

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg isavukonazolu (ako 372,6 mg isavukonazónium-sulfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok

Biely až žltý prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CRESEMBA je indikovaná pacientom vo veku od 1 roka a starším na liečbu

- invazívnej aspergilózy
- mukormykózy u pacientov, pre ktorých amfotericín B nie je vhodný (pozri časti 4.4 a 5.1).

Majú sa zohľadniť oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antimykotík.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Včasná cieľená liečba (preemptívna alebo diagnostikou-riadená liečba) sa môže zaviesť počas overovania ochorenia na základe špecifických diagnostických testov. Akonáhle však budú výsledky testov k dispozícii, má byť antimykotická liečba podľa nich upravená.

Podrobné informácie o odporúčanom dávkovaní sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie

	Nasycovacia dávka (každých 8 hodín počas prvých 48 hodín)¹	Udržiavacia dávka (jedenkrát denne)²
Dospelí	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka) ³	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka) ³
Pediatrickí pacienti vo veku od 1 roka do menej ako 18 rokov		
Telesná hmotnosť ≥ 37 kg	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka) ³	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka) ³
Telesná hmotnosť < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonazolu	5,4 mg/kg isavukonazolu
¹ Celkovo šesť podaní. ² Udržiavacia dávka: začína 12 až 24 hodín po poslednej nasycovacej dávke. ³ Po rekonštitúcii a riedení.		

Maximálna jednotlivá úvodná nasycovacia dávka alebo denná udržiavacia dávka, ktorá sa má podať akémukoľvek pediatrickému pacientovi, je 200 mg isavukonazolu.

Trvanie liečby sa má stanoviť na základe klinickej odpovede (pozri časť 5.1).

Pri dlhodobej liečbe dlhšej ako 6 mesiacov sa má dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 5.1 a 5.3).

Prechod na perorálny isavukonazol

CRESEMBA je dostupná ako tvrdé kapsuly obsahujúce 100 mg a 40 mg isavukonazolu. Vzhľadom na vysokú perorálnu biologickú dostupnosť (98 %, pozri časť 5.2) je prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním vhodný, keď to je klinicky indikované. Pre detailné odporúčania dávkovania si pozrite časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku CRESEMBA 40 mg a 100 mg tvrdé kapsuly.

Starší

V prípade starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky; avšak klinické skúsenosti u starších pacientov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Isavukonazol sa neskúmal u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť isavukonazolu u pediatrických pacientov vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené.

Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

CRESEMBA sa musí rekonstituovať a potom ďalej riediť na koncentráciu zodpovedajúcu rozmedziu 0,4 až 0,8 mg/ml isavukonazolu a následne podať intravenóznou infúziou trvajúcou minimálne 1 hodinu, aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou. Je potrebné vyhnúť sa vyšším koncentráciám, keďže môžu spôsobiť lokálne podráždenie v mieste podávania infúzie. Infúzia sa musí podať pomocou infúznej súpravy s integrovaným filtrom s mikroporéznu membránou vyrobenou z polyétersulfónu (PES) s veľkosťou pórov 0,2 µm až 1,2 µm. CRESEMBA sa musí podávať len ako intravenózna infúzia.

Podrobné pokyny na rekonštitúciu a riedenie CRESEMBY pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s ketokonazolom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodín) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4/5, ako je rifampicín, rifabutín, karbamazepín, dlhodobo účinkujúce barbituráty (napr. fenobarbital), fenytoín a ľubovník bodkovaný, alebo so stredne silnými induktormi CYP3A4/5, ako je efavirenz, nafcilín a etravirín (pozri časť 4.5).

Pacienti s dedičným syndrómom krátkeho intervalu QT (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Precitlivenosť na isavukonazol môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré zahŕňajú: anafylaktickú reakciu, hypotenziu, zlyhanie dýchania, dyspnoe, liekovú erupciu, pruritus a vyrážku (pozri časť 4.8). V prípade anafylaktickej reakcie sa má užívanie isavukonazolu okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba.

Pri predpisovaní isavukonazolu pacientom s precitlivenosťou na iné azolové antimykotiká sa má postupovať opatrne.

Reakcie súvisiace s infúziou

Počas intravenózneho podávania isavukonazolu boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou vrátane hypotenzie, dyspnoe, závratu, parestézie, nauzey a bolesti hlavy (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú tieto reakcie, infúzia sa má zastaviť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Počas liečby azolovými antimykotikami boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie, napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm. Ak sa u pacienta vyskytne závažná kožná nežiaduca reakcia, liečba CRESEMBOU sa má prerušiť.

Kardiovaskulárne reakcie

Skrátenie intervalu QT

Isavukonazol je kontraindikovaný u pacientov s dedičným syndrómom krátkeho intervalu QT (pozri časť 4.3).

V štúdií intervalu QT u zdravých pacientov isavukonazol skrátil interval QTc spôsobom, ktorý závisel od koncentrácie. V prípade režimu dávkovania 200 mg bol rozdiel vypočítaný ako priemer najmenších štvorcov (PNŠ) v porovnaní s placebom 13,1 ms v čase 2 hodiny po dávke [90 % IS: 17,1, 9,1 ms]. Zvýšenie dávky na 600 mg viedlo k rozdielu PNŠ v porovnaní s placebom 24,6 ms v čase 2 hodiny po dávke [90 % IS: 28,7, 20,4 ms].

Pri predpisovaní isavukonazolu pacientom užívajúcim iné lieky, o ktorých sa vie, že znižujú interval QT, ako je rufinamid, je potrebné postupovať opatrne.

Zvýšené hladiny pečeňových transamináz alebo hepatitída

V klinických štúdiách boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Zvýšenia hladín pečeňových transamináz si zriedkavo vyžadovali prerušenie liečby isavukonazolom.

Na základe klinickej indikácie sa má zväžiť monitorovanie pečenných enzýmov. Pri antimykotikách azolového typu, vrátane isavukonazolu, bola hlásená hepatitída.

Závažná porucha funkcie pečene

Isavukonazol sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami. U týchto pacientov sa má pozorne monitorovať potenciálna toxicita lieku (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Súbežné podávanie s inými liekmi

Inhibítory CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). V prípade silného inhibítora CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru sa pozorovalo dvojnásobné zvýšenie expozície isavukonazolu. V prípade iných silných inhibítorov CYP3A4/5 možno očakávať menej výrazný účinok. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4/5 nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu, odporúča sa však postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie (pozri časť 4.5).

Induktory CYP3A4/5

Súbežné podávanie s miernymi induktormi CYP3A4/5, ako je aprepitant, prednizón a pioglitazón, môže spôsobiť mierne až stredne závažné zníženie hladiny isavukonazolu v plazme. Súbežnému podávaniu s miernymi induktormi CYP3A4/5 sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom (pozri časť 4.5).

Substráty CYP3A4/5 vrátane imunosupresív

Isavukonazol možno považovať za stredne silný inhibítor CYP3A4/5 a systémová expozícia liekov metabolizovaných enzýmom CYP3A4 sa môže zvýšiť, keď sa podávajú súbežne s isavukonazolom. Súbežné používanie isavukonazolu so substrátmi CYP3A4, ako sú imunosupresíva takrolimus, sirolimus alebo cyklosporín, môže zvýšiť systémovú expozíciu týmto liekom. Pri súbežnom podávaní môže byť potrebné vhodné terapeutické monitorovanie lieku a úprava dávky (pozri časť 4.5).

Substráty CYP2B6

Isavukonazol je induktor CYP2B6. Pri súbežnom podávaní s isavukonazolom sa môže znížiť systémová expozícia liekom metabolizovaným enzýmom CYP2B6. V prípade súbežného podávania substrátov CYP2B6, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom, ako je cyklofosfamid, s isavukonazolom sa preto odporúča opatrnosť. Používanie substrátu CYP2B6 efavirenzu s isavukonazolom je kontraindikované, lebo efavirenz je stredne silný induktor CYP3A4/5 (pozri časť 4.3).

Substráty P-gp

Isavukonazol môže zvýšiť expozíciu liekom, ktoré sú substrátmi P-gp. Úprava dávky liekov, ktoré sú substrátmi P-gp, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, kolchicín a dabigatran-etexilát, môže byť potrebná, keď sa podávajú súbežne s isavukonazolom (pozri časť 4.5).

Obmedzenia klinických údajov

Klinické údaje o liečbe mukormykózy isavukonazolom sú obmedzené na údaje z jednej prospektívnej nekontrolovanej klinickej štúdie u 37 dospelých pacientov s preukázanou alebo pravdepodobnou mukormykózou, ktorí dostávali isavukonazol ako primárnu liečbu alebo preto, lebo iné antimykotiká (prevažne amfotericín B) neboli vhodné.

V prípade jednotlivých druhov radu *Mucorales* sú údaje o klinickej účinnosti veľmi obmedzené často na jedného alebo dvoch pacientov (pozri časť 5.1). Údaje o citlivosti boli dostupné len pre malú podskupinu prípadov. Tieto údaje nasvedčujú tomu, že koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu *in vitro* sa medzi rodmi/druhmi radu *Mucorales* veľmi líšia a vo všeobecnosti sú vyššie ako koncentrácie potrebné na inhibíciu druhov rodu *Aspergillus*. Treba poznamenať, že v prípade

mukormykózy sa neuskutočnila štúdia na stanovenie dávky a pacientom sa podávala rovnaká dávka isavukonazolu ako na liečbu invazívnej aspergilózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál liekov ovplyvniť farmakokinetiku isavukonazolu

Isavukonazol je substrát CYP3A4 a CYP3A5 (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 a/alebo CYP3A5, môže zvýšiť koncentráciu isavukonazolu v plazme. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú induktormi CYP3A4 a/alebo CYP3A5, môže znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme.

Lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4/5

Súbežné podávanie isavukonazolu so silným inhibítorom CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindikované, pretože tento liek môže výrazne zvýšiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade silného inhibítora CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru sa pozorovalo dvojnásobné zvýšenie expozície isavukonazolu. V prípade iných silných inhibítorov CYP3A4, ako je klaritromycín, indinavir a sachinavir, možno na základe ich relatívnej sily očakávať menej výrazný účinok. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4/5 nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu, odporúča sa však postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie (pozri časť 4.4).

V prípade stredne silných až miernych inhibítorov CYP3A4/5 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Lieky, ktoré indukujú enzým CYP3A4/5

Súbežné podávanie isavukonazolu so silnými induktormi CYP3A4/5, ako je rifampicín, rifabutín, karbamazepín, dlhodobo účinkujúce barbituráty (napr. fenobarbital), fenytoín a ľubovník bodkovaný, alebo so stredne silnými induktormi CYP3A4/5, ako je efavirenz, nafcilín a etravirín, je kontraindikované, pretože tieto lieky môžu výrazne znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie s miernymi induktormi CYP3A4/5, ako je aprepitant, prednizón a pioglitazón, môže spôsobiť mierne až stredne závažné zníženie hladiny isavukonazolu v plazme. Treba predísť súbežnému podávaniu s miernymi induktormi CYP3A4/5, ak potenciálny prínos neprevyšuje nad rizikom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (> 200 mg dvakrát denne) je kontraindikované, lebo vysoké dávky ritonaviru môžu indukovať enzým CYP3A4/5 a znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časť 4.3).

Potenciál isavukonazolu ovplyvniť expozície iných liekov

Lieky metabolizované enzýmom CYP3A4/5

Isavukonazol je stredne silný inhibítor CYP3A4/5. Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4/5, môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Lieky metabolizované enzýmom CYP2B6

Isavukonazol je mierny induktor CYP2B6. Súbežné podávanie isavukonazolu môže spôsobiť zníženie koncentrácie substrátov CYP2B6 v plazme.

Lieky transportované P-gp v čreve

Isavukonazol je mierny inhibítor glykoproteínu P (P-gp). Súbežné podávanie s isavukonazolom môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie substrátov P-gp v plazme.

Lieky transportované proteínom BCRP

Isavukonazol je inhibítor BCRP *in vitro*, takže môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie substrátov BCRP v plazme. Pri súbežnom podávaní isavukonazolu so substrátmi BCRP sa odporúča opatrnosť.

Lieky vylučované obličkami prostredníctvom transportných proteínov

Isavukonazol je mierny inhibítor transportéra organických kationov 2 (OCT2). Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi OCT2, môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Substráty uridíndifosfát-glukuronozyltransferáz (UGT)

Isavukonazol je mierny inhibítor UGT. Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT, môže spôsobiť mierne zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Tabuľka interakcií

V tabuľke 2 sú uvedené interakcie medzi isavukonazolom a súbežne podávanými liekmi (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“) zoradené podľa terapeutickej skupiny. Pokiaľ nie je uvedené inak, štúdie uvedené v tabuľke 2 sa vykonali u dospelých s odporúčanou dávkou isavukonazolu.

Tabuľka 2: Interakcie

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickej oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Antikonvulzíva		
Karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (silné induktory CYP3A4/5)	Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu (indukcia CYP3A karbamazepínom, fenytoínom a dlhodobo účinkujúcimi barbiturátmi, ako je fenobarbital).	Súbežné podávanie isavukonazolu a karbamazepínu, fenytoínu a dlhodobo účinkujúcich barbiturátov, ako je fenobarbital, je kontraindikované.
Antibiotiká		
Rifampicín (silný induktor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a rifampicínu je kontraindikované.
Rifabutín (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a rifabutínu je kontraindikované.
Nafcilín (stredne silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu.	Súbežné podávanie isavukonazolu a nafcilínu je kontraindikované.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(indukcia CYP3A4/5)	
Klaritromycín (silný inhibítor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie.
Antimykotiká		
Ketokonazol (silný inhibítor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (inhibícia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a ketokonazolu je kontraindikované.
Fytofarmaká		
Ľubovník bodkovaný (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a ľubovníka bodkovaného je kontraindikované.
Imunosupresíva		
Cyklosporín, sirolimus, takrolimus (substráty CYP3A4/5)	Cyklosporín: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Cyklosporín, sirolimus, takrolimus: monitorovanie hladín v plazme a podľa potreby primeraná úprava dávky.
Mofetil-mykofenolát (MMF) (substrát UGT)	Kyselina mykofenolová (MPA, účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (inhibícia UGT)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. MMF: odporúča sa monitorovanie toxicít súvisiacich s MPA.
Prednizón (substrát CYP3A4)	Prednizolón (účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (inhibícia CYP3A4/5) Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Opioidy		
Krátkodobo účinkujúce opiáty (alfentanyl, fentanyl) (substrát CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie krátkodobo účinkujúcich opiátov. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Krátkodobo účinkujúce opiáty (alfentanyl, fentanyl): pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Metadón (substrát CYP3A4/5, 2B6 a 2C9)	S-metadón (neúčinný opiátový izomér) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % zníženie koncového polčasu o 40 % R-metadón (účinný opiátový izomér) AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (indukcia CYP2B6)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metadón: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Cytostatiká		
Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) (vinkristín, vinblastín) (substráty P-gp)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie alkaloidov z rodu Vinca (zimozeleň). (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň): pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Cyklofosfamid (substrát CYP2B6, CYP3A4)	Neskúmali sa. Aktívne metabolity cyklofosfamidu sa môžu zvýšiť alebo znížiť. (indukcia CYP2B6, inhibícia CYP3A4)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Cyklofosfamid: dôkladné sledovanie prípadného výskytu nedostatočnej účinnosti alebo zvýšenej toxicity a podľa potreby úprava dávky.
Metotrexát (substrát BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexát: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (mechanizmus neznámy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metotrexát: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Iné cytostatiká (daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón, topotekán) (substráty BCRP)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie daunorubicínu, doxorubicínu, imatinibu, irinotekánu, lapatinibu, mitoxantrónu, topotekánu.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón alebo topotekán: pozorné monitorovanie prípadného

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(inhibícia BCRP)	výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Antiemetiká		
Aprepitant (mierny induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.
Antidiabetiká		
Metformín (substrát OCT1, OCT2 a MATE1)	Metformín: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (inhibícia OCT2)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metformín: môže sa vyžadovať zníženie dávky.
Repaglinid (substrát CYP2C8 a OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Repaglinid: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Pioglitazón (mierny induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.
Antikoagulanciá		
Dabigatran-etexilát (substrát P-gp)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia dabigatran-etexilátu. (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Dabigatran-etexilát má úzky terapeutický index a má sa monitorovať a podľa potreby sa má znížiť dávka.
Warfarín (substrát CYP2C9)	S-warfarín AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarín AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Warfarín: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antiretrovirotiká		
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (silné inhibítory a substráty CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (mechanizmus neznámy) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Lopinavir/ritonavir: nie je potrebná žiadna úprava dávky lopinaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg podávanej každých 12 hodín, ale vyžaduje sa pozorné monitorovanie prípadného výskytu nedostatočnej antivirotickej účinnosti.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(inhibícia CYP3A4/5)	
Ritonavir (v dávkach > 200 mg každých 12 hodín) (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Ritonavir vo vysokých dávkach môže výrazne znížiť koncentráciu isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a vysokých dávok ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodín) je kontraindikované.
Efavirenz (stredne silný induktor CYP3A4/5 a substrát CYP2B6)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia efavirenzu. (indukcia CYP2B6) Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a efavirenzu je kontraindikované.
Etravirín (stredne silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a etravirínu je kontraindikované.
Indinavir (silný inhibítor a substrát CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (mechanizmus neznámy) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Indinavir: pozorné monitorovanie prípadného výskytu nedostatočnej antivirotickej účinnosti a podľa potreby zvýšenie dávky.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Sachinavir (silný inhibítor CYP3A4)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (ako sa pozorovalo v prípade lopinaviru/ritonaviru) alebo zvýšiť koncentrácie sachinaviru. (inhibícia CYP3A4) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Sachinavir: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivirotickej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Iné inhibítory proteáz (napr. fosamprenavir) (silné alebo stredne silné inhibítory a substráty CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (ako sa pozorovalo v prípade lopinaviru/ritonaviru) alebo zvýšiť koncentrácie inhibítorov proteáz. (inhibícia CYP3A4) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Inhibítory proteáz: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivírusovej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Iné NNRTI (napr. nevirapín) (induktory a substráty CYP3A4/5 a 2B6)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (indukcia CYP2B6 isavukonazolom) alebo zvýšiť koncentrácie NNRTI. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. NNRTI: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivirotickej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Antacidá		
Esomeprazol (substrát CYP2C19 a ↑ pH žalúdka)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Esomeprazol: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Omeprazol (substrát CYP2C19 a ↑ pH žalúdka)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Omeprazol: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Hypolipidemiká		
Atorvastatín a iné statíny (substráty CYP3A4, napr. simvastatín, lovastatín, rosuvastatín) (substráty CYP3A4/5 a/alebo BCRP)	Atorvastatín: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Iné statíny sa neskúmali. Môžu sa zvýšiť koncentrácie statínov.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Na základe výsledkov s atorvastatínom sa nevyžaduje žiadna úprava dávky statínov. Odporúča sa monitorovanie

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(inhibícia CYP3A4/5 alebo BCRP)	nežiaducich reakcií typických pre statíny.
Antiarytmiká		
Digoxín (substrát P-gp)	Digoxín: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Digoxín: má sa monitorovať koncentrácia digoxínu v sére a má sa použiť na titráciu dávky digoxínu.
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol a noretindrón (substráty CYP3A4/5)	Etinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindrón AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Etinylestradiol a noretindrón: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antitusiká		
Dextrometorfán (substrát CYP2D6)	Dextrometorfán: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrorfán (účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Dextrometorfán: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Benzodiazepíny		
Midazolam (substrát CYP3A4/5)	Perorálny midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Midazolam: odporúča sa pozorné monitorovanie klinických prejavov a príznakov a podľa potreby zníženie dávky.
Antiuratiká		
Kolchicín (substrát P-gp)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia kolchicínu. (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Kolchicín má úzky terapeutický index a má sa monitorovať a podľa potreby sa má znížiť dávka.
Prírodné produkty		
Kofeín (substrát CYP1A2)	Kofeín: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Kofeín: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutickkej oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Produkty, ktoré pomáhajú prestať fajčiť		
Bupropión (substrát CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (indukcia CYP2B6)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Bupropión: podľa potreby zvýšenie dávky.

NNRTI – nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, P-gp – P-glykoproteín.

a) % zníženie priemerných hodnôt minimálnej hladiny

b) Indinavir sa skúmal len po jednorazovej dávke 400 mg isavukonazolu.

AUC_{inf} = plocha pod profilmi koncentrácie v plazme v čase extrapolovanými do nekonečna, AUC_{tau} = plocha pod krivkami koncentrácie v plazme v čase počas 24-hodinového intervalu v rovnovážnom stave, C_{max} = maximálna koncentrácia v plazme, C_{min,ss} = minimálne hladiny v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití CRESEMBY u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

CRESEMBA sa nesmie používať počas gravidity s výnimkou pacientok so závažnými alebo potenciálne život ohrožujúcimi plesňovými infekciami, u ktorých sa isavukonazol môže použiť, ak očakávané prínosy prevažujú nad možnými rizikami pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

Neodporúča sa používať CRESEMBU u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie isavukonazolu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby CRESEMBOU prerušené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku isavukonazolu na fertilitu u človeka. Štúdie na zvieratách nepreukázali narušenie fertility u samcov ani samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isavukonazol má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov, ak sa u nich vyskytnú príznaky stavu zmätenosti, ospalosti, synkopy a/alebo závratu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou boli u dospelých zvýšené hodnoty v pečenejých chemických testoch (7,9 %), nauzea (7,4 %), vracanie (5,5 %), dyspnoe (3,2 %), bolesť brucha (2,7 %), hnačka (2,7 %), reakcia v mieste injekcie (2,2 %), bolesť hlavy (2,0 %), hypokaliémia (1,7 %) a vyrážka (1,7 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k trvalému prerušeniu liečby isavukonazolom, boli u dospelých stav zmätenosti (0,7 %), akútne zlyhanie obličiek (0,7 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (0,5 %), kŕče (0,5 %), dyspnoe (0,5 %), epilepsia (0,5 %), respiračné zlyhanie (0,5 %) a vracanie (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 3 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli počas liečby invazívnych plesňových infekcií isavukonazolom u dospelých, podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Zhrnutie nežiaducich reakcií na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Neutropénia, trombocytopénia [^] , pancytopenia, leukopénia [^] , anémia [^]
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Precitlivenosť [^]
Neznáme	Anafylaktická reakcia*
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedla
Menej časté	Hypomagneziémia, hypoglykémia, hypoalbuminémia, podvýživa [^] , hyponatriémia
Psychické poruchy	
Časté	Delírium ^{^#}
Menej časté	Depresia, nespavosť [^]
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, somnolencia
Menej časté	Kŕče [^] , synkopa, závrat, parestézia [^] , encefalopatia, presynkopa, periférna neuropatia, dysgeuzia

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Atriálna fibrilácia, tachykardia, bradykardia [^] , palpitácie Atriálny flutter, skrátený interval QT na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia, ventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	
Časté	Tromboflebitída [^]
Menej časté	Obehový kolaps, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe [^] , akútne respiračné zlyhanie [^]
Menej časté	Bronchospazmus, tachypnoe, hemoptýza, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Vracanie, hnačka, nauzea, bolesť brucha [^]
Menej časté	Dyspepsia, zápcha, abdominálna distenzia
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	Zvýšené hodnoty v pečeňových chemických testoch ^{^#}
Menej časté	Hepatomegália, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka [^] , pruritus
Menej časté	Petechie, alopecia, lieková erupcia, dermatitída [^]
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Bolesť v hrudníku [^] , únava, reakcie v mieste injekcie [^]
Menej časté	Periférny edém [^] , celkový pocit choroby, asténia

[^] Znamená, že došlo k zoskupeniu vhodných preferovaných termínov do jedného lekárskeho pojmu.

*NR identifikovaná po uvedení lieku na trh.

Pozri ďalej časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Delírium zahŕňa reakcie stavu zmätenosti.

Zvýšené hodnoty v pečeňových chemických testoch zahŕňajú prípady zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšenej hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšenej hladiny pečeňového enzýmu, abnormálnej funkcie pečene, hyperbilirubinémie, abnormálnych výsledkov funkčného pečeňového testu a zvýšených hladín transamináz.

Laboratórne účinky

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdiu u 516 pacientov s invazívnym plesňovým ochorením spôsobeným druhmi rodu *Aspergillus* alebo inými vlákňitými plesňami boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových transamináz (alanínaminotransferázy alebo aspartátaminotransferázy) > 3 × horná hranica normálu (ULN) na konci liečby v rámci štúdie u 4,4 % pacientov, ktorí dostávali isavukonazol. Výrazné zvýšenia hladín pečeňových transamináz > 10 × ULN sa vyskytli u 1,2 % pacientov liečených isavukonazolom.

Pediatrická populácia

Klinická bezpečnosť isavukonazolu sa hodnotila u 77 pediatrických pacientov, ktorí dostali najmenej jednu intravenóznou alebo perorálnu dávku isavukonazolu. To zahŕňalo 46 pediatrických pacientov, ktorí dostali isavukonazol vo forme jednorazovej dávky a ktorí dostali ako profylaxiu aj iné antimykotiká a 31 pacientov s podozrením na invazívnu aspergilózu alebo mukormykózu alebo s potvrdenou invazívnou aspergilózou alebo mukormykózou, ktorí dostávali isavukonazol ako primárnu liečbu až do 181 dní. Celkovo bol bezpečnostný profil isavukonazolu v pediatrickej populácii podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky, ktoré sa častejšie vyskytovali pri vyšších ako terapeutických dávkach isavukonazolu (zodpovedajúcich dávke isavukonazolu 600 mg/deň) vyhodnocovaných v štúdiu intervalu QT ako v skupine s terapeutickou dávkou (zodpovedajúcou dávke isavukonazolu 200 mg/deň), zahŕňali: bolesť hlavy, závrat, parestéziu, somnolenciu, poruchu pozornosti, dysgeuziu, sucho v ústach, hnačku, orálnu hypestéziu, vracanie, nával horúčavy, úzkosť, nepokoj, palpitácie, tachykardiu, fotofóbiu a artralgiu.

Postup pri predávkovaní

Isavukonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. Neexistuje špecifické antidotum proti isavukonazolu. V prípade predávkovania sa má začať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC05.

Mechanizmus účinku

Isavukonazol je účinná látka, ktorá sa vytvorí po perorálnom alebo intravenóznom podaní isavukonazónium sulfátu (pozri časť 5.2).

Isavukonazol vykazuje fungicídny účinok blokovaním syntézy ergosterolu, kľúčovej zložky bunkovej membrány plesní, prostredníctvom inhibície enzýmu lanosterol 14-alfa-demetylázy závislého od cytochrómu P-450, ktorý je zodpovedný za premenu lanosterolu na ergosterol. To vedie k hromadeniu metylovaných sterolových prekursorov a úbytku ergosterolu v bunkovej membráne, čím sa oslabuje štruktúra a funkcia bunkovej membrány plesní.

Mikrobiológia

V zvieracích modeloch s diseminovanou a pľúcnou aspergilózou je dôležitým farmakodynamickým indexom z hľadiska účinnosti expozícia vydelená minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) (AUC/MIC).

Nemožno stanoviť žiadnu jasnú koreláciu medzi hodnotou MIC *in vitro* a klinickou odpoveďou pre rôzne druhy (*Aspergillus* a *Mucorales*).

Koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu druhov rodu *Aspergillus* a rodov/druhov radu *Mucorales in vitro* boli veľmi variabilné. Vo všeobecnosti sú koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu druhov radu *Mucorales* vyššie ako koncentrácie potrebné na inhibíciu väčšiny druhov rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnosť sa preukázala pri týchto druhoch rodu *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* a *A. terreus* (pozri ďalej).

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Znížená citlivosť na triazolové antimykotiká bola spojená s mutáciami v plesňových génoch *cyp51A* a *cyp51B*, ktoré kódujú cieľový proteín lanosterol 14-alfa-demetylázu podieľajúcu sa na biosyntéze ergosterolu. Boli hlásené plesňové kmene so zníženou citlivosťou na isavukonazol *in vitro* a nemožno vylúčiť krížovú rezistenciu s vorikonazolom a inými triazolovými antimykotikami.

Tabuľka 4: Hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Druhy <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) (mg/l)	
	≤ C (citlivé)	> R (rezistentné)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre iné druhy rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba invazívnej aspergilózy

Bezpečnosť a účinnosť isavukonazolu na liečbu dospelých pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotili v dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii u 516 pacientov s invazívnym mykotickým ochorením spôsobeným druhmi rodu *Aspergillus* alebo inými vláknitými hubami. V populácii s liečebným zámerom (ITT; *intent-to-treat*) 258 pacientov dostávalo isavukonazol a 258 pacientov dostávalo vorikonazol. Isavukonazol sa podával intravenózne (v dávke zodpovedajúcej 200 mg isavukonazolu) každých 8 hodín počas prvých 48 hodín, potom nasledovala intravenózna alebo perorálna liečba jedenkrát denne (v dávke zodpovedajúcej 200 mg isavukonazolu). Maximálne trvanie liečby definované v protokole bolo 84 dní. Medián trvania liečby bol 45 dní.

Celkovú odpoveď na konci liečby (EOT; *end-of-treatment*) v populácii myITT (pacienti s preukázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou na základe cytológie, histológie, kultivácie alebo galaktomananového testu) posudzoval nezávislý zaslepený výbor pre preskúmanie údajov. Populácia myITT sa skladala zo 123 pacientov dostávajúcich isavukonazol a 108 pacientov dostávajúcich vorikonazol. Celková odpoveď v tejto populácii bola n = 43 (35 %) pre isavukonazol a n = 42 (38,9 %) pre vorikonazol. Upravený rozdiel medzi liečbami (vorikonazol – isavukonazol) bol 4,0% (95 % interval spoľahlivosti: -7,9; 15,9).

Mortalita zo všetkých príčin v 42. deň bola v tejto populácii 18,7 % pre isavukonazol a 22,2 % pre

vorikonazol. Upravený rozdiel medzi liečbami (isavukonazol – vorikonazol) bol –2,7 % (95 % interval spoľahlivosti: –12,9; 7,5).

Liečba mukormykózy

V otvorenej nekontrolovanej štúdii 37 dospelých pacientov s preukázanou alebo pravdepodobnou mukormykózou dostávalo isavukonazol v rovnakom režime dávkovania, ako sa použil na liečbu invazívnej aspergilózy. Medián trvania liečby bol 84 dní pre celkovú populáciu pacientov s mukormykózou a 102 dní pre 21 pacientov, u ktorých sa mukormykóza predtým neliečila. V prípade pacientov s pravdepodobnou alebo preukázanou mukormykózou definovanou nezávislým výborom pre preskúmanie údajov bola mortalita zo všetkých príčin v 84. deň 43,2 % (16/37) pre celkovú populáciu pacientov, 42,9 % (9/21) pre pacientov s mukormykózou dostávajúcich isavukonazol ako primárnu liečbu a 43,8 % (7/16) pre pacientov s mukormykózou dostávajúcich isavukonazol, ktorí nereagovali na predchádzajúcu antimykotickú liečbu (hlavne liečbu založenú na amfotericíne B) alebo ju netolerovali. Celková úspešnosť na konci liečby na základe posúdenia výborom pre preskúmanie údajov bola 11/35 (31,4 %), pričom 5 pacientov sa považovalo za úplne vyliečených a 6 pacienti za čiastočne vyliečených. Stabilná odpoveď sa pozorovala u ďalších 10/35 pacientov (28,6 %). Spomedzi 9 pacientov s mukormykózou spôsobenou rodom *Rhizopus* spp. sa u 4 pacientov preukázala priaznivá odpoveď na isavukonazol. U 5 pacientov s mukormykózou spôsobenou rodom *Rhizopus* spp. sa nepozorovala žiadna priaznivá odpoveď. Klinické skúsenosti s inými druhmi sú veľmi obmedzené (*Lichtheimia* spp. n = 2, *Cunninghamella* spp. n = 1, *Actinomyces elegans* n = 1).

Pediatrická populácia

Klinická bezpečnosť isavukonazolu sa hodnotila u 77 pediatrických pacientov, ktorí dostali najmenej jednu intravenóznou alebo perorálnu dávku isavukonazolu, vrátane 31 pediatrických pacientov, ktorí dostali isavukonazol v klinickej štúdii na liečbu invazívnej aspergilózy alebo mukormykózy. Isavukonazol bol bezpečný a dobre tolerovaný na liečbu invazívnej aspergilózy a mukormykózy počas zamýšľaného trvania liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isavukonazónium-sulfát je prekursor rozpustný vo vode, ktorý možno podávať ako intravenóznou infúziu alebo perorálne ako tvrdé kapsuly. Po podaní sa isavukonazónium-sulfát rýchlo hydrolyzuje plazmatickými esterázami na účinnú látku isavukonazol. Koncentrácia prekursora v plazme je veľmi nízka a je zistiteľná len veľmi krátko po intravenóznom podaní.

Absorpcia

Po perorálnom podaní CRESEMBY zdravým dospelým pacientom sa účinná látka isavukonazol absorbuje a dosiahne maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) približne 2 – 3 hodiny po jednorazovom a viacnásobnom podaní (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5: Farmakokinetické parametre isavukonazolu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní CRESEMBY u zdravých dospelých

Parameter Štatistika	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Priemer	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medián	3,0	4,0
Rozsah	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0

AUC (h•mg/l)		
Priemer	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Ako je uvedené v tabuľke 6 ďalej, absolútna biologická dostupnosť isavukonazolu po perorálnom podaní jednorazovej dávky CRESEMBY je 98 %. Na základe týchto údajov je zrejmé, že je možné intravenózne a perorálne dávkovanie striedať.

Tabuľka 6: Farmakokinetické porovnanie perorálnej a intravenózne dávky (priemer) u dospelých

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

Účinok jedla na absorpciu

Perorálne podanie CRESEMBY zodpovedajúcej 400 mg isavukonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo hodnotu C_{max} isavukonazolu o 9 % a zvýšilo hodnotu AUC o 9 %. CRESEMBA sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Isavukonazol sa výrazne distribuuje s priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave (V_{ss}) približne 450 l. Isavukonazol sa vo veľkej miere (> 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, prevažne na albumín.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro/in vivo* nasvedčujú tomu, že enzýmy CYP3A4, CYP3A5 a následne aj uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UGT) sa podieľajú na metabolizme isavukonazolu.

Po jednorazových dávkach [kyano- ^{14}C] isavukonazónium a [pyridinylmetyl- ^{14}C] isavukonazónium-sulfátu u ľudí bolo okrem účinnej látky (isavukonazolu) a neúčinného produktu štiepenia identifikovaných niekoľko menej významných metabolitov. Okrem účinnej látky isavukonazolu sa nepozoroval žiadny jednotlivý metabolit s hodnotou AUC > 10 % celkového rádioaktívne označeného materiálu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného isavukonazónium-sulfátu zdravým pacientom sa priemerne 46,1 % rádioaktívnej dávky získalo zo stolice a 45,5 % z moču.

Obličkami sa vylúčilo menej než 1 % nezmeneného isavukonazolu z podanej dávky.

Neúčinný produkt štiepenia sa primárne eliminuje metabolizmom a následným vylúčením metabolitov obličkami.

Linearita/nelinearita

Štúdie u zdravých pacientov preukázali, že farmakokinetika isavukonazolu je úmerná dávke až do 600 mg denne.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Pediatrickí pacienti

Pediatrické dávkovacie režimy sa potvrdili použitím populačného farmakokinetického (popPK) modelu vyvinutého použitím údajov z troch klinických štúdií (N = 97); tieto zahŕňali dve klinické štúdie (N = 73), ktoré sa uskutočnili u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 18 rokov, z ktorých 31 dostávalo isavukonazol na liečbu invazívnej aspergilózy alebo mukormykózy.

Predpokladané expozície isavukonazolu pre pediatrických pacientov v ustálenom stave na základe rôznych vekových skupín, telesnej hmotnosti, cesty podania a dávky, sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Hodnoty AUC (h•mg/l) pre isavukonazol v ustálenom stave podľa vekovej skupiny, hmotnosti, cesty podania a dávky

veková skupina (roky)	cesta podávania	hmotnosť (kg)	dávka	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	perorálna	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	perorálna	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	perorálna	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	perorálna	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	intravenózna a perorálna	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	intravenózna a perorálna	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Predpokladané expozície pre pediatrických pacientov bez ohľadu na cestu podania a vekovú skupinu boli porovnateľné s expozíciami v ustálenom stave (AUC_{ss}) z klinickej štúdie uskutočnenej u dospelých pacientov s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* a inými vláknitými hubami (priemerné AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l so štandardnou odchýlkou (SD) = 55,9, pozri tabuľku 7).

Predpokladané expozície v pediatrickom dávkovacom režime boli nižšie ako expozície u dospelých, ktorí dostávali viaceré denné supratrapeutické dávky 600 mg isavukonazolu (tabuľka 5) a u ktorých bol vyšší výskyt nežiaducich udalostí (pozri časť 4.9).

Porucha funkcie obličiek

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v celkových hodnotách C_{max} a AUC isavukonazolu u dospelých pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Spomedzi 403 pacientov, ktorí dostávali isavukonazol v štúdiách fázy 3, 79 (20 %) pacientov malo odhadovanú mieru glomerulárnej filtrácie (GFR) nižšiu ako 60 ml/min/1,73 m². U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Isavukonazol nie je ľahko dialyzovateľný (pozri časť 4.2).

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 100 mg isavukonazolu 32 dospelým pacientom s miernou (Child-Pugh trieda A) pečňovou nedostatočnosťou a 32 pacientom so stredne závažnou (Child-Pugh trieda B)

pečeňovou nedostatočnosťou (16 intravenózných a 16 perorálnych pacientov v každej triede podľa Child-Pugh klasifikácie) sa systémová expozícia vypočítaná ako priemer najmenších štvorcov (AUC) zvýšila o 64 % v skupine Child-Pugh trieda A a o 84 % v skupine Child-Pugh trieda B v porovnaní s 32 zdravými pacientmi zodpovedajúceho veku a hmotnosti s normálnou funkciou pečene. Priemerné koncentrácie v plazme (C_{max}) boli o 2 % nižšie v skupine Child-Pugh trieda A a o 30 % nižšie v skupine Child-Pugh trieda B. V populačnom farmakokinetickom hodnotení isavukonazolu u zdravých pacientov a pacientov s miernou alebo stredne závažnou dysfunkciou pečene sa preukázalo, že populácie s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene mali o 40 % a 48 % v uvedenom poradí nižšie hodnoty klírensu (CL) isavukonazolu ako zdravá populácia.

U dospelých pacientov s miernou až strednej závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Isavukonazol sa neskúmal u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami (pozri časti 4.2 a 4.4).

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a králikov sa pri systémovej expozícii nižšej ako terapeutická úroveň isavukonazol spájal so zvýšením výskytu kostrových anomálií u potomstva (rudimentárnych nadpočetných rebier), ktoré súviselo s dávkou. U potkanov sa pozorovalo aj zvýšenie výskytu spojenia jarmového oblúka u potomstva súvisiace s dávkou (pozri časť 4.6).

V prípade podávania isavukonazónium-sulfátu potkanom v dávke 90 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu) počas gravidity až do obdobia odstavenia sa preukázala zvýšená perinatálna mortalita mláďat. Expozícia účinnej látky isavukonazolu *in utero* nemala žiadny vplyv na fertilitu alebo normálny vývin prežívajúcich mláďat.

Intravenózne podanie isavukonazónium-sulfátu označeného uhlíkom ^{14}C laktujúcim potkanom viedlo k zisteniu rádioaktívne označenej látky v mlieku.

Isavukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov ani samíc potkana liečených perorálnymi dávkami do 90 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu).

Isavukonazol nemá žiadny zistiteľný mutagénny ani genotoxický potenciál. Isavukonazol bol negatívny v skúške bakteriálnej reverznej mutácie, slabo klastogénny pri cytotoxických koncentráciách v skúške chromozómovej aberácie L5178Y tk+/- lymfómových buniek myši a nevykazoval žiadny biologicky relevantný ani štatisticky významný nárast frekvencie mikrojadier v mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov.

Isavukonazol vykazoval karcinogénny potenciál v 2-ročných štúdiách karcinogenity na hlodavcoch. Nádory pečene a štítnej žľazy pravdepodobne spôsobuje mechanizmus špecifický pre hlodavce, ktorý nie je relevantný pre ľudí. U samcov potkanov boli pozorované kožné fibrómy a fibrosarkómy. Mechanizmus spôsobujúci tento účinok nie je známy. U samíc potkanov boli pozorované endometriálne adenómy a karcinómy maternice, ktoré pravdepodobne spôsobuje hormonálna porucha. Pre tieto účinky neexistuje žiadny bezpečnostný rozsah. Nie je možné vylúčiť relevantnosť kožných nádorov a nádorov maternice pre ľudí.

Isavukonazol inhiboval draslíkový kanál hERG a vápnikový kanál typu L s hodnotami IC_{50} 5,82 μM a 6,57 μM v uvedenom poradí (34-násobok a 38-násobok v uvedenom poradí hodnoty C_{max} pre liečivo neviazané na proteíny u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka [MRHD]).

Toxikologické štúdie *in vivo* s opakovanou dávkou trvajúce 39 týždňov u opíc nepreukázali predĺženie intervalu QTcF pri dávkach do 40 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu).

Štúdie na mladých zvieratách

Keď sa isavukonazónium-sulfát podával mladým potkanom, demonštroval podobný toxikologický profil ako profil pozorovaný u dospelých zvierat. U mladých potkanov sa v pečeni a štítnej žľaze pozorovala toxicita súvisiaca s liečbou, ktorá je považovaná za špecifickú pre hlodavce. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky relevantné. Na základe úrovne, pri ktorej sa nepozoroval žiadny nežiaduci účinok u mladých potkanov, boli bezpečnostné rozsahy pre isavukonazónium-sulfát približne 0,2-násobkom až 0,5-násobkom systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre pediatrických pacientov, podobne ako sa pozorovalo u dospelých potkanov.

Posúdenie environmentálneho rizika (ERA)

Posúdenie environmentálneho rizika ukázalo, že isavukonazol môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
kyselina sírová (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii a riedení sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo počas 6 hodín pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, doby uchovávania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa, pričom táto doba by za normálnych okolností nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna 10 ml injekčná liekovka zo skla typu I s gumenou zátkou a hliníkovým viečkom s plastovým uzáverom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Rekonštitúcia

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok sa má rekonštituovať pridaním 5 ml vody na injekciu do injekčnej liekovky. Rekonštituovaný koncentrát obsahuje 40 mg isavukonazolu na ml. Injekčná liekovka sa má pretrepať, aby sa prášok úplne rozpustil. Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nie je zafarbený. Rekonštituovaný koncentrát má byť číry a bez viditeľných častíc. Pred podaním sa musí ďalej riediť.

Riedenie

Dospelí a pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou od 37 kg:

Po rekonštitúcii sa má celý obsah rekonštituovaného koncentrátu odobrať z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vrečka obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Infúzny roztok obsahuje približne 0,8 mg isavukonazolu na ml.

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 37 kg:

Výsledná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu 0,4 až 0,8 mg isavukonazolu na ml. Je potrebné vyhnúť sa vyšším koncentráciám, pretože môžu spôsobovať lokálne podráždenie v mieste podania infúzie.

Na dosiahnutie výslednej koncentrácie sa má z injekčnej liekovky odobrať príslušný objem rekonštituovaného koncentrátu podľa odporúčaní pre pediatrické dávkovanie (pozri časť 4.2) a pridať do infúzneho vaku obsahujúceho príslušné množstvo riedidla.

Vhodný objem infúzneho vaku sa vypočíta nasledovne:

$$[\text{Potrebná dávka (mg)}/\text{finálna koncentrácia (mg} \times \text{ml}^{-1})] - \text{objem koncentrátu (ml)}$$

Koncentrát sa môže nariediť buď s 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, alebo s 50 mg/ml (5 %) roztokom dextrózy.

Podávanie

Po ďalšom riedení rekonštituovaného koncentrátu môže zriedený roztok obsahovať jemné biele až priehľadné častice isavukonazolu, ktoré sa neusadzujú (ale odstránia sa filtráciou s integrovaným filtrom). Zriedený roztok sa má jemne premiešať alebo vrečko sa má prevaľkať, aby sa minimalizovala tvorba častíc. Je potrebné vyhnúť sa zbytočným otrasom alebo nadmernému pretrepávaniu roztoku. Infúzny roztok sa musí podávať pomocou infúznej súpravy s integrovaným filtrom (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm) vyrobeným z polyétersulfónu (PES). Môžu sa použiť infúzne pumpy a musia sa umiestniť pred infúznu súpravu. Bez ohľadu na veľkosť nádoby použitej na infúzny roztok sa má podať celý objem nádoby, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

Isavukonazol sa nesmie infúzne podávať pomocou rovnakej hadičky ani kanyly súčasne s inými intravenóznymi liekmi.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

Ak je to možné, intravenózne podávanie isavukonazolu sa má dokončiť do 6 hodín od rekonštitúcie a riedenia pri izbovej teplote. Ak to nie je možné, infúzny roztok sa má ihneď po riedení uložiť do chladničky a infúzia sa má dokončiť do 24 hodín. Ďalšie informácie o podmienkach na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku sú uvedené v časti 6.3.

Existujúca intravenózna hadička sa má prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Tento liek je určený len na jedno použitie. Čiastočne použité injekčné liekovky zlikvidujte.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1036/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2015.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. augusta 2020.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá CRESEMBA 40 mg tvrdá kapsula obsahuje 40 mg isavukonazolu (ako 74,5 mg isavukonazónium-sulfátu).

Každá CRESEMBA 100 mg tvrdá kapsula obsahuje 100 mg isavukonazolu (ako 186,3 mg isavukonazónium-sulfátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

CRESEMBA 40 mg tvrdá kapsula: kapsuly švédskej oranžovej (červenohnedá) farby označené nápisom „CR40“ vyznačeným čiernym atramentom na viečku kapsuly. Dĺžka kapsuly: 15,9 mm.

CRESEMBA

100 mg tvrdá kapsula: kapsuly s telom švédskej oranžovej (červenohnedá) farby označené nápisom „100“ vyznačeným čiernym atramentom a biele viečko označené nápisom „C“ vyznačeným čiernym atramentom. Dĺžka kapsuly: 24,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

CRESEMBA v tvrdých kapsulách je indikovaná dospelým a pediatrickým pacientom vo veku od 6 rokov na liečbu:

- invazívnej aspergilózy
- mukormykózy u pacientov, pre ktorých amfotericín B nie je vhodný (pozri časti 4.4 a 5.1).

Majú sa zohľadniť oficiálne usmernenia týkajúce sa správneho používania antimykotík.

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly sú určené na používanie pre pediatrických pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Včasná cieľená liečba (preemptívna alebo diagnostikou-riadená liečba) sa môže zaviesť počas overovania ochorenia na základe špecifických diagnostických testov. Akonáhle však budú výsledky testov k dispozícii, má byť antimykotická liečba podľa nich upravená.

Liečba

Podrobné informácie o odporúčaných dávkovaniach sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách:

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pre CRESEMBU u dospelých pacientov

Nasycovacia dávka (trikrát denne) ¹		Udržiavacia dávka (jedenkrát denne) ²
každých 8 hodín počas 1. dňa a 2. dňa	celková denná dávka počas 1. dňa a 2. dňa	
Dve 100 mg kapsuly	Šesť 100 mg kapsúl	Dve 100 mg kapsuly
¹ Celkovo šesť podaní.		
² Začína 12 až 24 hodín po poslednej nasycovacej dávke.		

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pre CRESEMBU u pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov

Telesná hmotnosť (kg)	Nasycovacia dávka (trikrát denne) ¹		Udržiavacia dávka (jedenkrát denne) ²
	každých 8 hodín počas 1. dňa a 2. dňa	celková denná dávka počas 1. dňa a 2. dňa	
16 kg až < 18 kg	Dve 40 mg kapsuly	Šesť 40 mg kapsúl	Dve 40 mg kapsuly
18 kg až < 25 kg	Tri 40 mg kapsuly	Deväť 40 mg kapsúl	Tri 40 mg kapsuly
25 kg až < 32 kg	Štyri 40 mg kapsuly	Dvanásť 40 mg kapsúl	Štyri 40 mg kapsuly
32 kg až < 37 kg	Jedna 100 mg kapsula a dve 40 mg kapsuly	Tri 100 mg kapsuly a šesť 40 mg kapsúl	Jedna 100 mg kapsula a dve 40 mg kapsuly
≥ 37 kg	Päť 40 mg kapsúl alebo dve 100 mg kapsuly	Pätnásť 40 mg kapsúl alebo šesť 100 mg kapsúl	Päť 40 mg kapsúl alebo dve 100 mg kapsuly
¹ Celkovo šesť podaní.			
² Začína 12 až 24 hodín po poslednej nasycovacej dávke.			

Maximálna jednotlivá úvodná nasycovacia dávka alebo denná udržiavacia dávka, ktorá sa má podať akémukoľvek pacientovi je 200 mg isavukonazolu.

Všetky kapsuly na jednu dávku sa musia užiť súčasne.

Trvanie liečby sa má stanoviť na základe klinickej odpovede (pozri časť 5.1).

V prípade dlhodobej liečby dlhšej ako 6 mesiacov sa má dôkladne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 5.1 a 5.3).

Starší

V prípade starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky; avšak klinické skúsenosti u starších pacientov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

U dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek, keďže nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

Isavukonazol sa neskúmal u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Nie je možné poskytnúť žiadne odporúčania dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene, pretože nie sú k dispozícii žiadne relevantné údaje.

Pediatrická populácia

Pediatrickí pacienti vo veku od jedného roku do menej ako 6 rokov alebo s telesnou hmotnosťou nižšou ako 16 kg alebo tí, ktorí nie sú schopní prehltnúť tvrdé kapsuly CRESEMBA, môžu CRESEMBU dostať ako intravenóznú infúziu.

Používanie CRESEMBA 100 mg kapsúl sa u pediatrických pacientov neskúmalo (pozri časť 4.4).

Bezpečnosť a účinnosť CRESEMBY u pediatrických pacientov vo veku menej ako 1 rok neboli stanovené.

Prechod na intravenóznú infúziu

CRESEMBA je dostupná aj ako prášok na koncentrát na infúzny roztok obsahujúci 200 mg isavukonazolu.

Vzhľadom na vysokú perorálnu biologickú dostupnosť (98 %, pozri časť 5.2) je prechod medzi intravenóznym a perorálnym podávaním vhodný, keď to je klinicky indikované.

Spôsob podávania

CRESEMBA kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

CRESEMBA kapsuly sa majú prehltnúť celé. Kapsuly nežujte, nedrvte, nerozpúšťajte ani neotvárajte.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s ketokonazolom (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodín) (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie so silnými induktormi CYP3A4/5, ako je rifampicín, rifabutín, karbamazepín, dlhodobo účinkujúce barbituráty (napr. fenobarbital), fenytoín a ľubovník bodkovaný, alebo so stredne silnými induktormi CYP3A4/5, ako je efavirenz, nafcilín a etravirín (pozri časť 4.5).

Pacienti s dedičným syndrómom krátkeho intervalu QT (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Precitlivenosť na isavukonazol môže spôsobiť nežiaduce reakcie, ktoré zahŕňajú: anafylaktickú reakciu, hypotenziu, zlyhanie dýchania, dyspnoe, liekovú erupciu, pruritus a vyrážku (pozri časť 4.8). V prípade anafylaktickej reakcie sa má užívanie isavukonazolu okamžite ukončiť a má sa začať príslušná liečba.

Pri predpisovaní isavukonazolu pacientom s precitlivenosťou na iné azolové antimykotiká sa má postupovať opatrne.

Závažné kožné nežiaduce reakcie

Počas liečby azolovými antimykotikami boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie, napríklad Stevensov-Johnsonov syndróm. Ak sa u pacienta vyskytne závažná kožná nežiaduca reakcia, liečba

CRESEMBOU sa má prerušiť.

Kardiovaskulárne reakcie

Skrátenie intervalu QT

Isavukonazol je kontraindikovaný u pacientov s dedičným syndrómom krátkeho intervalu QT (pozri časť 4.3). V štúdiu intervalu QT u zdravých pacientov isavukonazol skrátil interval QTc spôsobom, ktorý závisel od koncentrácie. V prípade režimu dávkovania 200 mg bol rozdiel vypočítaný ako priemer najmenších štvorcov (PNŠ) v porovnaní s placebom 13,1 ms v čase 2 hodiny po dávke [90 % IS: 17,1, 9,1 ms]. Zvýšenie dávky na 600 mg viedlo k rozdielu PNŠ v porovnaní s placebom 24,6 ms v čase 2 hodiny po dávke [90 % IS: 28,7, 20,4 ms].

Pri predpisovaní isavukonazolu pacientom užívajúcim iné lieky, o ktorých sa vie, že znižujú interval QT, ako je rufinamid, je potrebné postupovať opatrne.

Zvýšené hladiny pečeňových transamináz alebo hepatitída

V klinických štúdiách boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). Zvýšenia hladín pečeňových transamináz si zriedkavo vyžadovali prerušenie liečby isavukonazolom. Na základe klinickej indikácie sa má zvážiť monitorovanie pečeňových enzýmov. Pri antimyketikách azolového typu, vrátane isavukonazolu, bola hlásená hepatitída.

Závažná porucha funkcie pečene

Isavukonazol sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami. U týchto pacientov sa má pozorne monitorovať potenciálna toxicita lieku (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2).

Pediatrickí pacienti

Isavukonazol sa neštudoval u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene.

Pediatrickí pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov s telesnou hmotnosťou najmenej 32 kg môžu dostávať kapsuly CRESEMBA 100 mg. Avšak používanie kapsúl CRESEMBA 100 mg sa u pediatrických pacientov neskúmalo.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Inhibítory CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindikovaný (pozri časť 4.3). V prípade silného inhibítora CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru sa pozorovalo dvojnásobné zvýšenie expozície isavukonazolu. V prípade iných silných inhibítorov CYP3A4/5 možno očakávať menej výrazný účinok. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4/5 nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu, odporúča sa však postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie (pozri časť 4.5).

Induktory CYP3A4/5

Súbežné podávanie s miernymi induktormi CYP3A4/5, ako je aprepitant, prednizón a pioglitazón, môže spôsobiť mierne až stredne závažné zníženie hladiny isavukonazolu v plazme. Súbežnému podávaniu s miernymi induktormi CYP3A4/5 sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom (pozri časť 4.5).

Substráty CYP3A4/5 vrátane imunosupresív

Isavukonazol možno považovať za stredne silný inhibítor CYP3A4/5 a systémová expozícia liekov metabolizovaných enzýmom CYP3A4 sa môže zvýšiť, keď sa podávajú súbežne s isavukonazolom. Súbežné používanie isavukonazolu so substrátmi CYP3A4, ako sú imunosupresíva takrolimus,

sirolimus alebo cyklosporín, môže zvýšiť systémovú expozíciu týmto liekom. Pri súbežnom podávaní môže byť potrebné vhodné terapeutické monitorovanie lieku a úprava dávky (pozri časť 4.5).

Substráty CYP2B6

Isavukonazol je induktor CYP2B6. Pri súbežnom podávaní s isavukonazolom sa môže znížiť systémová expozícia liekom metabolizovaným enzýmom CYP2B6. V prípade súbežného podávania substrátov CYP2B6, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom, ako je cyklofosfamid, s isavukonazolom sa preto odporúča opatrnosť. Používanie substrátu CYP2B6 efavirenu s isavukonazolom je kontraindikované, lebo efavirenz je stredne silný induktor CYP3A4/5 (pozri časť 4.3).

Substráty P-gp

Isavukonazol môže zvýšiť expozíciu liekom, ktoré sú substrátmi P-gp. Úprava dávky liekov, ktoré sú substrátmi P-gp, najmä liekov s úzkym terapeutickým indexom, ako je digoxín, kolchicín a dabigatran-etexilát, môže byť potrebná, keď sa podávajú súbežne s isavukonazolom (pozri časť 4.5).

Obmedzenia klinických údajov

Klinické údaje o liečbe mukormykózy isavukonazolom sú obmedzené na údaje z jednej prospektívnej nekontrolovanej klinickej štúdie u 37 pacientov s preukázanou alebo pravdepodobnou mukormykózou, ktorí dostávali isavukonazol ako primárnu liečbu alebo preto, lebo iné antimykotiká (prevažne amfotericín B) neboli vhodné.

V prípade jednotlivých druhov radu *Mucorales* sú údaje o klinickej účinnosti veľmi obmedzené často na jedného alebo dvoch pacientov (pozri časť 5.1). Údaje o citlivosti boli dostupné len pre malú podskupinu prípadov. Tieto údaje nasvedčujú tomu, že koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu *in vitro* sa medzi rodmi/druhmi radu *Mucorales* veľmi líšia a vo všeobecnosti sú vyššie ako koncentrácie potrebné na inhibíciu druhov rodu *Aspergillus*. Treba poznamenať, že v prípade mukormykózy sa neuskutočnila štúdia na stanovenie dávky a pacientom sa podávala rovnaká dávka isavukonazolu ako na liečbu invazívnej aspergilózy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál liekov ovplyvniť farmakokinetiku isavukonazolu

Isavukonazol je substrát CYP3A4 a CYP3A5 (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 a/alebo CYP3A5, môže zvýšiť koncentráciu isavukonazolu v plazme. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú induktormi CYP3A4 a/alebo CYP3A5, môže znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme.

Lieky, ktoré inhibujú enzým CYP3A4/5

Súbežné podávanie isavukonazolu so silným inhibítorom CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindikované, pretože tento liek môže výrazne zvýšiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časti 4.3 a 4.5).

V prípade silného inhibítora CYP3A4 lopinaviru/ritonaviru sa pozorovalo dvojnásobné zvýšenie expozície isavukonazolu. V prípade iných silných inhibítorov CYP3A4, ako je klaritromycín, indinavir a sachinavir, možno na základe ich relatívnej sily očakávať menej výrazný účinok. Pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A4/5 nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu, odporúča sa však postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie (pozri časť 4.4).

V prípade stredne silných až miernych inhibítorov CYP3A4/5 sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Lieky, ktoré indukujú enzým CYP3A4/5

Súbežné podávanie isavukonazolu so silnými induktormi CYP3A4/5, ako je rifampicín, rifabutín, karbamazepín, dlhodobo účinkujúce barbituráty (napr. fenobarbital), fenytoín a ľubovník bodkovaný, alebo so stredne silnými induktormi CYP3A4/5, ako je efavirenz, nafcilín a etravirín, je kontraindikované, pretože tieto lieky môžu výrazne znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie s miernymi induktormi CYP3A4/5, ako je aprepitant, prednizón a pioglitazón, môže spôsobiť mierne až stredne závažné zníženie hladiny isavukonazolu v plazme. Treba predísť súbežnému podávaniu s miernymi induktormi CYP3A4/5, ak potenciálny prínos neprevyšuje nad rizikom (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie s vysokou dávkou ritonaviru (> 200 mg dvakrát denne) je kontraindikované, lebo vysoké dávky ritonaviru môžu indukovať enzým CYP3A4/5 a znížiť koncentráciu isavukonazolu v plazme (pozri časť 4.3).

Potenciál isavukonazolu ovplyvniť expozície iných liekov

Lieky metabolizované enzýmom CYP3A4/5

Isavukonazol je stredne silný inhibítor CYP3A4/5. Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi CYP3A4/5, môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Lieky metabolizované enzýmom CYP2B6

Isavukonazol je mierny induktor CYP2B6. Súbežné podávanie isavukonazolu môže spôsobiť zníženie koncentrácie substrátov CYP2B6 v plazme.

Lieky transportované P-gp v čreve

Isavukonazol je mierny inhibítor glykoproteínu P (P-gp). Súbežné podávanie s isavukonazolom môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie substrátov P-gp v plazme.

Lieky transportované proteínom BCRP

Isavukonazol je inhibítor BCRP *in vitro*, takže môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie substrátov BCRP v plazme. Pri súbežnom podávaní isavukonazolu so substrátmi BCRP sa odporúča opatrnosť.

Lieky vylučované obličkami prostredníctvom transportných proteínov

Isavukonazol je mierny inhibítor transportéra organických kationov 2 (OCT2). Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi OCT2, môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Substráty uridíndifosfát-glukuronozyltransferáz (UGT)

Isavukonazol je mierny inhibítor UGT. Súbežné podávanie isavukonazolu s liekmi, ktoré sú substrátmi UGT, môže spôsobiť mierne zvýšenie koncentrácií týchto liekov v plazme.

Tabuľka interakcií

V tabuľke 3 sú uvedené interakcie medzi isavukonazolom a súbežne podávanými liekmi (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“) zoradené podľa terapeutickej skupiny. Pokiaľ nie je uvedené inak, štúdie uvedené v tabuľke 3 sa vykonali s odporúčanou dávkou isavukonazolu.

Tabuľka 3: Interakcie

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Antikonvulzíva		
Karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (silné induktory CYP3A4/5)	Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu (indukcia CYP3A4 karbamazepínom, fenytoínom a dlhodobými účinkujúcimi barbiturátmi, ako je fenobarbital).	Súbežné podávanie isavukonazolu a karbamazepínu, fenytoínu a dlhodobých účinkujúcich barbiturátov, ako je fenobarbital, je kontraindikované.
Antibiotiká		
Rifampicín (silný induktor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a rifampicínu je kontraindikované.
Rifabutín (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a rifabutínu je kontraindikované.
Nafcilín (stredne silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a nafcilínu je kontraindikované.
Klaritromycín (silný inhibítor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie.
Antimykotiká		
Ketokonazol (silný inhibítor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (inhibícia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a ketokonazolu je kontraindikované.
Fytofarmaká		
Ľubovník bodkovaný (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a ľubovníka bodkovaného je kontraindikované.
Imunosupresíva		
Cyklosporín, sirolimus, takrolimus (substráty CYP3A4/5)	Cyklosporín: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus:	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Cyklosporín, sirolimus, takrolimus: monitorovanie hladín v plazme a podľa potreby primeraná úprava dávky.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C_{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	AUC _{inf} : ↑ 125 % C_{max} : ↑ 42 % (inhibícia CYP3A4/5)	
Mofetil-mykofenolát (MMF) (substrát UGT)	Kyselina mykofenolová (MPA, účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C_{max} : ↓ 11 % (inhibícia UGT)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. MMF: odporúča sa monitorovanie toxicít súvisiacich s MPA.
Prednizón (substrát CYP3A4)	Prednizolón (účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C_{max} : ↓ 4 % (inhibícia CYP3A4/5) Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.
Opioidy		
Krátkodobo účinkujúce opiáty (alfentanyl, fentanyl) (substrát CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie krátkodobo účinkujúcich opiátov. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Krátkodobo účinkujúce opiáty (alfentanyl, fentanyl): pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Metadón (substrát CYP3A4/5, 2B6 a 2C9)	S-metadón (neúčinný opiátový izomér) AUC _{inf} : ↓ 35 % C_{max} : ↑ 1 % zníženie koncového polčasu o 40 % R-metadón (účinný opiátový izomér) AUC _{inf} : ↓ 10 % C_{max} : ↑ 4 % (indukcia CYP2B6)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metadón: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Cytostatiká		
Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) (vinkristín, vinblastín) (substráty P-gp)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie alkaloidov z rodu Vinca (zimozeleň). (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň): pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Cyklofosfamid (substrát CYP2B6, CYP3A4)	Neskúmali sa. Aktívne metabolity cyklofosfamidu sa môžu zvýšiť alebo znížiť.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(indukcia CYP2B6, inhibícia CYP3A4)	Cyklofosfamid: dôkladné sledovanie prípadného výskytu nedostatočnej účinnosti alebo zvýšenej toxicity a podľa potreby úprava dávky.
Metotrexát (substrát BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexát: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (mechanizmus neznámy)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metotrexát: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Iné cytostatiká (daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón, topotekán) (substráty BCRP)	Neskúmali sa. Môžu sa zvýšiť koncentrácie daunorubicínu, doxorubicínu, imatinibu, irinotekánu, lapatinibu, mitoxantrónu, topotekánu. (inhibícia BCRP)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón alebo topotekán: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a podľa potreby zníženie dávky.
Antiemetiká		
Aprepitant (mierny induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.
Antidiabetiká		
Metformín (substrát OCT1, OCT2 a MATE1)	Metformín: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (inhibícia OCT2)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Metformín: môže sa vyžadovať zníženie dávky.
Repaglinid (substrát CYP2C8 a OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Repaglinid: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Pioglitazón (mierny induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežnému podávaniu sa má vyhnúť, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikom.
Antikoagulanciá		
Dabigatran-etexilát (substrát P-gp)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia dabigatran-etexilátu. (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Dabigatran-etexilát má úzky terapeutický index a má sa monitorovať a podľa potreby sa má znížiť dávka.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutick ^{ej} oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Warfarín (substrát CYP2C9)	S-warfarín AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarín AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Warfarín: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antiretrovirotiká		
Lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg (silné inhibítory a substráty CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (mechanizmus neznámy) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Lopinavir/ritonavir: nie je potrebná žiadna úprava dávky lopinaviru 400 mg/ritonaviru 100 mg podávanej každých 12 hodín, ale vyžaduje sa pozorné monitorovanie prípadného výskytu nedostatočnej antivirotickej účinnosti.
Ritonavir (v dávkach > 200 mg každých 12 hodín) (silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Ritonavir vo vysokých dávkach môže výrazne znížiť koncentráciu isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a vysokých dávok ritonaviru (> 200 mg každých 12 hodín) je kontraindikované.
Efavirenz (stredne silný induktor CYP3A4/5 a substrát CYP2B6)	Neskúmali sa. Môže sa znížiť koncentrácia efavirenu. (indukcia CYP2B6) Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a efavirenu je kontraindikované.
Etravirín (stredne silný induktor CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môže sa výrazne znížiť koncentrácia isavukonazolu. (indukcia CYP3A4/5)	Súbežné podávanie isavukonazolu a etravirínu je kontraindikované.
Indinavir (silný inhibítor a substrát CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (mechanizmus neznámy) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Indinavir: pozorné monitorovanie prípadného výskytu nedostatočnej

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/ zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
	(inhibícia CYP3A4/5)	antivirotickej účinnosti a podľa potreby zvýšenie dávky.
Sachinavir (silný inhibítor CYP3A4)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (ako sa pozorovalo v prípade lopinaviru/ritonaviru) alebo zvýšiť koncentrácie sachinaviru. (inhibícia CYP3A4) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Odporúča sa postupovať opatrne, lebo sa môžu zvýšiť nežiaduce liekové reakcie. Sachinavir: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivirotickej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Iné inhibítory proteáz (napr. fosamprenavir) (silné alebo stredne silné inhibítory a substráty CYP3A4/5)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (ako sa pozorovalo v prípade lopinaviru/ritonaviru) alebo zvýšiť koncentrácie inhibítorov proteáz. (inhibícia CYP3A4) Môže sa zvýšiť koncentrácia isavukonazolu. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Inhibítory proteáz: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivírusovej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Iné NNRTI (napr. nevirapín) (induktory a substráty CYP3A4/5 a 2B6)	Neskúmali sa. Môžu sa znížiť (indukcia CYP2B6 isavukonazolom) alebo zvýšiť koncentrácie NNRTI. (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. NNRTI: pozorné monitorovanie prípadného výskytu toxicity lieku a/alebo nedostatočnej antivirotickej účinnosti a podľa potreby úprava dávky.
Antacidá		
Esomeprazol (substrát CYP2C19 a ↑ pH žalúdka)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Esomeprazol: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Omeprazol (substrát CYP2C19 a ↑ pH žalúdka)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Omeprazol: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Hypolipidemiká		
Atorvastatín a iné statíny (substráty CYP3A4, napr. simvastatín, lovastatín, rosuvastatín) (substráty CYP3A4/5 a/alebo BCRP)	Atorvastatín: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Iné statíny sa neskúmali. Môžu sa zvýšiť koncentrácie statínov. (inhibícia CYP3A4/5 alebo BCRP)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Na základe výsledkov s atorvastatínom sa nevyžaduje žiadna úprava dávky statínov. Odporúča sa monitorovanie nežiaducich reakcií typických pre statíny.

Súbežne podávaný liek podľa terapeutického oblasti	Účinky na koncentráciu lieku/zmena geometrického priemeru (%) hodnôt AUC, C _{max} (spôsob účinku)	Odporúčanie v súvislosti so súbežným podávaním
Antiarytmiká		
Digoxín (substrát P-gp)	Digoxín: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Digoxín: má sa monitorovať koncentrácia digoxínu v sére a má sa použiť na titráciu dávky digoxínu.
Perorálne kontraceptíva		
Etinylestradiol a noretindrón (substráty CYP3A4/5)	Etinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindrón AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Etinylestradiol a noretindrón: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Antitusiká		
Dextrometorfán (substrát CYP2D6)	Dextrometorfán: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextroorfán (účinný metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Dextrometorfán: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Benzodiazepíny		
Midazolam (substrát CYP3A4/5)	Perorálny midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibícia CYP3A4/5)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Midazolam: odporúča sa pozorné monitorovanie klinických prejavov a príznakov a podľa potreby zníženie dávky.
Antidiuretiká		
Kolchicín (substrát P-gp)	Neskúmali sa. Môže sa zvýšiť koncentrácia kolchicínu. (inhibícia P-gp)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Kolchicín má úzky terapeutický index a má sa monitorovať a podľa potreby sa má znížiť dávka.
Prírodné produkty		
Kofeín (substrát CYP1A2)	Kofeín: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Kofeín: nevyžaduje sa žiadna úprava dávky.
Produkty, ktoré pomáhajú prestať fajčiť		
Bupropión (substrát CYP2B6)	Bupropión: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (indukcia CYP2B6)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky isavukonazolu. Bupropión: podľa potreby zvýšenie dávky.

NNRTI – nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy, P-gp – P-glykoproteín.

a) % zníženie priemerných hodnôt minimálnej hladiny

b) Indinavir sa skúmal len po jednorazovej dávke 400 mg isavukonazolu.

AUC_{inf} = plocha pod profilmi koncentrácie v plazme v čase extrapolovanými do nekonečna, AUC_{tau} =

plocha pod krivkami koncentrácie v plazme v čase počas 24-hodinového intervalu v rovnovážnom stave, $C_{\max}$ = maximálna koncentrácia v plazme, $C_{\min,ss}$ = minimálne hladiny v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití CRESEMBY u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

CRESEMBA sa nesmie používať počas gravidity s výnimkou pacientok so závažnými alebo potenciálne život ohrozujúcimi plesňovými infekciami, u ktorých sa isavukonazol môže použiť, ak očakávané prínosy prevažujú nad možnými rizikami pre plod.

Ženy vo fertilnom veku

Neodporúča sa používať CRESEMBU u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie isavukonazolu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko u novorodencov a dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie má byť počas liečby CRESEMBOU prerušené.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku isavukonazolu na fertilitu u človeka. Štúdie na zvieratách nepreukázali narušenie fertility u samcov ani samíc potkana (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Isavukonazol má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti sa majú vyhnúť vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu strojov, ak sa u nich vyskytnú príznaky stavu zmätenosti, ospalosti, synkopy a/alebo závratu.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou u dospelých boli zvýšené hodnoty v pečenevých chemických testoch (7,9 %), nauzea (7,4 %), vracanie (5,5 %), dyspnoe (3,2 %), bolesť brucha (2,7 %), hnačka (2,7 %), reakcia v mieste injekcie (2,2 %), bolesť hlavy (2,0 %), hypokaliémia (1,7 %) a vyrážka (1,7 %).

Nežiaduce reakcie, ktoré najčastejšie viedli k trvalému prerušeniu liečby isavukonazolom u dospelých, boli stav zmätenosti (0,7 %), akútne zlyhanie obličiek (0,7 %), zvýšená hladina bilirubínu v krvi (0,5 %), kŕče (0,5 %), dyspnoe (0,5 %), epilepsia (0,5 %), respiračné zlyhanie (0,5 %) a vracanie (0,5 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli počas liečby invazívnych plesňových infekcií isavukonazolom u dospelých, podľa triedy orgánových systémov a frekvencie.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Zhrnutie nežiaducich reakcií na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Neutropénia, trombocytopénia [^] , pancytopénia, leukopénia [^] , anémia [^]
Poruchy imunitného systému	
Menej časté	Precitlivenosť [^]
Neznáme	Anafylaktická reakcia*
Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedla
Menej časté	Hypomagneziémia, hypoglykémia, hypoalbuminémia, podvýživa [^] , hyponatriémia
Psychické poruchy	
Časté	Delírium ^{^#}
Menej časté	Depresia, nespavosť [^]
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolesť hlavy, somnolencia
Menej časté	Krče [^] , synkopa, závrat, parestézia [^] , encefalopatia, presynkopa, periférna neuropatia, dysgeuzia
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Atriálna fibrilácia, tachykardia, bradykardia [^] , palpitácie Atriálny flutter, skrátený interval QT na elektrokardiograme, supraventrikulárna tachykardia, ventrikulárne extrasystoly, supraventrikulárne extrasystoly
Poruchy ciev	
Časté	Tromboflebitída [^]
Menej časté	Obehový kolaps, hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe [^] , akútne respiračné zlyhanie [^]
Menej časté	Bronchospazmus, tachypnoe, hemoptýza, epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Vracanie, hnačka, nauzea, bolesť brucha [^]
Menej časté	Dyspepsia, zápcha, abdominálna distenzia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšené hodnoty v pečňových chemických testoch ^{^#}
Menej časté	Hepatomegália, hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Vyrážka [^] , pruritus
Menej časté	Petechie, alopecia, lieková erupcia, dermatitída [^]

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce liekové reakcie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	Zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Bolesť v hrudníku [^] , únava
Menej časté	Periférny edém [^] , celkový pocit choroby, asténia

[^] Znamená, že došlo k zoskupeniu vhodných preferovaných termínov do jedného lekárskeho pojmu.

*NR identifikovaná po uvedení lieku na trh.

Pozri ďalej časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Delírium zahŕňa reakcie stavu zmätenosti.

Zvýšené hodnoty v pečeňových chemických testoch zahŕňajú prípady zvýšenej hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenej hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšenej hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenej hladiny bilirubínu v krvi, zvýšenej hladiny laktátovej dehydrogenázy v krvi, zvýšenej hladiny gamaglutamyltransferázy, zvýšenej hladiny pečeňového enzýmu, abnormálnej funkcie pečene, hyperbilirubinémie, abnormálnych výsledkov funkčného pečeňového testu a zvýšených hladín transamináz.

Laboratórne účinky

V dvojito zaslepenej, randomizovanej, aktívne kontrolovanej klinickej štúdii u 516 pacientov s invazívnym plesňovým ochorením spôsobeným druhmi rodu *Aspergillus* alebo inými vlákňitými plesňami boli hlásené zvýšené hladiny pečeňových transamináz (alanínaminotransferázy alebo aspartátaminotransferázy) $> 3 \times$ horná hranica normálu (ULN) na konci liečby v rámci štúdie u 4,4 % pacientov, ktorí dostávali isavukonazol. Výrazné zvýšenia hladín pečeňových transamináz $> 10 \times$ ULN sa vyskytli u 1,2 % pacientov liečených isavukonazolom.

Pediatrická populácia

Klinická bezpečnosť isavukonazolu sa hodnotila u 77 pediatrických pacientov, ktorí dostali najmenej jednu intravenóznou alebo perorálnu dávku isavukonazolu. To zahŕňalo 46 pediatrických pacientov, ktorí dostali isavukonazol vo forme jednorazovej dávky, a ktorí dostali ako profylaxiu aj iné antimykotiká, a 31 pacientov s podozrením na invazívnu aspergilózu alebo mukormykózu alebo s potvrdenou invazívnou aspergilózou alebo mukormykózou, ktorí dostávali isavukonazol ako primárnu liečbu až do 181 dní. Celkovo bol bezpečnostný profil isavukonazolu v pediatrickej populácii podobný bezpečnostnému profilu u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky, ktoré sa častejšie vyskytovali pri vyšších ako terapeutických dávkach isavukonazolu (zodpovedajúcich dávke isavukonazolu 600 mg/deň) vyhodnocovaných v štúdii intervalu QT ako v skupine s terapeutickou dávkou (zodpovedajúcou dávke isavukonazolu 200 mg/deň), zahŕňali:

bolesť hlavy, závrat, parestéziu, somnolenciu, poruchu pozornosti, dysgeuziu, sucho v ústach, hnačku, orálnu hypestéziu, vracanie, nával horúčavy, úzkosť, nepokoj, palpitácie, tachykardiu, fotofóbiu a artralgiu.

Postup pri predávkovaní

Isavukonazol sa neodstraňuje hemodialýzou. Neexistuje špecifické antidotum proti isavukonazolu. V prípade predávkovania sa má začať podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antimykotiká na systémové použitie, triazolové a tetrazolové deriváty, ATC kód: J02AC05.

Mechanizmus účinku

Isavukonazol je účinná látka, ktorá sa vytvorí po perorálnom alebo intravenóznom podaní isavukonazónium-sulfátu (pozri časť 5.2).

Isavukonazol vykazuje fungicídny účinok blokovaním syntézy ergosterolu, kľúčovej zložky bunkovej membrány plesní, prostredníctvom inhibície enzýmu lanosterol 14-alfa-demetylázy závislého od cytochrómu P-450, ktorý je zodpovedný za premenu lanosterolu na ergosterol. To vedie k hromadeniu metylovaných sterolových prekursorov a úbytku ergosterolu v bunkovej membráne, čím sa oslabuje štruktúra a funkcia bunkovej membrány plesní.

Mikrobiológia

V zvieracích modeloch s diseminovanou a pľúcnou aspergilózou je dôležitým farmakodynamickým indexom z hľadiska účinnosti expozícia vydelená minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) (AUC/MIC).

Nemožno stanoviť žiadnu jasnú koreláciu medzi hodnotou MIC *in vitro* a klinickou odpoveďou pre rôzne druhy (*Aspergillus* a *Mucorales*).

Koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu druhov rodu *Aspergillus* a rodov/druhov radu *Mucorales in vitro* boli veľmi variabilné. Vo všeobecnosti sú koncentrácie isavukonazolu potrebné na inhibíciu druhov radu *Mucorales* vyššie ako koncentrácie potrebné na inhibíciu väčšiny druhov rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnosť sa preukázala pri týchto druhoch rodu *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* a *A. terreus* (pozri ďalej).

Mechanizmus (mechanizmy) rezistencie

Znížená citlivosť na triazolové antimykotiká bola spojená s mutáciami v plesňových génoch *cyp51A* a *cyp51B*, ktoré kódujú cieľový proteín lanosterol 14-alfa-demetylázu podieľajúcu sa na biosyntéze ergosterolu. Boli hlásené plesňové kmene so zníženou citlivosťou na isavukonazol *in vitro* a nemožno vylúčiť krížovú rezistenciu s vorikonazolom a inými triazolovými antimykotikami.

Tabuľka 5: Hraničné hodnoty stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST; European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Druhy <i>Aspergillus</i>	Hraničné hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC; minimum inhibitory concentration) (mg/l)	
	≤ C (citlivé)	> R (rezistentné)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie klinických hraničných hodnôt pre iné druhy rodu *Aspergillus*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Liečba invazívnej aspergilózy

Bezpečnosť a účinnosť isavukonazolu na liečbu dospelých pacientov s invazívnou aspergilózou sa hodnotili v dvojito zaslepenej, aktívne-kontrolovanej klinickej štúdii u 516 pacientov s invazívnym mykotickým ochorením spôsobeným druhmi rodu *Aspergillus* alebo inými vláknitými hubami. V populácii s liečebným zámerom (ITT; *intent-to-treat*) 258 pacientov dostávalo isavukonazol a 258 pacientov dostávalo vorikonazol. Isavukonazol sa podával intravenózne (v dávke zodpovedajúcej 200 mg isavukonazolu) každých 8 hodín počas prvých 48 hodín, potom nasledovala intravenózna alebo perorálna liečba jedenkrát denne (v dávke zodpovedajúcej 200 mg isavukonazolu). Maximálne trvanie liečby definované v protokole bolo 84 dní. Medián trvania liečby bol 45 dní.

Celkovú odpoveď na konci liečby (EOT; *end-of-treatment*) v populácii myITT (pacienti s preukázanou alebo pravdepodobnou invazívnou aspergilózou na základe cytológie, histológie, kultivácie alebo galaktomananového testu) posudzoval nezávislý zaslepený výbor pre preskúmanie údajov. Populácia myITT sa skladala zo 123 pacientov dostávajúcich isavukonazol a 108 pacientov dostávajúcich vorikonazol. Celková odpoveď v tejto populácii bola $n = 43$ (35 %) pre isavukonazol a $n = 42$ (38,9 %) pre vorikonazol. Upravený rozdiel medzi liečbami (vorikonazol – isavukonazol) bol 4,0% (95 % interval spoľahlivosti: -7,9; 15,9).

Mortalita zo všetkých príčin v 42. deň bola v tejto populácii 18,7 % pre isavukonazol a 22,2 % pre vorikonazol. Upravený rozdiel medzi liečbami (isavukonazol – vorikonazol) bol -2,7 % (95 % interval spoľahlivosti: -12,9; 7,5).

Liečba mukormykózy

V otvorenej nekontrolovanej štúdii 37 dospelých pacientov s preukázanou alebo pravdepodobnou mukormykózou dostávalo isavukonazol v rovnakom režime dávkovania, ako sa použil na liečbu invazívnej aspergilózy. Medián trvania liečby bol 84 dní pre celkovú populáciu pacientov s mukormykózou a 102 dní pre 21 pacientov, u ktorých sa mukormykóza predtým neliečila. V prípade pacientov s pravdepodobnou alebo preukázanou mukormykózou definovanou nezávislým výborom pre preskúmanie údajov bola mortalita zo všetkých príčin v 84. deň 43,2 % (16/37) pre celkovú populáciu pacientov, 42,9 % (9/21) pre pacientov s mukormykózou dostávajúcich isavukonazol ako primárnu liečbu a 43,8 % (7/16) pre pacientov s mukormykózou dostávajúcich isavukonazol, ktorí nereagovali na predchádzajúcu antimykotickú liečbu (hlavne liečbu založenú na amfotericíne B) alebo ju netolerovali. Celková úspešnosť na konci liečby na základe posúdenia výborom pre preskúmanie údajov bola 11/35 (31,4 %), pričom 5 pacientov sa považovalo za úplne vyliečených a 6 pacienti za čiastočne vyliečených. Stabilná odpoveď sa pozorovala u ďalších 10/35 pacientov (28,6 %). Spomedzi 9 pacientov s mukormykózou spôsobenou rodom *Rhizopus* spp. sa u 4 pacientov preukázala priaznivá odpoveď na isavukonazol. U 5 pacientov s mukormykózou spôsobenou rodom *Rhizopus* spp. sa

nepozorovala žiadna priaznivá odpoveď. Klinické skúsenosti s inými druhmi sú veľmi obmedzené (*Lichtheimia* spp. n = 2, *Cunninghamella* spp. n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Pediatrická populácia

Klinická bezpečnosť isavukonazolu sa hodnotila u 77 pediatrických pacientov, ktorí dostali najmenej jednu intravenóznou alebo perorálnu dávku isavukonazolu, vrátane 31 pediatrických pacientov, ktorí dostali isavukonazol v klinickej štúdii na liečbu invazívnej aspergilózy alebo mukormykózy. Isavukonazol bol bezpečný a dobre tolerovaný na liečbu invazívnej aspergilózy a mukormykózy počas zamýšľaného trvania liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Isavukonazónium-sulfát je prekursor rozpustný vo vode, ktorý možno podávať ako intravenóznou infúziu alebo perorálne ako tvrdé kapsuly. Po podaní sa isavukonazónium-sulfát rýchlo hydrolyzuje plazmatickými esterázami na účinnú látku isavukonazol. Koncentrácia prekursora v plazme je veľmi nízka a je zistiteľná len veľmi krátko po intravenóznom podaní.

Absorpcia

Po perorálnom podaní CRESEMBY zdravým dospelým pacientom sa účinná látka isavukonazol absorbuje a dosiahne maximálnu koncentráciu v plazme (C_{max}) približne 2 – 3 hodiny po jednorazovom a viacnásobnom podaní (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Farmakokinetické parametre isavukonazolu v rovnovážnom stave po perorálnom podaní CRESEMBY u zdravých dospelých

Parameter Štatistika	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Priemer	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medián	3,0	4,0
Rozsah	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Priemer	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Ako je uvedené v tabuľke 7 ďalej, absolútna biologická dostupnosť isavukonazolu po perorálnom podaní jednorazovej dávky CRESEMBY je 98 %. Na základe týchto údajov je zrejmé, že je možné intravenózne a perorálne dávkovanie strieďať.

Tabuľka 7: Farmakokinetické porovnanie perorálnej a intravenózne dávky (priemer) u dospelých

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

Účinok jedla na absorpciu

Perorálne podanie CRESEMBY zodpovedajúcej 400 mg isavukonazolu spolu s jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo hodnotu C_{max} isavukonazolu o 9 % a zvýšilo hodnotu AUC o 9 %.

CRESEMBA sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Isavukonazol sa výrazne distribuuje s priemerným distribučným objemom v rovnovážnom stave (V_{ss}) približne 450 l. Isavukonazol sa vo veľkej miere (> 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny, prevažne na albumín.

Biotransformácia

Štúdie *in vitro/in vivo* nasvedčujú tomu, že enzýmy CYP3A4, CYP3A5 a následne aj uridíndifosfát-glukuronyltransferázy (UGT) sa podieľajú na metabolizme isavukonazolu.

Po jednorazových dávkach [kyano- ^{14}C] isavukonazónium a [pyridinylmetyl- ^{14}C] isavukonazónium-sulfátu u ľudí bolo okrem účinnej látky (isavukonazolu) a neúčinného produktu štiepenia identifikovaných niekoľko menej významných metabolitov. Okrem účinnej látky isavukonazolu sa nepozoroval žiadny jednotlivý metabolit s hodnotou AUC > 10 % celkového rádioaktívne označeného materiálu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne označeného isavukonazónium-sulfátu zdravým pacientom sa priemerne 46,1 % rádioaktívnej dávky získalo zo stolice a 45,5 % z moču.

Obličkami sa vylúčilo menej než 1 % nezmeneného isavukonazolu z podanej dávky.

Neúčinný produkt štiepenia sa primárne eliminuje metabolizmom a následným vylúčením metabolitov obličkami.

Linearita/nelinearita

Štúdie u zdravých pacientov preukázali, že farmakokinetika isavukonazolu je úmerná dávke až do 600 mg denne.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Pediatrickí pacienti

Pediatrické dávkovacie režimy sa potvrdili použitím modelu populačnej farmakokinetiky (popPK) vyvinutého na základe údajov z troch klinických štúdií (N = 97); tieto zahŕňali dve klinické štúdie (N = 73), ktoré sa vykonali u pediatrických pacientov vo veku 1 až < 18 rokov, z ktorých 31 dostávalo isavukonazol na liečbu invazívnej aspergilózy alebo mukormykózy.

Predpokladané expozície isavukonazolu u pediatrických pacientov v ustálenom stave na základe rôznych vekových skupín, telesnej hmotnosti, cesty podania a dávky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Hodnoty AUC (h•mg/l) pre isavukonazol v ustálenom stave podľa vekovej skupiny, hmotnosti, cesty podania a dávky

veková skupina (roky)	cesta podania	hmotnosť (kg)	dávka	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravenózna	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	perorálna	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	perorálna	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	perorálna	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	perorálna	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	intravenózna a perorálna	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	intravenózna a perorálna	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Predpokladané expozície u pediatrických pacientov bez ohľadu na cestu podania a vekovú skupinu boli porovnateľné s expozíciami v ustálenom stave (AUCss) z klinickej štúdie uskutočnenej u dospelých pacientov s infekciami spôsobenými druhmi *Aspergillus* a inými vláknitými hubami (priemerné AUCss = 101,2 h•mg/l so štandardnou odchýlkou (SD) = 55,9, pozri tabuľku 8).

Predpokladané expozície v pediatrickom dávkovacom režime boli nižšie ako expozície u dospelých, ktorí dostávali viaceré denné supratherapeutické dávky 600 mg isavukonazolu (tabuľka 6), a u ktorých bol vyšší výskyt nežiaducich udalostí (pozri časť 4.9).

Porucha funkcie obličiek

Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v celkových hodnotách C_{max} a AUC isavukonazolu u dospelých pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Spomedzi 403 pacientov, ktorí dostávali isavukonazol v štúdiách fázy 3, 79 (20 %) pacientov malo odhadovanú mieru glomerulárnej filtrácie (GFR) nižšiu ako 60 ml/min/1,73 m². U pacientov s poruchou funkcie obličiek vrátane pacientov s ochorením obličiek v poslednom štádiu sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Isavukonazol nie je ľahko dialyzovateľný (pozri časť 4.2).

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 100 mg isavukonazolu 32 dospelým pacientom s miernou (Child-Pugh trieda A) pečňovou nedostatočnosťou a 32 pacientom so stredne závažnou (Child-Pugh trieda B) pečňovou nedostatočnosťou (16 intravenózných a 16 perorálnych pacientov v každej triede podľa Child-Pugh klasifikácie) sa systémová expozícia vypočítaná ako priemer najmenších štvorcov (AUC) zvýšila o 64 % v skupine Child-Pugh trieda A a o 84 % v skupine Child-Pugh trieda B v porovnaní s 32 zdravými pacientmi zodpovedajúceho veku a hmotnosti s normálnou funkciou pečene. Priemerné koncentrácie v plazme (C_{max}) boli o 2 % nižšie v skupine Child-Pugh trieda A a o 30 % nižšie v skupine Child-Pugh trieda B. V populačnom farmakokinetickom hodnotení isavukonazolu u zdravých pacientov a pacientov s miernou alebo stredne závažnou dysfunkciou pečene sa preukázalo, že populácie s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene mali o 40 % a 48 % v uvedenom poradí nižšie hodnoty klírensu (CL) isavukonazolu ako zdravá populácia.

U dospelých pacientov s miernou až strednej závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Isavukonazol sa neskúmal u dospelých pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda C). Použitie u týchto pacientov sa neodporúča, pokiaľ sa potenciálny prínos nepovažuje za prevažujúci nad rizikami (pozri časti 4.2 a 4.4).

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U potkanov a králikov sa pri systémovej expozícii nižšej ako terapeutická úroveň isavukonazol spájal so zvýšením výskytu kostrových anomálií u potomstva (rudimentárnych nadpočetných rebier), ktoré súviselo s dávkou. U potkanov sa pozorovalo aj zvýšenie výskytu spojenia jarmového oblúka u potomstva súvisiace s dávkou (pozri časť 4.6).

V prípade podávania isavukonazónium-sulfátu potkanom v dávke 90 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu) počas gravidity až do obdobia odstavenia sa preukázala zvýšená perinatálna mortalita mláďat. Expozícia účinnej látky isavukonazolu *in utero* nemala žiadny vplyv na fertilitu alebo normálny vývin prežívajúcich mláďat.

Intravenózne podanie isavukonazónium-sulfátu označeného uhlíkom ^{14}C laktujúcim potkanom viedlo k zisteniu rádioaktívne označenej látky v mlieku.

Isavukonazol nemal vplyv na fertilitu samcov ani samíc potkana liečených perorálnymi dávkami do 90 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu).

Isavukonazol nemá žiadny zistiteľný mutagénny ani genotoxický potenciál. Isavukonazol bol negatívny v skúške bakteriálnej reverznej mutácie, slabo klastogénny pri cytotoxických koncentráciách v skúške chromozómovej aberácie L5178Y tk+/- lymfómových buniek myši a nevykazoval žiadny biologicky relevantný ani štatisticky významný nárast frekvencie mikrojadier v mikronukleovom teste *in vivo* u potkanov.

Isavukonazol vykazoval karcinogénny potenciál v 2-ročných štúdiách karcinogenity na hlodavcoch. Nádory pečene a štítnej žľazy pravdepodobne spôsobuje mechanizmus špecifický pre hlodavce, ktorý nie je relevantný pre ľudí. U samcov potkanov boli pozorované kožné fibrómy a fibrosarkómy. Mechanizmus spôsobujúci tento účinok nie je známy. U samíc potkanov boli pozorované endometriálne adenómy a karcinómy maternice, ktoré pravdepodobne spôsobuje hormonálna porucha. Pre tieto účinky neexistuje žiadny bezpečnostný rozsah. Nie je možné vylúčiť relevantnosť kožných nádorov a nádorov maternice pre ľudí.

Isavukonazol inhiboval draslíkový kanál hERG a vápnikový kanál typu L s hodnotami IC_{50} 5,82 μM a 6,57 μM v uvedenom poradí (34-násobok a 38-násobok v uvedenom poradí hodnoty C_{max} pre liečivo neviazané na proteíny u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka [MRHD]). Toxikologické štúdie *in vivo* s opakovanou dávkou trvajúce 39 týždňov u opíc nepreukázali predĺženie intervalu QTcF pri dávkach do 40 mg/kg/deň (približne 1,0-násobok systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre človeka 200 mg isavukonazolu).

Štúdie na mladých zvieratách

Keď sa isavukonazónium-sulfát podával mladým potkanom, demonštroval podobný toxikologický profil ako profil pozorovaný u dospelých zvierat. U mladých potkanov sa v pečeni a štítnej žľaze pozorovala toxicita súvisiaca s liečbou, ktorá je považovaná za špecifickú pre hlodavce. Tieto zmeny

sa nepovažujú za klinicky relevantné. Na základe úrovne, pri ktorej sa nepozoroval žiadny nežiaduci účinok u mladých potkanov, boli bezpečnostné rozsahy pre isavukonazólium-sulfát približne 0,2-násobkom až 0,5-násobkom systémovej expozície pri klinickej udržiavacej dávke pre pediatrických pacientov, podobne ako sa pozorovalo u dospelých potkanov.

Posúdenie environmentálneho rizika (ERA)

Posúdenie environmentálneho rizika ukázalo, že isavukonazol môže predstavovať riziko pre vodné prostredie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly:

Obsah kapsuly

citrónan horečnatý (bezvodný)
celulóza, mikrokryštalická (E460)
mastenec (E553b)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kyselina stearová

Obal kapsuly

hypromelóza
červený oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)

Potlačový atrament

šelak (E904)
propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E172)

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly:

Obsah kapsuly

citrónan horečnatý (bezvodý)
celulóza, mikrokryštalická (E460)
mastenec (E553b)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
kyselina stearová

Obal kapsuly

hypromelóza
červený oxid železitý (E172) (len telo kapsuly)
oxid titaničitý (E171)
gelánová guma
octan draselný
edetán disodný
laurylsíran sodný

Potlačový atrament

šelak (E904)

propylénglykol (E1520)
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly:

35 tvrdých kapsúl (v siedmich hliníkových blistroch), pričom každá jamka s kapsulou je spojená s jamkou s vysúšadlom.

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly:

14 tvrdých kapsúl (v dvoch hliníkových blistroch), pričom každá jamka s kapsulou je spojená s jamkou s vysúšadlom.

6.6 Špeciálne upozornenia na likvidáciu

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly: EU/1/15/1036/003

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly: EU/1/15/1036/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly:

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2024.

Dátum posledného predĺženia registrácie:

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly:

Dátum prvej registrácie: 15. októbra 2015.

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. augusta 2020.

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods.7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**Škatuľa na injekčnú liekovku s 200 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok****1. NÁZOV LIEKU**

CRESEMBA 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
isavukonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg isavukonazolu (ako 372,6 mg isavukonazónium-sulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: manitol (E421) a kyselina sírová

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a riedení.
Na infúziu použite integrovaný filter.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1036/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Štítok na injekčnej liekovke s 200 mg prášku na koncentrát na infúzny roztok

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

CRESEMBA 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
isavuconazol

i.v. použitie po rekonštitúcii a riedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

200 mg

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na 100 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly
isavukonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg isavukonazolu (ako 186,3 mg isavukonazónium-sulfátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Blister obsahuje aj vysúšadlo. Vysúšadlo neprehĺtajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1036/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister na 100 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly
isavuconazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa na 40 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly
isavukonazol

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 40 mg isavukonazolu (ako 74,5 mg isavukonazónium-sulfátu)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

35 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie

Blister obsahuje aj vysúšadlo. Vysúšadlo neprehĺtajte.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/15/1036/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister na 40 mg tvrdé kapsuly

1. NÁZOV LIEKU

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly
isavuconazol

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Basilea

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Vysúšadlo neprehĺtajte

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Cresemba 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok isavukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cresemba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cresembu
3. Ako používať Cresembu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cresembu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cresemba a na čo sa používa

Čo je Cresemba

Cresemba je antimykotický liek, ktorý obsahuje liečivo isavukonazol.

Ako Cresemba účinkuje

Isavukonazol účinkuje tak, že usmrcuje plesň, ktorá spôsobuje infekciu, alebo zastavuje jej rast.

Na čo sa Cresemba používa

Cresemba sa používa u pacientov vo veku od 1 roka a starších na liečbu týchto plesňových infekcií:

- invazívnej aspergilózy spôsobenej plesňou zo skupiny „*Aspergillus*“;
- mukormykózy spôsobenej plesňou patriacou do skupiny „*Mucorales*“ u pacientov, pre ktorých liečba amfotericínom B nie je vhodná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Cresembu

Nepoužívajte Cresembu:

- ak ste alergický na isavukonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problém so srdcom nazývaný „famiárny syndróm krátkeho intervalu QT“,
- **ak používate niektorý z týchto liekov:**
 - ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
 - vysoké dávky ritonaviru (viac ako 200 mg každých 12 hodín), ktorý sa používa na liečbu HIV,
 - rifampicín, rifabutín, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy,
 - karbamazepín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
 - barbiturátové lieky ako fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie a porúch spánku,
 - fenytoín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
 - ľubovník bodkovaný, rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie,
 - efavirenz, etravirín, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
 - nafcilín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Cresembu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste v minulosti mali alergickú reakciu na iné „azolové“ antimykotické lieky, napríklad na ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol alebo posakonazol,
- ak trpíte závažným ochorením pečene. Váš lekár má u vás sledovať možné vedľajšie účinky.

Sledujte vedľajšie účinky

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, prestaňte používať Cresembu a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- náhly sipot, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, úst alebo jazyka, silné svrbenie, potenie, závrat alebo mdloby, rýchly tep alebo búšenie v hrudi – môžu to byť prejavy závažnej alergickej reakcie (anafylaxie).

Problémy pri infúznom podávaní Cresemby do žily

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- nízky krvný tlak, pocit dýchavičnosti, nevoľnosť, závrat, bolesť hlavy, mravčenie – váš lekár sa môže rozhodnúť zastaviť infúziu.

Zmeny vo funkcii pečene

Cresemba môže niekedy ovplyvniť funkciu vašej pečene. Keď používate tento liek, váš lekár vám môže urobiť krvné testy.

Problémy s kožou

Ak sa vám na koži, ústach, okolo očí alebo na genitáliách objavia závažné pľuzgiere, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Nedávajte Cresembu deťom mladším ako 1 rok, pretože o používaní v tejto vekovej skupine nie sú k dispozícii žiadne informácie.

Iné lieky a Cresemba

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Cresemby alebo Cresemba môže ovplyvniť ich účinok, ak sa užívajú súbežne.

Predovšetkým nepoužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
- vysoké dávky ritonaviru (viac ako 200 mg každých 12 hodín), ktorý sa používa na liečbu HIV,
- rifampicín, rifabutín, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy,
- karbamazepín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
- barbiturátové lieky ako fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie a porúch spánku,
- fenytoín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
- ľubovník bodkovaný, rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- efavirenz, etravirín, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
- nafcilín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií.

Pokiaľ vám váš lekár nepovie inak, nepoužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- rufinamid alebo iné lieky, ktoré skracujú interval QT na zázname srdcovej činnosti (EKG),
- aprepitant, ktorý sa používa na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu počas liečby rakoviny,
- prednizón, ktorý sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy,
- pioglitazón, ktorý sa používa na liečbu cukrovky.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov, pretože môže byť

potrebná úprava dávky alebo monitorovanie na kontrolu, či lieky stále majú požadovaný účinok:

- cyklosporín, takrolimus a sirolimus, ktoré sa používajú na prevenciu odmietnutia transplantátu,
- cyklofosamid, ktorý sa používa na liečbu rakoviny,
- digoxín, ktorý sa používa na liečbu zlyhania srdca alebo nepravidelného srdcového tepu,
- kolchicín, ktorý sa používa pri záchvate dny,
- dabigatran-etexilát, ktorý sa používa na zastavenie tvorby krvných zrazenín po chirurgickom zákroku výmeny bedrového alebo kolenného kĺbu,
- klaritromycín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií,
- sachinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapín, kombinácia lopinaviru/ritonaviru, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
- alfentanil, fentanyl, ktoré sa používajú proti silnej bolesti,
- vinkristín, vinblastín, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny,
- mofetil-mykofenolát (MMF), ktorý sa používa u pacientov s transplantátmi,
- midazolam, ktorý sa používa na liečbu závažnej nespavosti a stresu,
- bupropión, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- metformín, ktorý sa používa na liečbu cukrovky,
- daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón, topotekán, ktoré sa používajú na liečbu rôznych druhov rakoviny.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Nepoužívajte Cresembu, ak ste tehotná, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak. Nie je totiž známe, či môže ovplyvniť alebo poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak používate Cresembu, nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cresemba môže spôsobiť, že budete pociťovať zmätenosť, únavu alebo ospalosť. Môže takisto spôsobiť, že omdliete. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov buďte preto veľmi opatrní.

3. Ako používať Cresembu

Cresembu vám podá lekár alebo zdravotná sestra.

Odporúčaná dávka je nasledovná:

	Začiatková dávka pre prvé dva dni (každých 8 hodín počas prvých 48 hodín)¹	Udržiavacia dávka po prvých dvoch dňoch (jedenkrát denne)²
Dospelí	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka)	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka)
Dospievajúci a deti vo veku od 1 roka do menej ako 18 rokov		
Telesná hmotnosť < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonazolu	5,4 mg/kg isavukonazolu
Telesná hmotnosť ≥ 37 kg	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka)	200 mg isavukonazolu (jedna injekčná liekovka)
¹ Celkovo šesť podaní.		
² To sa začína 12 až 24 hodín po vašej poslednej nasycovacej dávke.		

Túto dávku budete dostávať dovtedy, kým vám váš lekár nedá iný pokyn. Ak to váš lekár považuje za potrebné, liečba Cresembou môže trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

Injekčnú liekovku vám infúzne podá do žily váš lekár alebo zdravotná sestra.

Ak použijete viac Cresemby, ako máte

Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa Cresemby, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Môže sa u vás vyskytnúť viac vedľajších účinkov, napríklad:

- bolesť hlavy, pocit závratu, nepokoj alebo ospalosti,
- mravčenie, znížená citlivosť pri dotyku a v ústach,
- problémy s vnímaním, návaly horúčavy, úzkosť, bolesť kĺbov,
- zmeny vo vnímaní chuti, sucho v ústach, hnačka, vracanie,
- vnímanie srdcového tepu, rýchly srdcový tep, zvýšená citlivosť na svetlo.

Ak zabudnete použiť Cresembu

Keďže tento liek budete dostávať pod starostlivým lekárskeym dohľadom, je nepravdepodobné, že sa vynechá dávka. Ak si však myslíte, že sa vynechala dávka, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Ak prestanete používať Cresembu

Liečba Cresembou bude pokračovať tak dlho ako vám povie váš lekár. Dôvodom je, aby sa úplne odstránila plesňová infekcia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov, prestaňte používať Cresembu a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- závažná alergická reakcia (anafylaxia) ako náhly sipot, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, úst alebo jazyka, silné svrbenie, potenie, závrat alebo mdloby, rýchly tep alebo búšenie v hrudi.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- závažné pľuzgiere na koži, ústach, okolo očí alebo na genitáliách.

Iné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí

- nízka hladina draslíka v krvi,
- znížená chuť do jedla,
- zmätenosť (delírium),
- bolesť hlavy,
- ospalosť,
- zápal žíl, ktorý môže viesť k tvorbe krvných zrazenín,
- dýchavičnosť alebo náhle a závažné ťažkosti s dýchaním,
- nevoľnosť (nauzea), vracanie, hnačka, bolesť brucha,
- zmeny v hodnotách krvných testov funkcie pečene,
- vyrážka, svrbenie,
- zlyhanie obličiek (príznaky môžu zahŕňať opuch nôh),
- bolesť v hrudníku, pocit únavy alebo ospalosti,
- problémy v mieste podania injekcie.

Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí

- znížený počet bielych krviniek – môže zvýšiť riziko infekcie a horúčky,

- znížený počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“ – môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- znížený počet červených krviniek – môže spôsobiť slabosť, dýchavičnosť alebo bledosť kože,
- závažné zníženie počtu krviniek – môže spôsobiť slabosť, tvorbu modrín alebo zvýšiť pravdepodobnosť infekcií,
- vyrážka, opuch pier, úst, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami s dýchaním (precitlivosť),
- nízka hladina cukru v krvi,
- nízka hladina horčička v krvi,
- nízka hladina bielkoviny nazývanej „albumín“ v krvi,
- nedostatočné získavanie živín zo stravy (podvýživa),
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia),
- depresia, ťažkosti so spánkom,
- záchvat, mdloba alebo pocit mdloby, závrat,
- pocit mravčenia, šteklenia alebo pichania na koži (parestézia),
- zmenený duševný stav (encefalopatia),
- zmeny chuti (dysgeuzia),
- pocit „točenia“ alebo závratu (vertigo),
- problémy so srdcovým tepom – môže byť príliš rýchly alebo nepravidelný, alebo sa môžu vyskytnúť úder srdca navyše – môžu sa prejaviť na zázname srdcovej činnosti (elektrokardiograme alebo EKG),
- problémy s krvným obehom,
- nízky krvný tlak,
- sipot, veľmi rýchle dýchanie, vykašľavanie krvi alebo krvavého hlienu, krvácanie z nosa,
- porucha trávenia,
- zápcha,
- pocit nafúknutia (abdominálna distenzia),
- zväčšená pečeň,
- zápal pečene,
- problémy s kožou, červené alebo fialové škvrny na koži (petechie), zápal kože (dermatitída), vypadávanie vlasov,
- bolesť chrbta,
- opuch končatín,
- pocit slabosti, veľkej únavy alebo ospalosti alebo celkový pocit choroby.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou:

- anafylaxia (závažná alergická reakcia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cresembu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale lieku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cresemba obsahuje

- Liečivo je isavukonazol. Každá injekčná liekovka obsahuje 372,6 mg isavukonazónium-sulfátu, čo zodpovedá 200 mg isavukonazolu.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú manitol (E421) a kyselina sírová.

Ako vyzerá Cresemba a obsah balenia

Cresemba 200 mg sa dodáva v jednorazovej sklenenej liekovke ako prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Cresemba 200 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok sa pred infúziou musí rekonštituovať a riediť.

Rekonštitúcia

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok sa má rekonštituovať pridaním 5 ml vody na injekciu do injekčnej liekovky. Rekonštituovaný koncentrát obsahuje 40 mg isavukonazolu na ml. Injekčná liekovka sa má pretrepať, aby sa prášok úplne rozpustil. Rekonštituovaný roztok sa má vizuálne skontrolovať, či neobsahuje častice a či nie je zafarbený. Rekonštituovaný koncentrát má byť číry a bez viditeľných častíc. Pred podaním sa musí ďalej riediť.

Riedenie**Dospelí a pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou od 37 kg**

Po rekonštitúcii sa má celý obsah rekonštituovaného koncentrátu odobrať z injekčnej liekovky a pridať do infúzneho vrečka obsahujúceho 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou

9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %). Infúzny roztok obsahuje približne 0,8 mg isavukonazolu na ml.

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou nižšou ako 37 kg:

Výsledná koncentrácia infúzneho roztoku má byť v rozsahu 0,4 až 0,8 mg isavukonazolu na ml. Je potrebné vyhnúť sa vyšším koncentráciám, pretože môžu spôsobovať lokálne podráždenie v mieste podania infúzie.

Na dosiahnutie výslednej koncentrácie sa má z injekčnej liekovky odobrať príslušný objem rekonštituovaného koncentrátu podľa odporúčaní pre pediatrické dávkovanie (pozri časť 3) a pridať do infúzneho vaku obsahujúceho príslušné množstvo riedidla.

Vhodný objem infúzneho vaku sa vypočíta nasledovne:

$$[\text{Potrebná dávka (mg)}/\text{finálna koncentrácia (mg} \times \text{ml}^{-1})] - \text{objem koncentrátu (ml)}$$

Koncentrát sa môže nariediť buď s 9 mg/ml (0,9 %) roztokom chloridu sodného na injekciu, alebo s 50 mg/ml (5 %) roztoku dextrózy.

Podávanie

Po ďalšom riedení rekonštituovaného koncentrátu môže zriedený roztok obsahovať jemné biele až priehľadné častice isavukonazolu, ktoré sa neusadzujú (ale odstránia sa filtráciou s integrovaným filtrom). Zriedený roztok sa má jemne premiešať alebo vrecko sa má prevaľkať, aby sa minimalizovala tvorba častíc. Je potrebné vyhnúť sa zbytočným otrasom alebo nadmernému pretrepávaniu roztoku. Infúzny roztok sa musí podávať pomocou infúznej súpravy s integrovaným filtrom (veľkosť pórov 0,2 µm až 1,2 µm) vyrobeným z polyétersulfónu (PES). Môžu sa použiť infúzne pumpy a musia sa umiestniť pred infúznou súpravou. Bez ohľadu na veľkosť nádoby použitej na infúzny roztok sa má podať celý objem nádoby, aby sa zabezpečilo podanie celej dávky.

Isavukonazol sa nesmie infúzne podávať pomocou rovnakej hadičky ani kanyly súčasne s inými intravenóznymi liekmi.

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania po rekonštitúcii a riedení sa preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo počas 6 hodín pri izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, doby uchovávaní počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa, pričom táto doba by za normálnych okolností nemala byť dlhšia ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa rekonštitúcia a riedenie neuskutočnili v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

Ak je to možné, intravenózne podávanie isavukonazolu sa má dokončiť do 6 hodín od rekonštitúcie a riedenia pri izbovej teplote. Ak to nie je možné, infúzny roztok sa má ihneď po riedení uložiť do chladničky a infúzia sa má dokončiť do 24 hodín.

Existujúca intravenózna hadička sa má prepláchnuť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztokom dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).

Tento liek je určený len na jedno použitie. Čiastočne použité injekčné liekovky zlikvidujte.

Písomná informácia pre používateľa

CRESEMBA 40 mg tvrdé kapsuly CRESEMBA 100 mg tvrdé kapsuly isavukonazol

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Cresemba a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cresembu
3. Ako užívať Cresembu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Cresembu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Cresemba a na čo sa používa

Čo je Cresemba

Cresemba je antimykotický liek, ktorý obsahuje liečivo isavukonazol.

Ako Cresemba účinkuje

Isavukonazol účinkuje tak, že usmrcuje plesň, ktorá spôsobuje infekciu, alebo zastavuje jej rast.

Na čo sa Cresemba používa

Cresemba sa používa u dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 6 rokov na liečbu týchto plesňových infekcií:

- invazívnej aspergilózy spôsobenej plesňou zo skupiny „*Aspergillus*“
- mukormykózy spôsobenej plesňou patriacou do skupiny „*Mucorales*“ u pacientov, pre ktorých liečba amfotericínom B nie je vhodná.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Cresembu

Neužívajte Cresembu:

- ak ste alergický na isavukonazol alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte problém so srdcom nazývaný „familiárny syndróm krátkeho intervalu QT“,
- **ak používate niektorý z týchto liekov:**
 - ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
 - vysoké dávky ritonaviru (viac ako 200 mg každých 12 hodín), ktorý sa používa na liečbu HIV,
 - rifampicín, rifabutín, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy,
 - karbamazepín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
 - barbiturátové lieky ako fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie a porúch spánku,
 - fenytoín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
 - ľubovník bodkovaný, rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie,

- efavirenz, etravirín, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
- nafcilín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Cresembu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste v minulosti mali alergickú reakciu na iné „azolové“ antimykotické lieky, napríklad na ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol alebo posakonazol,
- ak trpíte závažným ochorením pečene. Váš lekár má u vás sledovať možné vedľajšie účinky.

Sledujte vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, prestaňte užívať Cresembu a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- náhly sipot, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, úst alebo jazyka, silné svrbenie, potenie, závrat alebo mdloby, rýchly tep alebo búšenie v hrudi – môžu to byť prejavy závažnejergickej reakcie (anafylaxie).

Zmeny vo funkcii pečene

Cresemba môže niekedy ovplyvniť funkciu vašej pečene. Keď používate tento liek, váš lekár vám môže urobiť krvné testy.

Problémy s kožou

Ak sa vám na koži, ústach, okolo očí alebo na genitáliách objavia závažné pľuzgiere, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.

Deti a dospievajúci

Nedávajte kapsuly Cresemby deťom vo veku od jedného roka do 6 rokov, pretože táto forma lieku sa neskúmala v tejto vekovej skupine. Pre deti staršie ako 6 rokov a pre dospievajúcich, ktorí majú hmotnosť najmenej 32 kg, môže váš lekár predpísať 100 mg kapsuly Cresemby. Pre deti alebo dospievajúcich, ktorí nevedia prehltnúť kapsuly, sú vhodnejšie iné formy tohto lieku. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Iné lieky a Cresemba

Ak teraz používate, alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Niektoré lieky môžu ovplyvniť účinok Cresemby alebo Cresemba môže ovplyvniť ich účinok, ak sa užívajú súbežne.

Predovšetkým nepoužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- ketokonazol, ktorý sa používa na liečbu plesňových infekcií,
- vysoké dávky ritonaviru (viac ako 200 mg každých 12 hodín), ktorý sa používa na liečbu HIV,
- rifampicín, rifabutín, ktoré sa používajú na liečbu tuberkulózy,
- karbamazepín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
- barbiturátové lieky ako fenobarbital, ktoré sa používajú na liečbu epilepsie a porúch spánku,
- fenytoín, ktorý sa používa na liečbu epilepsie,
- ľubovník bodkovaný, rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- efavirenz, etravirín, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
- nafcilín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií.

Pokiaľ vám váš lekár nepovie inak, nepoužívajte tento liek a povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- rufinamid alebo iné lieky, ktoré skracujú interval QT na zázname srdcovej činnosti (EKG),
- aprepitant, ktorý sa používa na predchádzanie nevoľnosti a vracaniu počas liečby rakoviny,
- prednizón, ktorý sa používa na liečbu reumatoidnej artritídy,
- pioglitazón, ktorý sa používa na liečbu cukrovky.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov, lebo môže byť potrebná úprava dávky alebo monitorovanie na kontrolu, či lieky stále majú požadovaný účinok:

- cyklosporín, takrolimus a sirolimus, ktoré sa používajú na prevenciu odmietnutia transplantátu,
- cyklofosfamid, ktorý sa používa na liečbu rakoviny,
- digoxín, ktorý sa používa na liečbu zlyhania srdca alebo nepravidelného srdcového tepu,
- kolchicín, ktorý sa používa pri záchvate dny,
- dabigatran-etexilát, ktorý sa používa na zastavenie tvorby krvných zrazenín po chirurgickom zákroku výmeny bedrového alebo kolenného kĺbu,
- klaritromycín, ktorý sa používa na liečbu bakteriálnych infekcií,
- sachinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapín, kombinácia lopinaviru/ritonaviru, ktoré sa používajú na liečbu HIV,
- alfentanil, fentanyl, ktoré sa používajú proti silnej bolesti,
- vinkristín, vinblastín, ktoré sa používajú na liečbu rakoviny,
- mofetil-mykofenolát (MMF), ktorý sa používa u pacientov s transplantátmi,
- midazolam, ktorý sa používa na liečbu závažnej nespavosti a stresu,
- bupropión, ktorý sa používa na liečbu depresie,
- metformín, ktorý sa používa na liečbu cukrovky,
- daunorubicín, doxorubicín, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantrón, topotekán, ktoré sa používajú na liečbu rôznych druhov rakoviny.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete používať tento liek.

Nepoužívajte Cresembu, ak ste tehotná, pokiaľ vám váš lekár nepovie inak. Nie je totiž známe, či môže ovplyvniť alebo poškodiť vaše nenarodené dieťa.

Ak používate Cresembu, nedojčíte.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Cresemba môže spôsobiť, že budete pociťovať zmätenosť, únavu alebo ospalosť. Môže takisto spôsobiť, že omdliete. Pri vedení vozidiel a obsluhu strojov preto buďte veľmi opatrný.

3. Ako užívať Cresembu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je nasledovná:

Dospelí pacienti		
	Začiatková dávka (trikrát denne)¹	
každých 8 hodín počas 1. dňa a 2. dňa	celková denná dávka počas 1. dňa a 2. dňa	
Dve 100 mg kapsuly	Šesť 100 mg kapsúl	Dve 100 mg kapsuly
¹ Celkovo šesť dávok.		
² To sa začína 12 až 24 hodín po vašej poslednej nasycovacej dávke.		

Pediatrickí pacienti vo veku od 6 rokov do menej ako 18 rokov			
Telesná hmotnosť (kg)		Začiatková dávka (trikrát denne)¹	Zvyčajná dávka po prvých dvoch dňoch: Jedenkrát denne²
	každých 8 hodín počas 1. dňa a 2. dňa	celková denná dávka počas 1. dňa a 2. dňa	
16 kg až < 18 kg	Dve 40 mg kapsuly	Šesť 40 mg kapsúl	Dve 40 mg kapsuly
18 kg až < 25 kg	Tri 40 mg kapsuly	Deväť 40 mg kapsúl	Tri 40 mg kapsuly
25 kg až < 32 kg	Štyri 40 mg kapsuly	Dvanásť 40 mg kapsúl	Štyri 40 mg kapsuly
32 kg až < 37 kg	Jedna 100 mg kapsula a dve 40 mg kapsuly	Tri 100 mg kapsuly a šesť 40 mg kapsúl	Jedna 100 mg kapsula a dve 40 mg kapsuly
≥ 37 kg	Päť 40 mg kapsúl alebo dve 100 mg kapsuly	Pätnásť 40 mg kapsúl alebo šesť 100 mg kapsúl	Päť 40 mg kapsúl alebo dve 100 mg kapsuly
¹ Celkovo šesť dávok.			
² To sa začína 12 až 24 hodín po vašej poslednej začiatkovej dávke.			

Použitie u detí a dospievajúcich

Používanie 100 mg kapsúl Cresemby sa u detí a dospievajúcich neskúmalo. Váš lekár môže 100 mg kapsuly Cresemby dať deťom a dospievajúcim s hmotnosťou najmenej 32 kg.

Pre deti a dospievajúcich, ktorí nevedia prehltnúť kapsuly, sú vhodné iné formy tohto lieku. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Túto dávku budete užívať dovtedy, kým vám váš lekár nepovie inak. Ak to váš lekár považuje za potrebné, liečba Cresembou môže trvať dlhšie ako 6 mesiacov.

Kapsuly sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Kapsuly prehltajte celé. Kapsuly nežujte, nedrvtite, nerozpúšťajte ani neotvárajte.

Ak užijete viac Cresemby, ako máte

Ak užijete viac Cresemby, ako máte, povedzte to svojmu lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice. Zoberte si so sebou obal lieku, aby lekár vedel, čo ste užili.

Môže sa u vás vyskytnúť viac vedľajších účinkov, napríklad:

- bolesť hlavy, pocit závratu, nepokoj alebo ospalosť,
- mravčenie, znížená citlivosť pri dotyku a v ústach,
- problémy s vnímaním, návaly horúčavy, úzkosť, bolesť kĺbov,
- zmeny vo vnímaní chuti, sucho v ústach, hnačka, vracanie,
- vnímanie srdcového tepu, rýchly srdcový tep, zvýšená citlivosť na svetlo.

Ak zabudnete užiť Cresembu

Kapsuly užite ihneď, ako si na to spomeniete. Ak už je však takmer čas na nasledujúcu dávku, vynechanú dávku preskočte.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Cresembu

Neprestávajúce užívať Cresembu, pokiaľ vám to nepovie váš lekár. Dôležité je pokračovať v užívaní tohto lieku dovtedy, kým vám váš lekár nepovie, aby ste prestali. Dôvodom je, aby sa úplne odstránila plesňová infekcia.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, prestaňte užívať Cresembu a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- závažná alergická reakcia (anafylaxia) ako náhly sipot, ťažkosti s dýchaním, opuch tváre, pier, úst alebo jazyka, silné svrbenie, potenie, závrat alebo mdloby, rýchly tep alebo búšenie v hrudi.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- závažné pľuzgiere na koži, ústach, okolo očí alebo na genitáliách.

Iné vedľajšie účinky

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí:

- nízka hladina draslíka v krvi,
- znížená chuť do jedla,
- zmätenosť (delírium),
- bolesť hlavy,
- ospalosť,
- zápal žíl, ktorý môže viesť k tvorbe krvných zrazenín,
- dýchavičnosť alebo náhle a závažné ťažkosti s dýchaním,
- nevoľnosť (nauzea), vracanie, hnačka, bolesť brucha,
- zmeny v hodnotách krvných testov funkcie pečene,
- vyrážka, svrbenie,
- zlyhanie obličiek (príznaky môžu zahŕňať opuch nôh),
- bolesť v hrudníku, pocit únavy alebo ospalosti.

Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí:

- znížený počet bielych krviniek – môže zvýšiť riziko infekcie a horúčky,
- znížený počet krvných buniek nazývaných „krvné doštičky“ – môže zvýšiť riziko krvácania alebo tvorby modrín,
- znížený počet červených krviniek – môže spôsobiť slabosť, dýchavičnosť alebo bledosť kože,
- závažné zníženie počtu krviniek – môže spôsobiť slabosť, tvorbu modrín alebo zvýšiť pravdepodobnosť infekcií,
- vyrážka, opuch pier, úst, jazyka alebo hrdla s ťažkosťami s dýchaním (precitlivosť),
- nízka hladina cukru v krvi,
- nízka hladina horčička v krvi,
- nízka hladina bielkoviny nazývanej „albumín“ v krvi,
- nedostatočné získavanie živín zo stravy (podvýživa),
- nízka hladina sodíka v krvi (hyponatriémia),
- depresia, ťažkosti so spánkom,
- záchvat, mdloba alebo pocit mdloby, závrat,
- pocit mravčenia, šteklenia alebo pichania na koži (parestézia),
- zmenený duševný stav (encefalopatia),
- zmeny chute (dysgeuzia),
- pocit „točenia“ alebo závratu (vertigo),
- problémy so srdcovým tepom – môže byť príliš rýchly alebo nepravidelný, alebo sa môžu vyskytnúť úder srdca navyše – môžu sa prejaviť na zázname srdcovej činnosti (elektrokardiograme alebo EKG),
- problémy s krvným obehom,
- nízky krvný tlak,
- sipot, veľmi rýchle dýchanie, vykašľavanie krvi alebo krvavého hlienu, krvácanie z nosa,
- porucha trávenia,

- zápcha,
- pocit nafúknutia (abdominálna distenzia),
- zväčšená pečeň,
- zápal pečene,
- problémy s kožou, červené alebo fialové škvrny na koži (petechie), zápal kože (dermatitída), vypadávanie vlasov,
- bolesť chrbta,
- opuch končatín,
- pocit slabosti, veľkej únavy alebo ospalosti alebo celkový pocit choroby.

Vedľajšie účinky s neznámou častotou:

- anafylaxia (závažná alergická reakcia).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Cresembu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale lieku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte pri teplote do 30 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Cresemba obsahuje

- Liečivo je isavukonazol. Každá kapsula obsahuje buď 74,5 mg isavukonazónium-sulfátu, čo zodpovedá 40 mg isavukonazolu (pre Cresemba 40 mg tvrdé kapsuly), alebo 186,3 mg isavukonazónium-sulfátu, čo zodpovedá 100 mg isavukonazolu (pre Cresemba 100 mg tvrdé kapsuly).
- Ďalšie zložky sú:
 - Obsah kapsuly: citrónan horečnatý (bezvodý); celulóza, mikrokryštalická (E460); mastenec (E553b); oxid kremičitý, koloidný, bezvodný; kyselina stearová.
 - Obal kapsuly pre Cresemba 40 mg tvrdé kapsuly: hypromelóza; červený oxid železitý (E172); oxid titaničitý (E171).
 - Obal kapsuly pre Cresemba 100 mg tvrdé kapsuly: hypromelóza; červený oxid železitý (E172) (len telo kapsuly); oxid titaničitý (E171); gelánová guma; octan draselný; edetan disodný; laurylsíran sodný.
 - Potlačový atrament: šelak (E904); propylénglykol (E1520); hydroxid draselný; čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Cresemba a obsah balenia

Cresemba 40 mg tvrdé kapsuly sú červenohnedej farby s viečkom označeným nápisom „CR40“ vytlačeným čiernym atramentom.

Cresemba 100 mg tvrdé kapsuly sú kapsuly s telom červenohnedej farby označeným nápisom „100“ vytlačeným čiernym atramentom a s bielym viečkom označeným nápisom „C“ vytlačeným čiernym atramentom.

Cresemba 40 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v škatuliach, ktoré obsahujú 35 kapsúl. Každá škatuľa obsahuje sedem hliníkových blistrov, z ktorých každý obsahuje 5 kapsúl.

Cresemba 100 mg tvrdé kapsuly sú dostupné v škatuliach, ktoré obsahujú 14 kapsúl. Každá škatuľa obsahuje 2 hliníkové blistre po 7 kapsuliach.

Každá jamka s kapsulou je spojená s jamkou, ktorá obsahuje „vysúšadlo“ na ochranu kapsuly pred vlhkosťou.

Neprepichujte blister obsahujúci vysúšadlo.

Vysúšadlo neprehltajte ani nepoužívajte.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Spojené kráľovstvo (Severné Írsko)

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCII**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicke aktualizovanej správe (aktualizovaných správach) o bezpečnosti (PSUR) pre isavukonazol dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o hyponatriémii z klinických skúšaní, literatúry a spontánných hlásení zahŕňajúcich 23 prípadov s úzkou časovou súvislosťou, 11 prípadov s pozitívnym de-challenge (vymiznutie nežiaducej reakcie po vysadení lieku) a 1 prípad s pozitívnym re-challenge (znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku), považuje PRAC príčinnú súvislosť medzi isavukonazolom a hyponatriémiou za aspoň opodstatnenú možnosť. PRAC dospel k záveru, že v súlade s tým sa majú zmeniť informácie o liekoch obsahujúcich isavukonazol.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre isavukonazol je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) isavukonazol je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).