхибитори на CYP3A4/5
Кетоконазол е противопоказан (вж. точка 4.3). При силния инхибитор на CYP3A4 лопинавир/ритонавир е наблюдавано двукратно повишение на експозицията на изавуконазол. При другите силни инхибитори на CYP3A4/5 може да се очаква по-слабо изразен ефект. Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол, когато се прилага едновременно със силни

инхибитори на CYP3A4/5, обаче се препоръчва внимание, тъй като може да се увеличат нежеланите реакции (вж. точка 4.5).

Индуктори на CYP3A4/5
Едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 като апрепитант, преднизон и пиоглитазон може да доведе до леко до умерено понижение на плазмените нива на изавуконазол; едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP3A4/5, включително имуносупресори
Изавуконазол може да се счита за умерен инхибитор на CYP3A4/5 и системната експозиция на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4, може да се повиши, когато те се прилагат едновременно с изавуконазол. Едновременната употреба на изавуконазол със субстрати на CYP3A4 като имуносупресорите такролимус, сиролимус или циклоспорин може да повиши системната експозиция на тези лекарствени продукти. Може да е необходимо подходящо терапевтично лекарствено мониториране и коригиране на дозата по време на едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP2B6
Изавуконазол е индуктор на CYP2B6. Системната експозиция на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6, може да бъде намалена, когато се прилагат едновременно с изавуконазол. Поради това, препоръчва се внимание, когато субстрати на CYP2B6, особено лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс като циклофосфамид, се прилагат едновременно с изавуконазол. Употребата на субстрата на CYP2B6 ефавиренц с изавуконазол е противопоказана, защото ефавиренц е умерен индуктор на CYP3A4/5 (вж. точка 4.3).

Субстрати на P-gp
Изавуконазол може да повиши експозицията на лекарствени продукти, които са субстрати на P-gp. Може да е необходимо коригиране на дозата на лекарствените продукти, които са субстрати на P-gp, особено лекарствените продукти с тесен терапевтичен индекс като дигоксин, колхицин и дабигатран етексилат, когато се прилагат едновременно с изавуконазол (вж. точка 4.5).

Ограничения на клиничните данни

Клиничните данни за изавуконазол при лечение на мукормикоза са ограничени до едно проспективно неконтролирано клинично проучване при 37 възрастни пациенти с доказана или вероятна мукормикоза, които са получавали изавуконазол като първично лечение или защото другите антимикотични лечения (предимно амфотерицин B) са неподходящи.
Данните за клиничната ефикасност при отделните видове *Mucorales* са много ограничени, често до един или двама пациенти (вж. точка 5.1). Данни за чувствителността има само при малка подгрупа от случаите. Тези данни показват, че концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране *in vitro,* варират много между родовете/видовете вътре в разреда *Mucorales* и обикновено са по-високи от концентрациите, необходими за инхибиране на *Aspergillus* species. Трябва да се отбележи, че не е провеждано проучване за установяване на дозата при мукормикоза и на пациентите е прилагана същата доза изавуконазол, която е използвана за лечение на инвазивна аспергилоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал на лекарствените продукти за повлияване на фармакокинетиката на изавуконазол

Изавуконазол е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5 (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 и/или CYP3A5, може да повиши плазмените концентрации на изавуконазол. Едновременното приложение на лекарствени

продукти, които са индуктори на CYP3A4 и/или CYP3A5, може да понижи плазмените концентрации на изавуконазол.

Лекарствени продукти, които инхибират CYP3A4/5

Едновременното приложение на изавуконазол със силния инхибитор на CYP3A4/5 кетоконазол е противопоказано, тъй като този лекарствен продукт може значимо да повиши плазмените концентрации на изавуконазол (вж. точки 4.3 и 4.5).

При силния инхибитор на CYP3A4 лопинавир/ритонавир е наблюдавано двукратно повишение на експозицията на изавуконазол. При другите силни инхибитори на CYP3A4 като кларитромицин, индинавир и саквинавир може да се очаква по-слабо изразен ефект според тяхната относителна сила. Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол, когато се прилага едновременно със силни инхибитори на CYP3A4/5, обаче се препоръчва внимание, тъй като може да се увеличат нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

Не е необходимо коригиране на дозата при умерени до слаби инхибитори на CYP3A4/5.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP3A4/5

Едновременното приложение на изавуконазол с мощни индуктори на CYP3A4/5 като рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитурати с продължително действие (напр. фенобарбитал), фенитоин и жълт кантарион или с умерени индуктори на CYP3A4/5 като ефавиренц, нафцилин и етравирин е противопоказано, тъй като тези лекарствени продукти може значимо да понижат плазмените концентрации на изавуконазол (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 като апрепитант, преднизон и пиоглитазон може да доведе до леко до умерено понижение на плазмените нива на изавуконазол, а едновременното приложение със слаби индуктори на CYP3A4/5 трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска (вж. точка 4.4).

Едновременното приложение с висока доза ритонавир (>200 mg два пъти дневно) е противопоказано, тъй като ритонавир във високи дози може да индуцира CYP3A4/5 и да понижи плазмените концентрации на изавуконазол (вж.точка 4.3).

Потенциал на изавуконазол за повлияване на експозицията на други лекарства

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP3A4/5

Изавуконазол е умерен инхибитор на CYP3A4/5. Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на CYP3A4/5, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2B6

Изавуконазол е слаб индуктор на CYP2B6. Едновременното приложение на изавуконазол може да доведе до понижени плазмени концентрации на субстрати на CYP2B6.

Лекарствени продукти, пренасяни от P-gp в червата

Изавуконазол е слаб инхибитор на P-гликопротеина (P-gp). Едновременното приложение с изавуконазол може да доведе до повишени плазмени концентрации на субстратите на P-gp.

Лекарствени продукти, пренасяни от BCRP

Изавуконазол е инхибитор *in vitro* на BCRP и поради това плазмените концентрации на субстрати на BCRP може да се повишат. Препоръчва се внимание, когато изавуконазол се прилага едновременно със субстрати на BCRP.

Лекарствени продукти, екскретирани през бъбреците чрез транспортни протеини

Изавуконазол е слаб инхибитор на органичния катионен транспортер 2 (OCT2). Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на OCT2, може да доведе до повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Субстрати на уридин дифосфат-глюкуронозилтрансферазите (UGT)

Изавуконазол е слаб инхибитор на UGT. Едновременното приложение на изавуконазол с лекарствени продукти, които са субстрати на UGT, може да доведе до леко повишени плазмени концентрации на тези лекарствени продукти.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между изавуконазол и едновременно прилагани лекарствени продукти са изброени в Таблица 3 (повишението е показано с "↑", понижението с "↓"), подредени по терапевтичен клас. Освен ако не е указано друго, проучванията, отбелязани в Таблица 3, са проведени с препоръчителната доза на изавуконазол.

Таблица 3 Взаимодействия

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Антиконвулсанти		
Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (силни индуктори на CYP3A4/5)	Концентрациите на изавуконазол може да се понижат (индукция на CYP3A от карбамазепин, фенитоин и барбитурати с продължително действие като фенобарбитал).	Едновременното приложение на изавуконазол и карбамазепин, фенитоин и барбитурати с продължително действие като фенобарбитал е противопоказано.
Антибактериални средства		
Рифампицин (силен индуктор на CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 75% (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и рифампицин е противопоказано.
Рифабутин (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и рифабутин е противопоказано.
Нафцилин (умерен индуктор на CY3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и нафцилин е противопоказано.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Кларитромицин (силен инхибитор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите реакции може да се увеличат.
Антимикотични средства		
Кетоконазол (силен инхибитор на CYP3A4/5)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (Инхибиране на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и кетоконазол е противопоказано.
Билкови лекарства		
Жълт кантарион (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4).	Едновременното приложение на изавуконазол и жълт кантарион е противопоказано.
Имуносупресори		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (субстрати на CYP3A4/5)	Циклоспорин: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Сиролимус: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Такролимус: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (Инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Циклоспорин, сиролимус, такролимус: проследяване на плазмените нива и подходящо коригиране на дозата, ако е необходимо.
Микофенолат мофетил (MMF) (субстрат на UGT)	Микофенолова киселина (MPA, активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (Инхибиране на UGT)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. MMF: препоръчва се проследяване за токсичности, свързани с MPA.
Преднизон (субстрат на CYP3A4)	Преднизолон (активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Опиоди		
Опиати с краткотрайно действие (алфентанил, фентанил) (субстрат на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на опиатите с краткотрайно действие може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Опиати с краткотрайно действие (алфентанил, фентанил): внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.
Метадон (субстрат на CYP3A4/5, 2B6 и 2C9)	S-метадон (неактивен опиатен изомер) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% намаление на терминалния полуживот R-метадон (активен опиатен изомер). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (Индукция на CYP2B6)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метадон: не е необходимо коригиране на дозата.
Противоракови лекарства		
Винка алкалоиди (винкристин, винбластин) (субстрати на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на винка алкалоидите може да се повишат. (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Винка алкалоиди: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.
Циклофосфамид (субстрат на CYP2B6, CYP3A4)	Не са проучени. Активните метаболити на циклофосфамид може да се повишат или понижат. (Индукция на CYP2B6, инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Циклофосфамид: внимателно проследяване за поява на липса на ефикасност или повишена токсичност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Метотрексат (субстрат на BCRP, OAT1, OAT3)	Метотрексат: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-хидроксиметаболит: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Механизмът е неизвестен)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метотрексат: не е необходимо коригиране на дозата.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Други противоракови средства (даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан) (субстрати на BCRP)	Не са проучени. Концентрациите на даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан може да се повишат. (Инхибиране на BCRP)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон или топотекан: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и понижаване на дозата, ако е необходимо.
Антиеметици		
Апрепитант (слаб индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.
Антидиабетни средства		
Метформин (субстрат на OCT1, OCT2 и MATE1)	Метформин: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23% (Инхибиране на OCT2)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Метформин: може да е необходимо понижаване на дозата.
Репаглинид (субстрат на CYP2C8 и OATP1B1)	Репаглинид: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Репаглинид: не е необходимо коригиране на дозата.
Пиоглитазон (слаб индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение трябва да се избягва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля риска.
Антикоагуланти		
Дабигатран етексилат (субстрат на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на дабигатран етексилат може да се повишат. (Инхибиране на P-gp).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Дабигатран етексилат има тесен терапевтичен индекс и трябва да се проследява, като дозата се намали, ако е необходимо.
Варфарин (субстрат на CYP2C9)	S-варфарин AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-варфарин AUC_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Варфарин: не е необходимо коригиране на дозата.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Антиретровирусни средства		
Лопинавир 400 mg / Ритонавир 100 mg (силни инхибитори и субстрати на CYP3A4/5)	Лопинавир: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a)] Ритонавир: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Механизмът е неизвестен) Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите лекарствени реакции може да се увеличат. Лопинавир/ритонавир: не е необходимо коригиране на дозата на лопинавир 400 mg/ ритонавир 100 mg през 12 часа, а внимателно проследяване за поява на липса на антивирусна ефикасност.
Ритонавир (в дози >200 mg през 12 часа) (силен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Ритонавир във високи дози може значимо да понижи концентрациите на изавуконазол. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и високи дози ритонавир (>200 mg през 12 часа) е противопоказано.
Ефавиренц (умерен индуктор на CYP3A4/5 и субстрат на CYP2B6)	Не са проучени. Концентрациите на ефавиренц може да се понижат. (Индукция на CYP2B6) Концентрациите на изавуконазол може значимо да се намалят. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и ефавиренц е противопоказано.
Етравирин (умерен индуктор на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на изавуконазол може значимо да се понижат. (Индукция на CYP3A4/5)	Едновременното приложение на изавуконазол и етравирин е противопоказано.
Индинавир (силен инхибитор и субстрат на CYP3A4/5)	Индинавир:[б)] AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Механизмът е неизвестен) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите лекарствени реакции може да се увеличат. Индинавир: внимателно проследяване за поява на липса на антивирусна ефикасност и повишаване на дозата, ако е необходимо.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	**Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Саквинавир (силен инхибитор на CYP3A4)	Не са проучени. Концентрациите на саквинавир може да се понижат (както е наблюдавано с лопинавир/ ритонавир) или да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5).	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол; препоръчва се внимание, тъй като нежеланите реакции може да се увеличат. Саквинавир: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо
Други протеазни инхибитори (напр. фозампренавир) (силни или умерени инхибитори и субстрати на CYP3A4/5)	Не са проучени. Концентрациите на протеазния инхибитор може да се понижат (както е наблюдавано при лопинавир/ритонавир) или да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4) Концентрациите на изавуконазол може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Протеазни инхибитори: внимателно проследяване за всякаква поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Други NNRTI (напр. невирапин) (индуктори и субстрати на CYP3A4/5 и 2B6)	Не са проучени. Концентрациите на NNRTI може да се понижат (индукция на CYP2B6 от изавуконазол) или да се понижат. (Инхибиране на CYP3A4/5)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. NNRTIs: внимателно проследяване за поява на лекарствена токсичност и/или липса на антивирусна ефикасност и коригиране на дозата, ако е необходимо.
Антиациди		
Езомепразол (субстрат на CYP2C19 и стомашното pH ↑)	Изавуконазол: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Езомепразол: не е необходимо коригиране на дозата.
Омепразол (субстрат на CYP2C19 и стомашното pH ↑)	Омепразол: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Омепразол: не е необходимо коригиране на дозата.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Липидопонижаващи средства		
Аторвастатин и други статини (субстрати на CYP3A4 напр. симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстрати на CYP3A4/5 и/или BCRP)	Аторвастатин: AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% Други статини не са проучени. Концентрациите на статините може да се повишат. (Инхибиране на CYP3A4/5 или BCRP)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Въз основа на резултатите с аторвастатин не е необходимо коригиране на дозата на статина. Препоръчва се проследяване на нежеланите реакции, типични за статините.
Антиаритмични средства		
Дигоксин (субстрат на P-gp)	Дигоксин: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Дигоксин: серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и да се прилага титриране на дозата на дигоксин.
Перорални контрацептиви		
Етинил естрадиол и норентриндон (субстрати на CYP3A4/5)	Етинил естрадиол AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Норентриндон AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Етинил естрадиол и норентриндон: не е необходимо коригиране на дозата.
Антитусивни средства		
Декстрометорфан (субстрат на CYP2D6)	Декстрометорфан: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Декстрорфан (активен метаболит): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Декстрометорфан: не е необходимо коригиране на дозата.
Бензодиазепини		
Мидазолам (субстрат на CYP3A4/5)	Перорален мидазолам: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (Инхибиране на CYP3A4)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Мидазолам: препоръчва се внимателно проследяване на клиничните признаци и симптоми и намаляване на дозата, ако е необходимо.
Противоподагрозно средство		
Колхицин (субстрат на P-gp)	Не са проучени. Концентрациите на колхицина може да се повишат. (Инхибиране на P-gp)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Колхицин има тесен терапевтичен индекс и трябва да се проследява, като дозата се намали, ако е необходимо.

Едновременно прилаган лекарствен продукт по терапевтична област	Ефекти върху лекарствените концентрации/ Геометрична средна промяна (%) на AUC, C_{max} (Начин на действие)	Препоръка относно едновременното приложение
Природни продукти		
Кофеин (субстрат на CYP1A2)	Кофеин: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Кофеин: не е необходимо коригиране на дозата.
Помощни средства за спиране на тютюнопушенето		
Бупропион (субстрат на CYP2B6)	Бупропион: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (Индукция на CYP2B6)	Не е необходимо коригиране на дозата на изавуконазол. Бупропион: увеличаване на дозата, ако е необходимо.

NNRTI, ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза; P-gp, P-гликопротеин.
а) % намаление на стойностите на средните най-ниски нива
б) Индинавир е изследван само след единична доза от 400 mg изавуконазол.
AUC_{inf} = профили на площта под кривата плазмена концентрация-време, екстраполирани в безкрайност; AUC_{tau} = профили на площта под кривата плазмена концентрация-време по време на 24 h интервал в равновесно състояние; C_{max} = максимална плазмена концентрация; C_{min},ss = най-ниски нива в равновесно състояние.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на CRESEMBA при бременни жени.
Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за човека не е известен.

CRESEMBA не трябва да се прилага по време на бременност, освен при пациентки с тежка или потенциално животозастрашаваща микотична инфекция, при които изавуконазол може да се използва, ако очакваните ползи надхвърлят възможните рискове за плода.

Жени с детероден потенциал

CRESEMBA не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на изавуконазол/метаболити в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените и кърмачетата.

Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с CRESEMBA.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на изавуконазол върху фертилитета при човека. Проучванията при животни не показват увреждане на фертилитета при мъжки или женски плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Изавуконазол повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да избягват да шофират или да работят с машини, ако получат симптоми на объркване, сънливост, синкоп и/или замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, при възрастни са повишени чернодробни показатели (7,9%), гадене (7,4%), повръщане (5,5%), диспнея (3,2%), коремна болка (2,7%), диария (2,7%), реакция на мястото на инжектиране (2,2%), главоболие (2,0%), хипокалиемия (1,7%) и обрив (1,7%).

Нежеланите реакции, които най-често водят до трайно преустановяване на лечението с изавуконазол при възрастни са объркване (0,7%), остра бъбречна недостатъчност (0,7%), повишен билирубин в кръвта (0,5%), конвулсия (0,5%), диспнея (0,5%), епилепсия (0,5%), респираторна недостатъчност (0,5%) и повръщане (0,5%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблица 4 показва нежеланите реакции на изавуконазол при лечение на инвазивни микотични инфекции при възрастни по системо-органен клас и честота.

Честотата на нежеланите реакции е определена както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10) и нечести (≥1/1 000 до <1/100); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяка категория по честота нежеланите реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 4 Резюме на нежеланите реакции по MedDRA, представени по системо-органен клас и честота

Системо-органен клас	**Нежелани лекарствени реакции**
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	Неутропения; Тромбоцитопения^; Панцитопения; Левкопения^; Анемия^
Нарушения на имунната система	
Нечести	Свръхчувствителност^
С неизвестна честота	Анафилактична реакция*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Хипокалиемия; Намален апетит
Нечести	Хипомагнезиемия; Хипогликемия; Хипоалбуминемия; Недохранване^
Психични нарушения	
Чести	Делир^#
Нечести	Депресия; Безсъние^
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие; Сънливост
Нечести	Конвулсия^; Синкоп; Замайване; Парестезия^; Енцефалопатия; Пресинкоп; Невропатия периферна; Дизгеузия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго

Системо-органен клас	Нежелани лекарствени реакции
Сърдечни нарушения	
Нечести	Предсърдно мъждене; Тахикардия; Брадикардия^; Сърцебиене Предсърдно трептене; Скъсен QT на електрокардиограмата; Надкамерна тахикардия; Камерни екстрасистоли; Надкамерни екстрасистоли
Съдови нарушения	
Чести	Тромбофлебит^
Нечести	Циркулаторен колапс; Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея^; Остра дихателна недостатъчност^
Нечести	Бронхоспазъм; Тахипнея; Хемоптиза; Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане; Диария; Гадене; Коремна болка^
Нечести	Диспепсия; Запек; Раздуване на корема
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни показатели^#
Нечести	Хепатомегалия; Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив^; Сърбеж
Нечести	Петехии; Алопеция; Лекарствен обрив; Дерматит^
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	Болка в гърдите^; Умора
Нечести	Периферен оток^; Неразположение; Астения

^ Показва, че подходящите предпочитани термини са групирани в едно медицинско понятие.

* НЛР, идентифицирана през постмаркетинговия период.

Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу.

Описание на избрани нежелани реакции

Делир включва реакции на объркано състояние.
Повишените чернодробни показатели включват събития на повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишен билирубин в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена гама-глутамилтрансфераза, повишени чернодробни ензими, нарушена чернодробна функция, хипербилирубинемия, отклонения в чернодробните функционални показатели и повишени трансаминази.

Лабораторни ефекти

В едно двойно-сляпо, рандомизирано клинично проучване с активна контрола при 516 пациенти с инвазивно микотично заболяване, причинено от *Aspergillus* species или други нишковидни гъбички, се съобщава за повишени чернодробни трансаминази (аланин аминотрансфераза или аспартат аминотрансфераза) >3 × горната граница на нормата (ГГН) в края на лечението в проучването при 4,4% от пациентите, получавали изавуконазол. Подчертано повишение на чернодробните трансаминази >10 × ГГН се развива при 1,2% от пациентите, лекувани с изавуконазол.

Педиатрична популация

Клиничната безопасност на изавуконазол е оценена при 77 педиатрични пациенти, получили най-малко една доза изавуконазол интравенозно или перорално. Това включва 46 педиатрични пациенти, получили изавуконазол като единична доза и също така получили други противогъбични средства за профилактика, и 31 пациенти с подозирана или потвърдена инвазивна аспергилоза или мукормикоза, получили изавуконазол като основно лечение за период до 181 дни. Като цяло, профилът на безопасност на изавуконазол при педиатричната популация е сходен с този при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, съобщавани по-често при супратерапевтични дози на изавуконазол (еквивалентни на изавуконазол 600 mg/ден) отколкото в групата на терапевтична доза (еквивалентна на доза на изавуконазол от 200 mg/ден), оценявани в едно проучване на QT, включват: главоболие, замайване, парестезии, сънливост, нарушено внимание, дизгеузия, сухота в устата, диария, орална хипоестезия, повръщане, горещи вълни, тревожност, безпокойство, сърцебиене, тахикардия, фотофобия и артралгия.

Лечение на предозирането

Изавуконазол не се отстранява чрез хемодиализа. Няма специфичен антидот за изавуконазол. В случай на предозиране трябва да се започне поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антимикотици за системно приложение, триазолови и тетразолови производни, АТС код: J02AC05.

Механизъм на действие

Изавуконазол е активната част, образувана след перорално или интравенозно приложение на изавуконазониев сулфат (вж. точка 5.2).

Изавуконазол показва фунгициден ефект чрез блокиране на синтезата на ергостерол, основен компонент на клетъчната мембрана на гъбичката, като инхибира цитохром P-450-зависимия ензим ланостерол 14-алфа-деметилаза, отговорен за превръщането на ланостерола в ергостерол. Това води до натрупване на метилирани прекурсори на стерола и изчерпване на ергостерола в клетъчната мембрана, като по този начин се отслабва структурата и функцията на клетъчната мембрана на гъбичката.

Микробиология

При животински модели на дисеминирана и белодробна аспергилоза фармакодинамичният (ФД) индекс от значение за ефикасността е експозицията, разделена на минималната инхибиторна концентрация (MIC) (AUC/MIC).
Не е установена категорична корелация между MIC *in vitro* и клиничния отговор при различните видове (*Aspergillus* и *Mucorales*).

Концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране на *Aspergillus* species и родове/видове от разреда *Mucorales in vitro,* варират много. Обикновено, концентрациите на изавуконазол, необходими за инхибиране на *Mucorales,* са по-високи от тези, необходими за инхибиране на повечето *Aspergillus* species.

Клинична ефикасност е доказана при следните *Aspergillus* species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus (вж. още по-долу).*

Механизъм(ми) на резистентност

Намалената чувствителност към триазоловите антимикотични средства се свързва с мутации в гени *cyp51A* и *cyp51B* на гъбичките, които кодират таргетния протеин ланостерол 14-алфа-деметилаза, участващ в биосинтезата на ергостерола. Има съобщения за щамове гъбички с намалена чувствителност към изавуконазол *in vitro* и кръстосана резистентност с вориконазол и други триазолови антимикотични средства не може да се изключи.

Таблица 5 Гранични стойности на EUCAST

Aspergillus *species*	**Гранична стойност на минимална инхибиторна концентрация (MIC) (mg/l)**	
	≤S (чувствителни)	**>R (резистентни)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Понастоящем има недостатъчно данни, за да се определят клиничните гранични стойности за другите *Aspergillus* species.

Клинична ефикасност и безопасност

Лечение на инвазивна аспергилоза
Безопасността и ефикасността на изавуконазол при лечение на възрастни пациенти с инвазивна аспергилоза са оценявани в едно двойно-сляпо клинично изпитване с активна контрола при 516 пациенти с инвазивно микотично заболяване, причинено от *Aspergillus* species или други нишковидни гъбички. В популацията intent-to-treat (ITT) 258 пациенти са получили изавуконазол и 258 болни са получили вориконазол. Изавуконазол е прилаган интравенозно (доза, еквивалентна на 200 mg изавуконазол) през 8 часа през първите 48 часа, последвано от веднъж дневно интравенозно или перорално лечение (еквивалентно на 200 mg изавуконазол). Максималната продължителност на лечение, определена в протокола, е 84 дни. Медианната продължителност на лечението е 45 дни.

Общият отговор в края на лечението (EOT) в популацията myITT (пациенти с доказана и вероятна инвазивна аспергилоза въз основа на цитология, хистология, културелен тест или тестване за галактоманани) е оценен от независима заслепена Комисия за преглед на данните. Популацията myITT се състои от 123 пациенти, получавали изавуконазол, и 108 болни, получавали вориконазол. Общият отговор в тази популация е n = 43 (35%) за изавуконазол и

n = 42 (38,9%) за вориконазол. Коригираната разлика в лечението (вориконазол-изавуконазол) е 4,0% (95% доверителен интервал: −7,9; 15,9).

Смъртността по всякаква причина на Ден 42 при тази популация е 18,7% за изавуконазол и 22,2% за вориконазол. Коригираната разлика в лечението (вориконазол-изавуконазол) е−2,7% (95% доверителен интервал: −12,9; 7,5).

Лечение на мукормикоза
В едно открито неконтролирано проучване 37 възрастни пациенти с доказана или вероятна мукормикоза са получавали изавуконазол при същата схема на прилагане, използвана за лечение на инвазивна аспергилоза. Медианната продължителност на лечението е 84 дни за общата популация пациенти с мукормикоза и 102 дни при 21 болни, които не са лекувани преди това за мукормикоза. При пациентите с доказана или вероятна мукормикоза според определението на независимата Комисия за преглед на данните (КПД) смъртността по всякаква причина на Ден 84 е 43,2% (16/37) в общата популация пациенти, 42,9% (9/21) при болните с мукормикоза, получаващи изавуконазол като първично лечение, и 43,8% (7/16) при пациентите с мукормикоза, получаващи изавуконазол, които са рефрактерни или са показали непоносимост към предишна антимикотична терапия (предимно лечение, основаващо се на амфотерицин B). Общият успех в ЕОТ, оценен от КПД, е 11/35 (31,4%), като 5 пациенти се считат за напълно излекувани, а 6 болни за частично излекувани. Траен отговор е наблюдаван при още 10/35 пациенти (28,6%). При 9 пациенти с мукормикоза, дължаща се на *Rhizopus* spp., 4 болни са показали благоприятен отговор към изавуконазол. При 5 пациенти с мукормикоза, дължаща се на *Rhizomucor* spp., не е наблюдаван благоприятен отговор. Клиничният опит при други видове е много ограничен (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor* elegans n=1).

Педиатрична популация

Клиничната безопасност на изавуконазол е оценена при 77 педиатрични пациенти, получили най-малко една доза изавуконазол интравенозно или перорално, включително 31 педиатрични пациенти, получили изавуконазол в клинично проучване за лечение на инвазивна аспергилоза или мукормикоза. Изавуконазол е безопасен и се понася добре при лечение на инвазивна аспергилоза и мукормикоза за предвидената продължителност на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

Изавуконазониев сулфат е водно разтворимо предлекарство, което може да се прилага като интравенозна инфузия или перорално като твърди капсули. След приложението изавуконазониев сулфат бързо се хидролизира от плазмените естерази до активната част изавуконазол; плазмените концентрации на прекурсора са много ниски и се откриват само за кратко време след интравенозно приложение.

Абсорбция

След перорално приложение на CRESEMBA при здрави възрастни лица активната част изавуконазол се абсорбира и достига максимални плазмени концентрации (C_{max}) приблизително 2–3 часа след еднократно и многократно приложение (вж.Таблица 6).

Таблица 6 Фармакокинетични показатели на изавуконазол в стационарно състояние след перорално приложение на CRESEMBA при здрави възрастни

Показател Статистически	**Изавуконазол 200 mg** **(n = 37)**	**Изавуконазол 600 mg** **(n = 32)**
Cmax (mg/l)		
Средна SD CV %	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
tmax (h)		
Медиана Граници	3,0 2,0 – 4,0	4,0 2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Средна SD CV %	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Както е показано на Таблица 7 по-долу, абсолютната бионаличност на изавуконазол след перорално приложение на единична доза CRESEMBA е 98%. Въз основа на тези резултати интравенозното и пероралното приложение може да се считат за взаимозаменяеми.

Таблица 7 Фармакокинетично сравнение на перорална и интравенозна доза (средни) при възрастни

	Изавуконазол 400 mg перорално	**Изавуконазол 400 mg интравенозно**
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Полуживот (h)	110	115

Ефект на храната върху абсорбцията
Пероралното приложение на CRESEMBA, еквивалентен на 400 mg изавуконазол, с храна с високо съдържание на мазнини понижава C_{max} на изавуконазол с 9% и повишава AUC с 9%. CRESEMBA може да се приема със или без храна.

Разпределение

Изавуконазол се разпределя екстензивно със среден обем на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) от приблизително 450 l. Изавуконазол се свързва във висока степен (>99%) с протеините в човешката плазма, предимно с албумина.

Биотрансформация

Проучванията *in vitro / in vivo* показват, че CYP3A4, CYP3A5 и впоследствие уридин дифосфат глюкуронозилтрансферазите (UGT) участват в метаболизма на изавуконазол.

След единични дози на [циано-^{14}C] изавуконазониев и [пиридинилметил-^{14}C] изавуконазониев сулфат при хора, освен активната част (изавуконазол) и неактивния продукт от разцепването, са идентифицирани редица второстепенни метаболити. Освен активната част изавуконазол, при никой отделен метаболит не се наблюдава AUC>10% от целия радио-белязан материал.

Елиминиране

След перорално приложение на белязан изавуконазониев сулфат на здрави лица средно 46,1% от радиоактивната доза се открива във фекалиите, а 45,5% се открива в урината.

Бъбречната екскреция на интактен изавуконазол е под 1% от приложената доза.

Неактивният продукт от разцепването се елиминира основно чрез метаболизъм и последваща бъбречна екскреция на метаболитите.

Линейност/нелинейност

Проучванията при здрави лица показват, че фармакокинетиката на изавуконазол е пропорционална до 600 mg на ден.

Фармакокинетика при специални популации

Педиатрични пациенти
Педиатричните схеми на прилагане са потвърдени с използване на популационен фармакокинетичен (popPK) модел, разработен като са използвани данни от три клинични проучвания (N = 97); това включва две клинични проучвания (N = 73), проведени при педиатрични пациенти на възраст от 1 до < 18 години, от които 31 получават изавуконазол за лечение на инвазивна аспергилоза или мукормикоза.

Прогнозираните експозиции на изавуконазол в стационарно състояние при педиатрични пациенти, базирани на различни възрастови групи, тегло, път на въвеждане и доза, са представени в Таблица 8.

Таблица 8 Стойности на AUC (h•mg/l) на изавуконазол в стационарно състояние по възрастова група, тегло, път на въвеждане и доза

Възрастова група (години)	Път на въвеждане	Тегло (kg)	Доза	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Интравенозно	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Перорално	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Перорално	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Перорално	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Перорално	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Интравенозно и перорално	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Интравенозно и перорално	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Прогнозираните експозиции при педиатрични пациенти, независимо от пътя на въвеждане и възрастовата група, са сравними с експозициите в стационарно състояние (AUCss) от едно клинично проучване, проведено при възрастни пациенти с инфекции, причинени от видове *Aspergillus* и други нишковидни гъбички (средна AUCss = 101,2 h•mg/l със стандартно отклонение (SD) = 55,9, вж. Таблица 8).

Прогнозираните експозиции при педиатрични схеми на прилагане са по-ниски от експозициите при възрастни, които получават многократни дневни супратерапевтични дози 600 mg изавуконазол (Таблица 6), при които се наблюдава поява на повече нежелани събития (вж. точка 4.9).

Бъбречно увреждане
Не са наблюдавани клинично значими промени в общата C_{max} и AUC на изавуконазол при възрастни лица с леко, умерено или тежко бъбречно увреждане в сравнение с лица с нормална бъбречна функция. От 403 пациенти, получавали изавуконазол в проучванията фаза 3, 79 (20%) от пациентите имат изчислена скорост на гломерулна филтрация (GFR) под 60 ml/min/1.73 m^2. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, включително

пациенти с терминална бъбречна недостатъчност. Изавуконазол не се диализира лесно (вж. точка 4.2).

Липсват данни при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане
След приложение на единична доза от 100 mg изавуконазол на 32 възрастни пациенти с лека (Child-Pugh клас A) чернодробна недостатъчност и на 32 пациенти с умерена (Child-Pugh клас B) чернодробна недостатъчност (по 16 пациенти с интравенозно приложение и 16 пациенти с перорално приложение на всеки Child-Pugh клас) най-малките квадрати на средната системна експозиция (AUC) се увеличават с 64% в групата с Child-Pugh клас A и с 84% в групата с Child-Pugh клас B в сравнение с 32 здрави лица с нормална чернодробна функция, съответстващи по възраст и тегло. Средните плазмени концентрации (C_{max}) са с 2% по-ниски в групата с Child-Pugh клас A и с 30% по-ниски в групата с Child-Pugh клас B. Популационната фармакокинетична оценка на изавуконазол при здрави лица и пациенти с лека или умерена чернодробна дисфункция показва, че популациите с леко и умерено чернодробно увреждане имат съответно с 40% и 48% по-ниски стойности на клирънса (CL) на изавуконазол от здравата популация.

Не е необходимо коригиране на дозата при възрастни пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

Изавуконазол не е изследван при възрастни пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C). Употребата при тези пациенти не се препоръчва, освен ако не се счита, че потенциалната полза надхвърля рисковете (вж. точки 4.2 и 4.4).

Липсват данни при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

При плъхове и зайци при системната експозиция на изавуконазол под терапевтичното ниво е асоциирана със свързано с дозата повишение на честотата на скелетните аномалии (рудиментарни допълнителни ребра) в потомството. При потомството на плъхове е наблюдавана също и повишена честота на сливане на аркус зигоматикус (вж. точка 4.6).

Приложението на изавуконазониев сулфат на плъхове в доза от 90 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора) по време на бременност и през целия период на отбиване показва повишена перинатална смъртност на малките плъхчета. Експозицията *in utero* на активната част изавуконазол не оказва ефект върху фертилитета или нормалното развитие на преживелите плъхчета.

Интравенозното приложение на ^{14}C-белязан изавуконазониев сулфат на плъхове с лактация води до откриване на белязан материал в млякото.

Изавуконазол не повлиява фертилитета на мъжки и женски плъхове, третирани с перорални дози до 90 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора).

Изавуконазол не притежава забележим мутагенен или генотоксичен потенциал. Изавуконазол е показал отрицателен резултат в бактериален тест за обратни мутации, има слабо кластогенно действие при цитотоксични концентрации в теста за хромозомни аберации при миши лимфом L5178Y tk+/- и не показва биологично или статистически значимо повишение на честотата на микроядра в микроядрен тест на плъхове *in vivo*.

Изавуконазол показва канцерогенен потенциал в 2-годишни проучвания за канцерогенност при гризачи. Туморите на черния дроб и щитовидната жлеза вероятно се предизвикват по

специфичен за гризачите механизъм, който не се отнася за хора. Кожни фиброми и фибросаркоми се наблюдават при мъжки плъхове. Механизмът на възникване на този ефект е неизвестен. Ендометриални аденоми и карциноми на матката се наблюдават при женски плъхове, което вероятно се дължи на хормонално нарушение. Няма граница на безопасността за тези ефекти. Значимостта на кожните и маточните тумори при хора не може да бъде изключена.

Изавуконазол инхибира hERG калиевите канали и калциевите канали L-тип съответно при IC_{50} от 5,82 µM и 6,57 µM (съответно 34 и 38 пъти над човешката C_{max} на несвързаната с протеините фракция при максималната препоръчителна доза при човека [MRHD]). 39-седмичните токсикологични проучвания *in vivo* при маймуни не показват удължение на QTcF при дози до 40 mg/kg/ден (приблизително 1,0 път системната експозиция при клиничната поддържаща доза 200 mg изавуконазол при хора).

Проучвания при ювенилни животни

Изавуконазониев сулфат, когато се прилага при ювенилни плъхове, показва токсикологичен профил, който е подобен на наблюдавания при възрастни пациенти. При ювенилни плъхове, свързана с лечението токсичност, считана за специфична за плъхове, е наблюдавана в черния дроб и щитовидната жлеза. Тези промени не се считат за клинично значими. Въз основа на нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции при ювенилни плъхове, границите на безопасността за изавуконазониев сулфат са приблизително 0,2 до 0,5 пъти системната експозиция при клиничната поддържаща доза при педиатрични пациенти, което е подобно на наблюдаваните при възрастни плъхове.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Оценката на риска за околната среда показва, че изавуконазол може да представлява риск за водната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

CRESEMBA 40 mg твърди капсули:

Капсулно съдържимо
магнезиев цитрат (безводен)
микрокристална целулоза (E460)
талк (E553b)
силициев диоксид, колоиден безводен
стеаринова киселина

Състав на капсулата
хипромелоза
червен железен оксид (E172)
титанов диоксид (E171)

Печатарско мастило
шеллак (E904)
пропилен гликол (E1520)
калиев хидроксид
черен железен оксид (E172)

CRESEMBA 100 mg твърди капсули:

Капсулно съдържимо
магнезиев цитрат (безводен)
микрокристална целулоза (E460)
талк (E553b)
силициев диоксид, колоиден безводен
стеаринова киселина

Състав на капсулата
хипромелоза
червен железен оксид (E172) (само в тялото на капсулата)
титанов диоксид (E171)
геланова гума
калиев ацетат
двунатриев едетат
натриев лаурилсулфат

Печатарско мастило
шеллак (E904)
пропилен гликол (E1520)
калиев хидроксид
черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

30 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

CRESEMBA 40 mg твърди капсули:

35 твърди капсули (в седем алуминиеви блистера), като всяко гнездо на капсулата е свързано с гнездо със сушител.

CRESEMBA 100 mg твърди капсули:

14 твърди капсули (в два алуминиеви блистера), като всяко гнездо на капсулата е свързано с гнездо със сушител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Този медицински продукт може да представлява риск за околната среда (вж. точка 5.3).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CRESEMBA 40 mg твърди капсули: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg твърди капсули: EU/1/15/1036/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

CRESEMBA 40 mg твърди капсули:

Дата на първо разрешаване: 22 август 2024 г.
Дата на последно подновяване:

CRESEMBA 100 mg твърди капсули:

Дата на първо разрешаване: 15 октомври 2015 г.
Дата на последно подновяване: 13 август 2020 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu/.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство (Северна Ирландия)

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за флакон с 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
изавуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 200 mg изавуконазол (като 372,6 mg изавуконазониев сулфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: манитол (E421) и сярна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.
Да се използва с вграден в инфузионната система филтър.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1036/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Етикет върху флакон с 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

CRESEMBA 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
изавуконазол

i.v. приложение след реконституиране и разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

200 mg

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия за 100 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 100 mg твърди капсули
изавуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg изавуконазол (като 186,3 mg изавуконазониев сулфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.
Блистерът съдържа също сушител. Не гълтайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1036/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CRESEMBA 100 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер за 100 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 100 mg твърди капсули
изавуконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Не гълтайте сушителя

ДРУГИ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка за 40 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 40 mg твърди капсули
изавуконазол

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 40 mg изавуконазол (като 74,5 mg изавуконазониев сулфат)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

35 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.
Блистерът съдържа също сушител. Не гълтайте сушителя.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ,АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/15/1036/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

CRESEMBA 40 mg твърди капсули

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер 40 mg твърди капсули

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CRESEMBA 40 mg твърди капсули
изавуконазол

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Basilea

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не гълтайте сушителя

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

CRESEMBA 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
изавуконазол (isavuconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cresemba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cresemba
3. Как да използвате Cresemba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cresemba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cresemba и за какво се използва

Какво представлява Cresemba
Cresemba е противогъбично лекарство, което съдържа активното вещество изавуконазол.

Как действа Cresemba
Изавуконазол действа като убива или спира растежа на гъбичката, която причинява инфекцията.

За какво се използва Cresemba
Cresemba се използва при пациенти на възраст от 1 година и по-големи за лечение на следните гъбични инфекции:
- инвазивна аспергилоза, причинена от гъбичка от групата на Aspergillus;
- мукормикоза, причинена от гъбичка, принадлежаща към групата на Mucorales, при пациенти, при които лечението с амфотерицин В не е подходящо.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Cresemba

Не използвайте Cresemba:
- ако сте алергични към изавуконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате проблем със сърцето, наречен „фамилен синдром на скъсен QT“,
- **ако използвате някои от следните лекарства:**
    - кетоконазол, използван при гъбични инфекции,
    - високи дози ритонавир (повече от 200 mg през 12 часа), използван при ХИВ,
    - рифампицин, рифабутин, използвани при туберкулоза,
    - карбамазепин, използван при епилепсия,
    - лекарства от групата на барбитуратите като фенобарбитал, използвани при епилепсия и при нарушения на съня,
    - фенитоин, използван при епилепсия,
    - жълт кантарион, билково лекарство, използвано при депресия,
    - ефавиренц, етравирин, използвани при ХИВ,
    - нафцилин, използван при бактериални инфекции.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Cresemba:
- ако в миналото сте имали алергична реакция към противогъбично лечение с други азоли като кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол или позаконазол,
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване. Вашият лекар трябва да Ви проследява за възможни нежелани реакции.

Внимавайте за нежелани лекарствени реакции

Спрете употребата на Cresemba и веднага кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- внезапна поява на хрипове, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, устата или езика, силен сърбеж, изпотяване, замаяност или прималяване, ускорен пулс или усещане за туптене в гърдите – това може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия).

Проблеми, докато Cresemba Ви се прилага капково във вена
Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- ниско кръвно налягане, чувство за недостиг на въздух, гадене, замайване, главоболие, изтръпване - Вашият лекар може да реши да спре инфузията.

Промени в чернодробната Ви функция
Cresemba понякога може да засегне чернодробната Ви функция. Вашият лекар може да извърши кръвни изследвания, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми
Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите тежки мехури по кожата, устата, очите или половите органи.

Деца и юноши
Не давайте Cresemba на деца на възраст под 1 година, защото няма информация за употребата в тази възрастова група.

Други лекарства и Cresemba
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Някои лекарства може да повлияят действието на Cresemba или Cresemba може да повлияе тяхното действие, ако се приемат по едно и също време.

По-специално, не приемайте това лекарство и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:
- кетоконазол, използван при гъбични инфекции,
- високи дози ритонавир (повече от 200 mg през 12 часа), използван при ХИВ,
- рифампицин, рифабутин, използвани при туберкулоза,
- карбамазепин, използван при епилепсия,
- лекарства от групата на барбитуратите като фенобарбитал, използвани при епилепсия и при нарушения на съня,
- фенитоин, използван при епилепсия,
- жълт кантарион, билково лекарство, използвано при депресия,
- ефавиренц, етравирин, използвани при HIV,
- нафцилин, използван при бактериални инфекции.

Не вземайте това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже нещо друго, и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:
- руфинамид или други лекарства, които скъсяват QT интервала на записа на сърдечната дейност (ЕКГ),

- апрепитант, използван за предотвратяване на гадене и повръщане при лечение на рак,
- преднизон, използван при ревматоиден артрит,
- пиоглитазон, използван при диабет.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства, тъй като може да се наложи коригиране на дозата или проследяване, за да се провери дали лекарствата все още имат желания ефект:
- циклоспорин, такролимус и сиролимус, използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантант,
- циклофосфамид, използван при рак,
- дигоксин, използван за лечение на сърдечна недостатъчност или неравномерен сърдечен ритъм,
- колхицин, използван при пристъпи на подагра,
- дабигатран етексилат, използван за спиране на съсирването на кръвта след операция за заместване на тазобедрена или колянна става,
- кларитромицин, използван при бактериални инфекции,
- саквинавир, фозампренавир, индинавир, невирапин, комбинация с лопинавир/ритонавир, използвани при ХИВ,
- алфентанил, фентанил, използвани при силна болка,
- винкристин, винбластин, използвани при рак,
- микофенолат мофетил (MMF), използван при пациенти с трансплантация,
- мидазолам, използван при тежко безсъние и стрес,
- бупропион, използван при депресия,
- метформин, използван при диабет,
- даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан, използвани при различни видове рак.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Cresemba, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже нещо друго. Това е така, защото не е известно дали лекарството може да засегне или да увреди Вашето неродено бебе.

Не кърмете, ако приемате Cresemba.

Шофиране и работа с машини
Cresemba може да бъде причина да се почувствате объркани, уморени или сънливи. Той може също да предизвика припадък. Поради това бъдете много внимателни при шофиране или работа с машини.

3. Как да използвате Cresemba

Cresemba ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра.

Препоръчителната доза е, както следва:

	Начална доза за първите два дни (на всеки 8 часа за първите 48 часа)[1]	Поддържаща доза след първите два дни (веднъж дневно)[2]
Възрастни	200 mg изавуконазол (един флакон)	200 mg изавуконазол (един флакон)
Педиатрични пациенти на възраст от 1 година до по-малко от 18 години		
Телесно тегло < 37 kg	5,4 mg/kg изавуконазол	5,4 mg/kg изавуконазол
Телесно тегло ≥ 37 kg	200 mg изавуконазол (един флакон)	200 mg изавуконазол (един флакон)
[1] Шест приложения общо. [2] Започва се 12 до 24 часа след последната начална доза.		

Тази доза ще Ви се прилага, докато Вашият лекар Ви каже нещо друго. Продължителността на лечението с Cresemba може да бъде над 6 месеца, ако Вашият лекар счита това за необходимо.

Флаконът ще се прилага капково във вена от Вашия лекар или медицинска сестра.

Ако сте получили повече от необходимата доза Cresemba
Ако мислите, че Ви е приложено твърде много Cresemba, говорете веднага с Вашия лекар или медицинска сестра. Може да имате повече нежелани лекарствени реакции като:
- главоболие, замайване, безпокойство или сънливост,
- изтръпване, понижено усещане за допир или чувствителност в устата,
- проблеми с осъзнаването на нещата, горещи вълни, тревожност, болки в ставите,
- промени във вкуса, сухота в устата, диария, повръщане,
- усещане на ударите на сърцето, ускорен пулс, повишена чувствителност към светлина.

Ако сте пропуснали да използвате Cresemba
Тъй като това лекарство ще Ви се прилага под внимателно лекарско наблюдение, малко вероятно е да се пропусне доза. Кажете обаче на Вашия лекар или на медицинска сестра, ако мислите, че е забравена доза.

Ако сте спрели употребата на Cresemba
Лечението с Cresemba ще продължи толкова дълго, колкото Вашият лекар каже. Това е така, защото трябва да е сигурно, че гъбичната инфекция е отминала.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете употребата на Cresemba и веднага кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- тежка алергична реакция (анафилаксия), като внезапна поява на хрипове, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, устата или езика, силен сърбеж, изпотяване, замаяност или прималяване, ускорен пулс или усещане за туптене в гърдите.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- тежки мехури по кожата, устата, очите или половите органи.

Други нежелани реакции
Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души
- ниско ниво на калий в кръвта,
- намален апетит,
- объркаост (делир),
- главоболие,
- сънливост,
- възпалени вени, което може да доведе до кръвни съсиреци,
- недостиг на въздух или внезапно и силно затруднение на дишането,
- позиви за повръщане (гадене), повръщане, диария, стомашна болка,
- промени в кръвните тестове на чернодробната функция,
- обрив, сърбеж,
- бъбречна недостатъчност (симптомите може да включват подуване на краката),
- болка в областта на гръдния кош, умора и сънливост,
- проблеми на мястото на инжектиране.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души
- намален брой на белите кръвни клетки - може да се увеличи рискът от инфекция и повишена температура,
- намален брой на кръвни клетки, наречени тромбоцити - може да се увеличи рискът от кървене или насиняване,
- намален брой на червените кръвни клетки - това може да Ви накара да чувствате слабост или недостиг на въздух или да направи кожата Ви бледа,
- силно намален брой на на кръвните клетки - това може да Ви накара да чувствате слабост, да причини насиняване или да увеличи вероятността от инфекции,
- обрив, подуване на устните, устата, езика или гърлото със затруднение в дишането (свръхчувствителност),
- ниски нива на кръвната захар,
- ниски нива на магнезий,
- ниски нива в кръвта на протеин, наречен албумин,
- неполучаване на нужните хранителни вещества от Вашата диета (недоимъчно хранене),
- депресия, затруднение при заспиване,
- гърчове, припадане или призляване, замайване,
- усещане за изтръпване, мравучкане или боцкане по кожата (парестезии),
- променено психично състояние (енцефалопатия),
- промени във вкуса (дизгеузия),
- чувство на световъртеж или замайване (вертиго),
- проблеми с пулса - може да бъде твърде забързан или неритмичен или може да имате допълнителни сърдечни удари. Това може да се види на записа на сърдечната дейност (електрокардиограма или ЕКГ),
- проблеми с кръвообращението,
- ниско кръвно налягане,
- свиркащи хрипове, много учестено дишане, изкашляне на кръв или храчки с кръв, кървене от носа,
- нарушено храносмилане,
- запек,
- усещане за подуване (раздуване на корема),
- увеличен черен дроб,
- възпаление на черния дроб,
- проблеми с кожата, червени или пурпурни петна по кожата (петехии), възпалена кожа (дерматит), косопад,
- болка в гърба,
- подуване на крайниците,
- чувство на слабост, силна умора или сънливост или общо неразположение.

Нежелани реакции с неизвестна честота:
- анафилаксия (тежка алергична реакция).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cresemba

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cresemba
- Активно вещество: изавуконазол. Всеки флакон съдържа 372,6 mg изавуконазониев сулфат, съответстващ на 200 mg изавуконазол.
- Други съставки (помощни вещества): манитол (E421) и сярна киселина.

Как изглежда Cresemba и какво съдържа опаковката
Cresemba 200 mg се произвежда в стъклен флакон за еднократна употреба като прах за концентрат за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство (Северна Ирландия)

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800
España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00
France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40
Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777
Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50
Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21
Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775
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
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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Cresemba 200 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разтвори и разреди преди инфузията.

Реконституиране

Един флакон с прах за концентрат за инфузионен разтвор трябва да се реконституира чрез добавяне на 5 ml вода за инжекции към флакона. Реконституираният концентрат съдържа 40 mg изавуконазониев сулфат на ml. Флаконът трябва да се разклати до пълното разтваряне на праха. Реконституираният разтвор трябва да се прегледа визуално за твърди частици и промяна на цвета. Реконституираният концентрат трябва да бъде бистър и да не съдържа твърди частици. Той трябва да се разреди допълнително преди приложение.

Реконституиране

Възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло от 37 kg:

След реконституиране цялото съдържимо на реконституирания концентрат трябва да се изтегли от флакона и да се добави към инфузионен сак, съдържащ или 250 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или 250 ml декстроза – 50 mg/ml (5%) разтвор . Инфузионният разтвор съдържа приблизително 0,8 mg изавуконазол на ml.

Педиатрични пациенти с телесно тегло под 37 kg:

Крайната концентрация на инфузионния разтвор трябва да бъде в рамките на 0,4 до 0,8 mg изавуконазол на ml. Трябва да се избягват по-високи концентрации, тъй като могат да предизвикат локално дразнене на мястото на инфузията.
За получаване на крайната концентрация трябва да се изтегли подходящият обем от реконституирания концентрат от флакона въз основа на препоръките за дозиране при педиатрични пациенти (вижте точка 3) и да се добави в инфузионен сак, съдържащ подходящото количество разредител. Подходящият обем на инфузионния сак се изчислява, както е посочено по-долу:

[Необходима доза (mg)/Крайна концентрация (mg/ml)] – Обем на концентрата (ml)

Концентратът може да се разреди или с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, или с декстроза 50 mg/ml (5%) разтвор.

Приложение

След като реконституираният концентрат се разреди допълнително, разреденият разтвор може да съдържа фини бели до полупрозрачни частици изавуконазол, които не се утаяват (но ще се отстранят чрез филтриране в системата). Разреденият разтвор трябва да се размеси внимателно или сакът да се разклати, за да се сведе до минимум образуването на частици. Трябва да се избягва излишно вибриране или енергично разклащане на разтвора. Инфузионният разтвор трябва да се прилага през инфузионна система с вграден филтър (размер на порите 0,2 µm до

1,2 µm), направен от полиетер сулфон (PES). Може да се използват инфузионни помпи, като те трябва да бъдат поставени преди инфузионната система. Независимо от големината на използвания контейнер с инфузионния разтвор, трябва да се приложи цялото съдържание на контейнера, за да се гарантира прилагането на цялата доза.

Изавуконазол не трябва да се влива през една и съща система или канюла едновременно с други продукти за интравенозно приложение.

Химическата и физическата стабилност по време на употреба след реконституиране и разреждане са доказани за 24 часа на 2°C до 8°C или 6 часа на стайна температура.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да се надхвърлят 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако реконституирането и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

По възможност интравенозното приложение на изавуконазол трябва да се завърши до 6 часа след реконституирането и разреждането на стайна температура. Ако това не е възможно, инфузионният разтвор трябва да се сложи в хладилник веднага след разреждането и инфузията трябва да завърши до 24 часа.

Системата за интравенозно приложение трябва да се промие с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) разтвор.

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократно приложение. Частично използваните флакони да се изхвърлят.

Листовка: информация за пациента

CRESEMBA 40 mg твърди капсули
CRESEMBA 100 mg твърди капсули
изавуконазол (isavuconazole)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cresemba и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cresemba
3. Как да приемате Cresemba
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cresemba
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cresemba и за какво се използва

Какво представлява Cresemba
Cresemba е противогъбично лекарство, което съдържа активното вещество изавуконазол.

Как действа Cresemba
Изавуконазол действа като убива или спира растежа на гъбичката, която причинява инфекцията.

За какво се използва Cresemba
Cresemba се използва при възрастни и при педиатричн пациенти на възраст от 6 години за лечение на следните гъбични инфекции:
- инвазивна аспергилоза, причинена от гъбичка от групата на Aspergillus;
- мукормикоза, причинена от гъбичка, принадлежаща към групата на Mucorales, при пациенти, при които лечението с амфотерицин В не е подходящо.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cresemba

Не приемайте Cresemba:
- ако сте алергични към изавуконазол или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако имате проблем със сърцето, наречен „фамилен синдром на скъсен QT“,
- **ако използвате някои от следните лекарства:**
    - кетоконазол, използван при гъбични инфекции,
    - високи дози ритонавир (повече от 200 mg през 12 часа), използван при ХИВ,
    - рифампицин, рифабутин, използвани при туберкулоза,
    - карбамазепин, използван при епилепсия,
    - лекарства от групата на барбитуратите като фенобарбитал, използвани при епилепсия и при нарушения на съня,
    - фенитоин, използван при епилепсия,

- жълт кантарион, билково лекарство, използвано при депресия,
- ефавиренц, етравирин, използвани при ХИВ,
- нафцилин, използван при бактериални инфекции.

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Cresemba:
- ако в миналото сте имали алергична реакция към противогъбично лечение с други азоли като кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол или позаконазол,
- ако страдате от тежко чернодробно заболяване. Вашият лекар трябва да Ви проследява за възможни нежелани реакции.

Внимавайте за нежелани лекарствени реакции

Спрете приема на Cresemba и веднага кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- внезапна поява на хрипове, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, устата или езика, силен сърбеж, изпотяване, замаяност или прималяване, ускорен пулс или усещане за туптене в гърдите – това може да са признаци на тежка алергична реакция (анафилаксия).

Промени в чернодробната Ви функция
Cresemba понякога може да засегне чернодробната Ви функция. Вашият лекар може да извърши кръвни изследвания, докато приемате това лекарство.

Кожни проблеми
Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите тежки мехури по кожата, устата, очите или половите органи.

Деца и юноши
Не давайте Cresemba капсули на деца на възраст между една година и 6 години, тъй като тази форма на лекарството все още не е изследвана в тази възрастова група. При деца над 6 години и юноши с тегло най-малко 32 kg Вашият лекар може да предпише Cresemba 100 mg капсули. Други форми на това лекарство са по-подходящи за деца или юноши, които не могат да гълтат капсули; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Други лекарства и Cresemba
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства. Някои лекарства може да повлияят действието на Cresemba или Cresemba може да повлияе тяхното действие, ако се приемат по едно и също време.

По-специално, не приемайте това лекарство и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:
- кетоконазол, използван при гъбични инфекции,
- високи дози ритонавир (повече от 200 mg през 12 часа), използван при ХИВ,
- рифампицин, рифабутин, използвани при туберкулоза,
- карбамазепин, използван при епилепсия,
- лекарства от групата на барбитуратите като фенобарбитал, използвани при епилепсия и при нарушения на съня,
- фенитоин, използван при епилепсия,
- жълт кантарион, билково лекарство, използвано при депресия,
- ефавиренц, етравирин, използвани при HIV,
- нафцилин, използван при бактериални инфекции.

Не вземайте това лекарство, освен ако Вашият лекар не Ви каже нещо друго, и кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства:
- руфинамид или други лекарства, които скъсяват QT интервала на записа на сърдечната дейност (ЕКГ),

- апрепитант, използван за предотвратяване на гадене и повръщане при лечение на рак,
- преднизон, използван при ревматоиден артрит,
- пиоглитазон, използван при диабет.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някои от следните лекарства, тъй като може да се наложи коригиране на дозата или проследяване, за да се провери дали лекарствата все още имат желания ефект:
- циклоспорин, такролимус и сиролимус, използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантант,
- циклофосфамид, използван при рак,
- дигоксин, използван за лечение на сърдечна недостатъчност или неравномерен сърдечен ритъм,
- колхицин, използван при пристъпи на подагра,
- дабигатран етексилат, използван за спиране на съсирването на кръвта след операция за заместване на тазобедрена или колянна става,
- кларитромицин, използван при бактериални инфекции,
- саквинавир, фозампренавир, индинавир, невирапин, комбинация с лопинавир/ритонавир, използвани при ХИВ,
- алфентанил, фентанил, използвани при силна болка,
- винкристин, винбластин, използвани при рак,
- микофенолат мофетил (MMF), използван при пациенти с трансплантация,
- мидазолам, използван при тежко безсъние и стрес,
- бупропион, използван при депресия,
- метформин, използван при диабет,
- даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан, използвани при различни видове рак.

Бременност и кърмене
Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Не приемайте Cresemba, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви каже нещо друго. Това е така, защото не е известно дали лекарството може да засегне или да увреди Вашето неродено бебе.

Не кърмете, ако приемате Cresemba.

Шофиране и работа с машини
Cresemba може да бъде причина да се почувствате объркани, уморени или сънливи. Той може също да предизвика припадък. Поради това бъдете много внимателни при шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Cresemba

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е, както следва:

Възрастни пациенти		
Начална доза (три пъти дневно)[1]		**Обичайна доза след първите два дни: Веднъж дневно[2]**
на всеки 8 часа през Дни 1 и 2	**обща дневна доза през Дни 1 и 2**	
Две капсули по 100 mg всяка	Шест капсули по 100 mg всяка	Две капсули по 100 mg всяка
[1] Общо шест дози. [2] Започва се 12 до 24 часа след Вашата последна начална доза.		

Педиатрични пациенти на възраст от 6 години до по-малко от 18 години			
Телесно тегло (kg)	**Начална доза (три пъти дневно)[1]**		**Обичайна доза след първите два дни: Веднъж дневно[2]**
	на всеки 8 часа през Дни 1 и 2	**обща дневна доза през Дни 1 и 2**	
16 kg до < 18 kg	Две капсули по 40 mg всяка	Шест капсули по 40 mg всяка	Две капсули по 40 mg всяка
18 kg до < 25 kg	Три капсули по 40 mg всяка	Девет капсули по 40 mg всяка	Три капсули по 40 mg всяка
25 kg до < 32 kg	Четири капсули по 40 mg всяка	Дванадесет капсули по 40 mg всяка	Четири капсули по 40 mg всяка
32 kg до < 37 kg	Една капсула по 100 mg **и** две капсули по 40 mg всяка	Три капсули по 100 mg всяка **и** шест капсули по 40 mg всяка	Една капсула по 100 mg **и** две капсули по 40 mg всяка
≥ 37 kg	Пет капсули по 40 mg всяка **или** две капсули по 100 mg всяка	Петнадесет капсули по 40 mg всяка **или** шест капсули по 100 mg всяка	Пет капсули по 40 mg всяка **или** две капсули по 100 mg всяка
[1] Шест приложения общо. [2] Започва се 12 до 24 часа след последната натоварваща доза.			

Употреба при деца и юноши
Употребата на Cresemba 100 mg капсули при деца и юноши не е изследвана. Вашият лекар може да предпише Cresemba 100 mg капсули на деца и юноши с тегло най-малко 32 kg.

Други форми на това лекарство са подходящи за деца и юноши, които не могат да гълтат капсули; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вие ще приемате тази доза, докато Вашият лекар Ви каже нещо друго. Продължителността на лечението с Cresemba може да бъде над 6 месеца, ако Вашият лекар счита това за необходимо.

Капсулите може да се приемат със или без храна. Преглъщайте капсулите цели. Капсулите не трябва да се дъвчат, разтварят или отварят.

Ако сте приели повече от необходимата доза Cresemba
Ако приемете повече от необходимата доза Cresemba, говорете с лекар или отидете веднага в болница. Вземете с Вас опаковката на лекарството, за да знае лекарят, какво сте приели.
Може да имате повече нежелани лекарствени реакции като:
- главоболие, замайване, безпокойство или сънливост,
- изтръпване, понижено усещане за допир или чувствителност в устата,
- проблеми с осъзнаването на нещата, горещи вълни, тревожност, болки в ставите,
- промени във вкуса, сухота в устата, диария, повръщане,

- усещане на ударите на сърцето, ускорен пулс, повишена чувствителност към светлина.

Ако сте пропуснали да приемете Cresemba
Вземете капсулите веднага щом се сетите. Ако обаче е почти време за следващата доза, пропуснете забравената доза.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Cresemba
Не спирайте приема на Cresemba, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Важно е да продължавате да приемате това лекарство толкова време, колкото Ви е казал Вашият лекар. Това е така, защото трябва да е сигурно, че гъбичната инфекция е отминала.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Cresemba и веднага кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- тежка алергична реакция (анафилаксия), като внезапна поява на хрипове, затруднено дишане, подуване на лицето, устните, устата или езика, силен сърбеж, изпотяване, замаяност или прималяване, ускорен пулс или усещане за туптене в гърдите.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:
- тежки мехури по кожата, устата, очите или половите органи.

Други нежелани реакции
Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани лекарствени реакции:

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души
- ниско ниво на калий в кръвта,
- намален апетит,
- объркаността (делир),
- главоболие,
- сънливост,
- възпалени вени, което може да доведе до кръвни съсиреци,
- недостиг на въздух или внезапно и силно затруднение на дишането,
- позиви за повръщане (гадене), повръщане, диария, стомашна болка,
- промени в кръвните тестове на чернодробната функция,
- обрив, сърбеж,
- бъбречна недостатъчност (симптомите може да включват подуване на краката),
- болка в областта на гръдния кош, умора и сънливост.

Нечести: могат да засегнат до 1 на 100 души
- намален брой на белите кръвни клетки - може да се увеличи рискът от инфекция и повишена температура,
- намален брой на кръвни клетки, наречени тромбоцити - може да се увеличи рискът от кървене или насиняване,
- намален брой на червените кръвни клетки - това може да Ви накара да чувствате слабост или недостиг на въздух или да направи кожата Ви бледа,

- силно намален брой на кръвните клетки - това може да Ви накара да чувствате слабост, да причини насиняване или да увеличи вероятността от инфекции,
- обрив, подуване на устните, устата, езика или гърлото със затруднение в дишането (свръхчувствителност),
- ниски нива на кръвната захар,
- ниски нива на магнезий,
- ниски нива в кръвта на протеин, наречен албумин,
- неполучаване на нужните хранителни вещества от Вашата диета (недоимъчно хранене),
- депресия, затруднение при заспиване,
- гърчове, припадане или призляване, замайване,
- усещане за изтръпване, мравучкане или боцкане по кожата (парестезии),
- променено психично състояние (енцефалопатия),
- промени във вкуса (дизгеузия),
- чувство на световъртеж или замайване (вертиго),
- проблеми с пулса - може да бъде твърде забързан или неритмичен или може да имате допълнителни сърдечни удари. Това може да се види на записа на сърдечната дейност (електрокардиограма или ЕКГ),
- проблеми с кръвообращението,
- ниско кръвно налягане,
- свиркащи хрипове, много учестено дишане, изкашляне на кръв или храчки с кръв, кървене от носа,
- нарушено храносмилане,
- запек,
- усещане за подуване (раздуване на корема),
- увеличен черен дроб,
- възпаление на черния дроб,
- проблеми с кожата, червени или пурпурни петна по кожата (петехии), възпалена кожа (дерматит), косопад,
- болка в гърба,
- подуване на крайниците,
- чувство на слабост, силна умора или сънливост или общо неразположение.

Нежелани реакции с неизвестна честота:
- анафилаксия (тежка алергична реакция).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cresemba

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не приемайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cresemba

- Активно вещество: изавуконазол. Всяка капсула съдържа или 74,5 mg изавуконазониев сулфат, съответстващи на 40 mg изавуконазол (за Cresemba 40 mg твърди капсули), или 186,3 mg изавуконазониев сулфат, съответстващи на 100 mg изавуконазол (за Cresemba 100 mg твърди капсули).
- Други съставки:
  - Капсулно съдържимо: магнезиев цитрат (безводен), микрокристална целулоза (E460), талк (E553b), безводен колоидален силициев диоксид, стеаринова киселина.
  - Обвивка на капсулата за Cresemba 40 mg твърди капсули: хипромелоза, червен железен оксид (E172), титанов диоксид (E171).
  - Обвивка на капсулата за Cresemba 100 mg твърди капсули: хипромелоза, червен железен оксид (E172) (само в тялото на капсулата), титанов диоксид (E171), геланова гума, калиев ацетат, двунатриев едетат, натриев лаурилсулфат.
  - Печатарско мастило: шеллак (E904), пропилен гликол (E1520), калиев хидроксид, черен железен оксид (E172).

Как изглежда Cresemba и какво съдържа опаковката

Cresemba 40 mg твърди капсули са червеникаво-кафяви капсули с капаче, маркирано с “CR40” с черно мастило.

Cresemba 100 mg твърди капсули са капсули с червеникаво-кафяво тяло, маркирано със ”100” с черно мастило, и с бяло капаче, маркирано с "C" с черно мастило.

Cresemba 40 mg твърди капсули се предлагат в опаковки, съдържащи 35 капсули. Всяка опаковка съдържа седем алуминиеви блистера, всеки с по 5 капсули.

Cresemba 100 mg твърди капсули се предлагат в картонени кутии, които съдържат 14 капсули. Всяка картонена кутия съдържа 2 алуминиеви блистера, всеки с по 7 капсули.

Всяко гнездо на капсулата е свързано с гнездо, съдържащо сушител, за предпазване на капсулата от влага.

Не пробивайте блистера, съдържащ сушителя.

Не гълтайте и не използвайте сушителя.

Притежател на разрешението за употреба:

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

Производител:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Обединено кралство (Северна Ирландия)

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800
España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00
France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40
Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777
Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50
Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21
Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

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
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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu/. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.