

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 200 mg izawukonazolu (w postaci 372,6 mg siarczanu izawukonazonium).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Białożółty proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CRESEMBA jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu

- inwazyjnej aspergilozy,
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest uznane za właściwe (patrz punkt 4.4. i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka nasycająca

Zalecaną dawkę nasycającą to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) co 8 godzin przez, pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań).

Dawka podtrzymująca

Zalecaną dawkę nasycającą to jedna fiolka po rozpuszczeniu i i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach po podaniu ostatniej dawki nasycającej.

Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.1).

W przypadku długotrwałego leczenia powyżej 6 miesięcy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1 i 5.3).

Zmiana na izawukonazol podawany doustnie

Produkt CRESEMBA jest również dostępny w postaci kapsułek twardych, zawierających 100 mg izawukonazolu, w postaci 186 mg siarczanu izawukonazonium.

Na podstawie dużej biodostępności po podaniu doustnym (98%, patrz punkt 5.2), zmiana postaci podawanego leku z dożylną na doustną jest właściwa, gdy jest to klinicznie wskazane.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne; jednak doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne (klasa A i B w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CRESEMBA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem do użycia lub podaniem produktu leczniczego

Produkt CRESEMBA należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć do stężenia odpowiadającego około 0,8 mg/ml izawukonazolu, przed podaniem w infuzji dożylną, przez co najmniej 1 godzinę w celu zmniejszenia ryzyka reakcji na infuzję. Infuzję należy podać za pomocą zestawu do infuzji z wbudowanym filtrem z mikroporową membraną z polieterosulfonu (PES), o średnicy porów od 0,2 µm do 1,2 µm. Produkt CRESEMBA musi być podawany wyłącznie w infuzji dożylną.

Szczegółowa instrukcja dotycząca rozpuszczania i rozcieńczania produktu CRESEMBA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podanie z dużą dawką rytonawiru > 200 mg co 12 godzin (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak ryfampicina, ryfabutin, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i dziurawiec lub umiarkowanymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak efawirenz, nafcylina i etrawiryna (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Zaleca się ostrożność podczas przepisywania izawukonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Nadwrażliwość na izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, obejmującymi: niedociśnienie, niewydolność oddechową, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypkę.

Reakcje na infuzję

Zgłaszane reakcje na infuzję podczas dożylnego podania izawukonazolu obejmują niedociśnienie, duszność, zawroty głowy, parestezje, nudności i ból głowy (patrz punkt 4.8). Infuzję należy przerwać w przypadku wystąpienia tych reakcji.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, podczas stosowania leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej skórnej reakcji niepożądanej, należy zaprzestać stosowania produktu CRESEMBA.

Układ sercowo-naczyniowy

Skrócenie odstępu QT

Stosowanie produktu CRESEMBA jest przeciwwskazane u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.3).

W badaniu odstępu QT u zdrowych ochotników, stosowanie izawukonazolu skutkowało skróceniem odstępu QTc zależnie od stężenia leku. W schemacie dawkowania 200 mg, średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 13,1 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 17,1, 9,1 ms]. Po zwiększeniu dawki do 600 mg średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 24,6 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 28,7, 20,4 ms].

Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu produktu CRESEMBA pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takich jak rufinamid.

Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania produktu CRESEMBA. Należy rozważyć monitorowanie enzymów wątrobowych gdy jest klinicznie wskazane.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest

wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Tych pacjentów należy dokładnie monitorować, czy nie występuje u nich potencjalne, toksyczne działania leku. Patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Inhibitory cytochromu CYP3A4/5

Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytonawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie ekspozycji na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5, efekt może być mniejszy. Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może nastąpić zwiększenie występowania niepożądanych reakcji na produkt (patrz punkt 4.5).

Induktory cytochromu CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego; nie należy więc stosować go równocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne

Izawukonazol uznaje się za umiarkowany inhibitor cytochromu CYP3A4/5, a ekspozycja na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP3A4 podczas jednoczesnego podania z produktem CRESEMBA może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie produktu CRESEMBA z substratami cytochromu CYP3A4, takimi jak leki immunosupresyjne - takrolimus, syrolimus lub cyklosporyna, może zwiększyć ekspozycję na te leki. Podczas jednoczesnego podawania, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stosowanego leku oraz dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

Substraty cytochromu CYP2B6

Izawukonazol jest induktorem cytochromu CYP2B6. Narażenie ogólnoustrojowe na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP2B6, może być zmniejszone podczas jednoczesnego ich podawania z produktem CRESEMBA. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania substratów cytochromu CYP2B6, szczególnie produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak cyklofosfamid, jednocześnie z produktem CRESEMBA. Stosowanie substratu cytochromu CYP2B6 - efawirenu, jednocześnie z produktem CRESEMBA jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz jest umiarkowanym induktorem cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.3).

Substraty glikoproteiny P

Izawukonazol może zwiększać narażenie na produkty lecznicze, będące substratami glikoproteiny P. Konieczne jest dostosowanie dawki produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P, w szczególności produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak digoksyna, kolchicina i eteksylen dabigatranu, podczas jednoczesnego ich podawania z produktem CRESEMBA (patrz punkt 4.5).

Ograniczenia danych klinicznych

Dane kliniczne dotyczące stosowania izawukonazolu w leczeniu mukormykozy są ograniczone do jednego prospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej z 37 pacjentami, z potwierdzoną

lub prawdopodobną mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym lub gdy inne leki przeciwgrzybicze (głównie amfoterycyna B) nie były odpowiednie. Dla poszczególnych gatunków z rzędu *Mucorales* dane dotyczące skuteczności klinicznej są bardzo ograniczone, często do jednego lub dwóch pacjentów (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące wrażliwości były dostępne jedynie w niewielkiej części przypadków. Dane te wskazują, że stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania rozwoju grzyba w warunkach in vitro są bardzo zróżnicowane w zależności od rodzaju/gatunku grzyba z rzędu *Mucorales* i pozostają ogólnie większe od stężeń niezbędnych do hamowania wzrostu grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Należy pamiętać, że nie przeprowadzono badania w celu ustalenia dawki dla pacjentów z mukormykozą, a pacjentom podano taką samą dawkę izawukonazolu, jak w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu

Izawukonazol jest substratem cytochromu CYP3A4 i CYP3A5 (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podanie produktów leczniczych, będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 i (lub) CYP3A5 może zwiększyć stężenie izawukonazolu w osoczu. Jednoczesne podanie produktów leczniczych, będących induktorami cytochromu CYP3A4 i (lub) CYP3A5 może zmniejszyć stężenie izawukonazolu w osoczu.

Produkty lecznicze będące inhibitorami cytochromu CYP3A4/5

Przeciwwskazane jest jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z silnym inhibitorem CYP3A4/5, ketokonazolem, ponieważ może się znacznie zwiększyć stężenie izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3 i 4.5).

W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytonawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie narażenia na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, takich jak klarytromycyna, indynawir i sakwinawir, skuteczność działania może być zmniejszona, zależnie od względnej mocy tych leków. Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić niepożądane reakcje na produkt (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki w przypadku umiarkowanych i łagodnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5 nie jest konieczne.

Produkty lecznicze będące induktorami cytochromu CYP3A4/5

Jednoczesne podanie z silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i dziurawiec lub umiarkowanymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak efawirenz, nafcylina i etrawiryna, jest przeciwwskazane, ponieważ mogą one znacznie zmniejszyć stężenia izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować łagodnym do umiarkowanego zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu, nie należy więc go stosować jednocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podanie z rytonawirem w dużej dawce (>200 mg dwa razy na dobę) jest przeciwwskazane, ponieważ w dużych dawkach rytonawir może działać jako induktor cytochromu CYP3A4/5 i prowadzić do zmniejszenia stężenia izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3).

Możliwy wpływ produktu CRESEMBA na narażenie na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP3A4/5

Izawukonazol jest umiarkowanym inhibitorem cytochromu CYP3A4/5; jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami cytochromu CYP3A4/5 może skutkować zwiększeniem stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP2B6

Izawukonazol jest łagodnym induktorem cytochromu CYP2B6; jednoczesne podanie z produktem CRESEMBA może skutkować zmniejszeniem stężenia substratów cytochromu CYP2B6 w osoczu.

Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem glikoproteiny P. Jednoczesne podanie glikoproteiny P z produktem CRESEMBA, może skutkować zwiększeniem stężenia substratów w osoczu.

Produkty lecznicze transportowane przez BCRP

Izawukonazol jest inhibitorem BCRP *in vitro*, dlatego stężenie substratów BCRP w osoczu może ulec zwiększeniu. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu CRESEMBA i substratów BCRP.

Produkty lecznicze wydalone przez nerki z udziałem białka transportowego

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami OCT2, może skutkować zwiększeniem ich stężenia w osoczu.

Substraty glukoronylotransferaz urydynodifosforanów (UGT)

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem UGT. Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami UGT może skutkować łagodnym zwiększeniem stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy izawukonazolem a innymi produktami leczniczymi podczas jednoczesnego ich podawania wymienione są w Tabeli 1 (zwiększenie oznaczony jako “↑”, zmniejszenie jako “↓”) według grup terapeutycznych. O ile nie wskazano inaczej, badania opisane w Tabeli 1 prowadzono z zastosowaniem zalecanej dawki produktu CRESEMBA.

Tabela 1 Interakcje

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C _{max} (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (silne induktory cytochromu CYP3A4/5)	Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP3A przez karbamazepinę, fenytoinę i długo- działające barbiturany, takie jak fenobarbital).	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i karbamazepiny, fenytoiny i długo działających barbituranów, takich jak fenobarbital, jest przeciwwskazane.
<i>Leki przeciwbakteryjne</i>		
Ryfampicyna	Izawukonazol:	Jednoczesne podanie produktu

(silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	CRESEMBA i ryfampicyny jest przeciwwskazane.
Ryfabutyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i ryfabutyiny jest przeciwwskazane.
Nafcylina (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i nafcyliny jest przeciwwskazane.
Klarytromycyna (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i ketokonazolu jest przeciwwskazane.
<i>Leki żółowe</i>		
Dziurawiec (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4).	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i dziurawca jest przeciwwskazane.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Cyklosporyna: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus: monitorowanie stężenia w osoczu i odpowiednie dostosowanie dawki, zgodnie z potrzebą.
Mykofenolan mofetylu (MMF) (substrat UGT)	Kwas mykofenolowy (MPA, aktywny metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (hamowanie cytochromu UGT)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. MMF: zaleca się monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie MPA.
Prednizon	Prednizolon (aktywny metabolit):	Należy unikać jednoczesnego

(substrat cytochromu CYP3A4)	AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (hamowanie cytochromu CYP3A4) Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
Opioidy		
Krótko działające opiaty (alfentanył, fentanył) (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie krótko działających opiatów może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Krótko działające opioidy (alfentanył, fentanył): ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (nieaktywny izomer opiatu) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% zmniejszenie okresu półtrwania w fazie eliminacji R-metadon (aktywny izomer opiatu). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Metadon: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki przeciwnowotworowe		
Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) (substraty glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie alkaloidów Vinca może ulec zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Alkaloidy Vinca: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Cyklofosfamid (substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie cyklofosfamidu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Cyklofosfamid: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-hydroksymetabolit: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Mechanizm działania nieznany)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Metotreksat: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Inne leki	Brak badań.	Dostosowanie dawki produktu

przeciwnowotworowe (daunorubicyna, doksorubicyna, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substraty BCRP)	Stężenia daunorubicyny, doksorubicyny, imatynibu, irinotekanu, lapatynibu, mitoksantronu, topotekanu mogą ulec zwiększeniu. (hamowanie BCRP)	CRESEMBA nie jest konieczne. Daunorubicyna, doksorubicyna, imatynib, irinotekan, lapatynib, mitoksantron, topotekan: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
<i>Leki o działaniu przeciwwymiotnym</i>		
Aprepitant (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina (substrat OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (hamowanie OCT2)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Metformina: konieczne jest dostosowanie dawki.
Repaglinid (substrat CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Repaglinid: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<i>Leki przeciwzakrzepowe</i>		
Eteksylen dabigatranu (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie eteksylenu dabigatranu może ulec zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Eteksylen dabigatranu ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jego stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Warfaryna (substrat CYP2C9)	S-warfaryna AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfaryna AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Warfaryna: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<i>Leki antyretrowirusowe</i>		
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg (silne inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	Lopinawir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16%a) Rytonawir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanizm działania nieznany) Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek. Lopinawir/rytonawir: dostosowanie dawki lopinawiru 400 mg / rytonawiru 100 mg co 12 godzin nie jest konieczne, jednak konieczne jest ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej.

Rytonawir (w dawkach >200 mg co 12 godzin) (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Rytonawir w dużej dawce może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia izawukonazolu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i rytonawiru w dużej dawce (> 200 mg co 12 godzin) jest przeciwwskazane.
Efawirenz (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5 i substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie efawirenu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP2B6) Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i efawirenu jest przeciwwskazane.
Etrawiryna (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i etrawiryny jest przeciwwskazane.
Indynawir (silny inhibitor i substrat cytochromu CYP3A4/5)	Indynawir: b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanizm działania nieznany) Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Indynawir: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Sakwinawir (silny inhibitor cytochromu CYP3A4)	Brak badań. Stężenie sakwinawiru może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu (hamowanie cytochromu CYP3A4). Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Sakwinawir: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne
Inne inhibitory proteaz (np. amprenawir, nelfinawir) (silne lub umiarkowane inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie inhibitorów proteaz może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4) Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Inhibitory proteaz: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.

	(hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	
Inne leki NNRTI (np. delawirdyna, newirapina) (induktory i substraty cytochromu CYP3A4/5 i 2B6)	Brak badań. Stężenia leków NNRTI mogą ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP2B6 przez izawukonazol) lub zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. NNRTI: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działania leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne.
<i>Leki zobojętniające</i>		
Ezomeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Ezomeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Omeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Dostosowanie dawki leku CRESEMBA nie jest konieczne. Omeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<i>Leki zmniejszające stężenie lipidów</i>		
Atorwastatyna i inne statyny (substraty cytochromu CYP3A4, np. symwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna) (substraty cytochromu CYP3A4/5 i/lub BCRP))	Atorwastatyna: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Nie prowadzono badań nad innymi statynami. Stężenie statyn może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5 i BCRP)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Na podstawie wyników badań nad atorwastatyną, dostosowanie dawki statyn nie jest konieczne. Zalecane jest monitorowanie działań niepożądanych typowych dla statyn.
Pioglitazon (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<i>Leki przeciwartmienne</i>		
Digoksyna (substrat glikoproteiny P)	Digoksyna: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Digoksyna: należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy, będące punktem odniesienia przy dostosowaniu dawki digoksyny.
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol i noretyndron (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Etynyloestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretyndron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Dostosowanie dawki leku CRESEMBA nie jest konieczne. Etynyloestradiol i noretyndron: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<i>Leki przeciwkaszłowe</i>		
Dekstrometorfan (substrat cytochromu CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstrorfan (aktywny metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Dekstrometorfan: dostosowanie dawki nie jest konieczne.

	C_{max} : ↓ 2%	
Benzodiazepiny		
Midazolam (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Midazolam w podaniu doustnym: AUC_{inf} : ↑ 103% C_{max} : ↑ 72% (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Midazolam: zalecane jest ściśle monitorowanie oznak i objawów klinicznych oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej		
Kolchicyna (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie kolchicyny może ulec zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jej stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Produkty pochodzenia naturalnego		
Kofeina (substrat cytochromu CYP1A2)	Kofeina: AUC_{inf} : ↑ 4% C_{max} : ↓ 1%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Kofeina: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki wspomagające zaprzestanie palenia tytoniu		
Bupropion (substrat cytochromu CYP2B6)	Bupropion: AUC_{inf} : ↓ 42% C_{max} : ↓ 31% (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Bupropion: zwiększenie dawki, jeżeli jest to konieczne.

NNRTI, nienukleozydowy inhibitory odwrotnej transkryptazy; P-gp, glikoproteina P.

a) % zmniejszenie średnich najmniejszych wartości

b) Badania nad indynawirem prowadzono jedynie z zastosowaniem pojedynczej dawki 400 mg izawukonazolu.

AUC_{inf} = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ekstrapolowane do nieskończoności; AUC_{tau} = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w odstępie 24-godzinny w stanie stacjonarnym; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; $C_{min,ss}$ = najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu CRESEMBA przez kobiety w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Produktu CRESEMBA nie wolno stosować w okresie ciąży, wyjątkiem są pacjentki z ciężkimi lub potencjalnie zagrażającymi życiu zakażeniami grzybiczymi, u których można zastosować izawukonazol, jeżeli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w okresie rozrodczym

Stosowanie produktu CRESEMBA nie jest zalecane w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie izawukonazolu (lub) jego metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania produktu CRESEMBA.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu izawukonazolu na płodność człowieka. Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności u samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Izawukonazol ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku wystąpienia objawów splątania, senności, omdlenia i (lub) zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w Tabeli 2 oparta jest na danych z badania fazy 3 obejmującego 403 pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, którym podano produkt CRESEMBA.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby (7,9%), nudności (7,4%), wymioty (5,5%), duszność (3,2%), ból brzucha (2,7%), biegunka (2,7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), ból głowy (2,0%), hipokalemia (1,7%) i wysypka (1,7%).

Do działań niepożądanych, które najczęściej skutkowały trwałym zaprzestaniem stosowania produktu CRESEMBA należały splątanie (0,7%), ostra niewydolność nerek (0,7%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,5%), drgawki (0,5%), duszność (0,5%), padaczka (0,5%), niewydolność oddechowa (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane występujące po zastosowaniu izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych, według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Niepożądane działania leku
---------------------------------	----------------------------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia; Trombocytopenia [^] ; Pancytopenia; Leukopenia [^] ; Anemia [^]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość [^]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipokalemia; Zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Hipomagnezemia; Hipoglikemia; Hipoalbuminemia; Niedożywienie [^] ;
Zaburzenia psychiczne	
Często	Majaczenie ^{^#} ;
Niezbyt często	Depresja; Bezsenność [^]
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy; Senność
Niezbyt często	Drgawki [^] ; Omdlenie; Zawroty głowy ; Parestezje [^] ; Encefalopatia; Stan przedomdleniowy; Neuropatia obwodowa; Dysgeuzja;
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Migotanie przedsionków; Tachykardia; Bradykardia [^] ; Kołatanie serca Trzepotanie przedsionków; Skrócenie odstępu QT na elektrokardiogramie; Częstoskurcz nadkomorowy; Skurcze dodatkowe komorowe; Skurcze dodatkowe nadkomorowe
Zaburzenia naczyńniowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył [^]
Niezbyt często	Zapaść krążeniowa; Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność [^] ; Ostra niewydolność oddechowa [^]
Niezbyt często	Skurcz oskrzeli; Szybki oddech; Krwioplucie; Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty; Biegunka; Nudności; Ból brzucha [^] ;
Niezbyt często	Dyspepsja; Zaparcie; Rozdęcie brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Podwyższone wyniki badań biochemicznych wątroby ^{^#}
Niezbyt często	Hepatomegalia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka [^] ; Świąd
Niezbyt często	Wybroczyny; Łysienie; Wykwit polekowy; Zapalenie skóry [^]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Ból w klatce piersiowej [^] ; Zmęczenie; Reakcja w miejscu wstrzyknięcia [^]
Niezbyt często	Obrzęk obwodowy [^] ; Złe samopoczucie; Osłabienie

[^] Oznacza zgrupowanie właściwych preferowanych terminów (nazw) pod jednym pojęciem medycznym.

[#] Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Majaczenie obejmuje reakcje występujące w stanie splątania.

Zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby obejmują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-

glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemię, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego, odnotowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej) $> 3 \times$ górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (ULN) na koniec leczenia u 4,4% pacjentów, u których stosowano produkt CRESEMBA. Wyraźne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 10 \times$ ULN, wystąpiło u 1,2% pacjentów przyjmujących izawukonazol.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#)

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów zgłaszanych częściej podczas stosowania supratherapeutycznych dawek produktu CRESEMBA (odpowiadających dawce izawukonazolu 600 mg/dobę) ocenionych w badaniu odstępu QT niż podczas stosowania dawek terapeutycznych (odpowiadających dawce izawukonazolu 200 mg/dobę) należały: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, senność, zaburzenia skupienia uwagi, dysgeuzja, suchość w ustach, biegunka, osłabienie czucia w jamie ustnej, wymioty, uderzenia gorąca, lęk, niepokój ruchowy, kołatanie serca, tachykardia, fotofobia i ból stawów.

Leczenie w przypadku przedawkowania

Izawukonazolu nie można usunąć na drodze hemodializy. Nie istnieje swoiste antidotum na izawukonazol. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC05

Mechanizm działania

Izawukonazol jest substancją czynną powstałą w wyniku doustnego lub dożylnego podania siarczanu izawukonazonium (patrz punkt 5.2).

Izawukonazol działa grzybobójczo, blokując syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba, w wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450, 14 α -demetylasy lanosterolu, odpowiadającej za przekształcenie lanosterolu w ergosterol. Skutkuje to nagromadzeniem metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacją ergosterolu w błonach komórkowych, a tym samym osłabieniem budowy i czynności błony komórkowej grzyba.

Mikrobiologia

W modelach zwierzęcych aspergilozy rozsianej i płucnej, indeks farmakodynamiczny (PD) istotny dla skuteczności oblicza się, dzieląc narażenie na lek przez minimalne stężenie hamujące leku (ang. *Minimum inhibitory concentration*, MIC) (AUC/MIC).

Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy wartością MIC w warunkach *in vitro* a odpowiedzią kliniczną dla różnych gatunków grzybów (*Aspergillus* i *Mucorales*).

Stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania wzrostu gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus* oraz rodzajów i (lub)/gatunków grzybów z rzędu *Mucorales* w warunkach *in vitro* są bardzo zróżnicowane. Stężenia izawukonazolu niezbędne do zahamowania wzrostu grzybów z rzędu *Mucorales* są zasadniczo większe od stężeń niezbędnych do zahamowania wzrostu większości gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Wykazano skuteczność kliniczną wobec następujących grzybów z rodzaju *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, i dla *A. terreus* (patrz poniżej).

Mechanizm(y) oporności

Zmniejszona wrażliwość na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli jest związana z mutacjami genów grzyba *cyp51A* i *cyp51B*, które kodują białko docelowe demetylazę 14- α -lanosterolu, biorące udział w biosyntezie ergosterolu. Odnotowano szczepy grzybów ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na izawukonazol i nie można wykluczyć oporności krzyżowej na worykonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC wyznaczone przez EUCAST zdefiniowano dla następujących gatunków (wrażliwe S, odporne R):

- *Aspergillus fumigatus*: S $\leq$ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: S $\leq$ 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*: S $\leq$ 1 mg/l, R > 1 mg/l

Obecnie nie ma danych klinicznych do określenia wartości granicznych dla innych gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie inwazyjnej aspergilozy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność izawukonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą aktywną u 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*, ITT), 258 pacjentom podano izawukonazol, a 258 pacjentom podano worykonazol. Produkt CRESEMBA podawano dożylnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin, a następnie raz na dobę dożylnie lub doustnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu). Maksymalny czas trwania leczenia określony w protokole wynosił 84 dni. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 45 dni.

Ogólna odpowiedź w populacji ITT z zakażeniem grzybiczym (pacjenci z potwierdzoną i prawdopodobną inwazyjną aspergilozą na podstawie badania cytologicznego, histologicznego, posiewu i testu galaktomannan) na zakończenie leczenia została oceniona przez niezależny zaślepiony komitet opracowujący dane. Populacja ITT z zakażeniem grzybiczym obejmowała 123 pacjentów przyjmujących izawukonazol i 108 pacjentów przyjmujących worykonazol. Ogólna odpowiedź w tej

populacji wynosiła $n = 43$ (35%) dla izawukonazolu i $n = 42$ (38,9%) dla worykonazolu. Dostosowana różnica w leczeniu (worykonazol-izawukonazol) wynosiła 4,0 (95% przedział ufności: 7,9; 15,9).

Śmiertelność całkowita w dniu 42. w tej populacji wynosiła 18,7% dla izawukonazolu i 22,2% dla worykonazolu. Dostosowana różnica w leczeniu (izawukonazol-worykonazol) wynosiła -2,7 % (95% przedział ufności: -12,9; 7,5).

Leczenie mukormykozy

W badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, 37 pacjentom z dowiedzioną lub prawdopodobną mukormykozą podano izawukonazol w tym samym schemacie dawkowania, jaki zastosowano w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 84 dni dla całkowitej populacji pacjentów z mukormykozą i 102 dni dla 21 pacjentów, u których nie stosowano uprzednio leczenia z powodu mukormykozy. U pacjentów z prawdopodobną lub dowiedzioną mukormykozą zgodnie z definicją niezależnego komitetu opracowującego dane, śmiertelność z każdej przyczyny w dniu 84. wynosiła 43,2% (16/37) dla ogólnej populacji pacjentów, 42,9% (9/21) u pacjentów z mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym oraz 43,8% (7/16) dla pacjentów z mukormykozą, otrzymujących izawukonazol, którzy wykazywali oporność lub nietolerancję względem poprzednio stosowanych leków przeciwgrzybiczych (głównie amfoterycyny B-). Komitet opracowujący dane-ocenił ogólny wskaźnik sukcesu na koniec leczenia na 11/35 (31,4%), uznając 5 pacjentów za całkowicie wyleczonych i 6 pacjentów za częściowo wyleczonych. Dodatkowo u 10/35 pacjentów (28,6%) odnotowano stabilną odpowiedź. Na 9 pacjentów z mukormykozą wywołaną przez gatunek *Rhizopus* korzystną odpowiedź na izawukonazol uzyskano u 4 pacjentów. U 5 pacjentów z mukormykozą wywołaną przez gatunek *Rhizomucor* nie odnotowano korzystnej odpowiedzi na leczenie. Doświadczenie kliniczne dla innych gatunków jest ograniczone (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu CRESEMBA w przynajmniej jednej podgrupie dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Siarczan izawukonazonium jest rozpuszczalnym w wodzie prolekiem, który można podawać dożylnie w postaci infuzji lub doustnie w postaci kapsułek twardych. Po podaniu siarczan izawukonazonium szybko ulega hydrolizie w wyniku działania esteraz osoczowych do substancji czynnej izawukonazolu; stężenie proleku w osoczu jest bardzo małe i wykrywalne jedynie przez krótki czas po podaniu dożylnym.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu CRESEMBA zdrowym uczestnikom substancja czynna izawukonazol, ulega wchłonięciu i jej maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2-3 godzinach po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej (patrz Tabela 3).

Tabela 3 Parametry farmakokinetyczne izawukonazolu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym leku CRESEMBA

Parametr Statystyczny	Izawukonazol 200 mg (n = 37)	Izawukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Średni	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0

Zakres	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/ml)		
Średni	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Jak przedstawiono w tabeli 4 poniżej, bezwzględna biodostępność izawukonazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku CRESEMBA wynosi 98%. Na podstawie tych wyników można zamiennie stosować podanie dożylnie i doustne.

Tabela 4 Porównanie właściwości farmakokinetycznych dla dawki podanej doustnie i dożylnie (Średnia)

	ISA 400 mg podanie doustne	ISA 400 mg podanie dożylnie
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Okres półtrwania (h)	110	115

Wpływ na wchłanianie pokarmów

Doustne podanie leku CRESEMBA, w dawce 400 mg izawukonazolu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, powodowało zmniejszenie C_{max} izawukonazolu o 9% i zwiększenie AUC o 9%. Produkt CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

Dystrybucja

Izawukonazol ulega szerokiej dystrybucji przy średniej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) na poziomie około 450 l. Izawukonazol w znacznym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza, w szczególności z albuminą.

Metabolizm

Badania *in vitro* / *in vivo* wykazały, że w metabolizowaniu izawukonazolu udział biorą cytochromy CYP3A4, CYP3A5 i następnie glukuronylotransferazy urydynodifosforanów (UGT).

U ludzi po podaniu pojedynczej dawki [cyjano- ^{14}C] izawukonazonium i [pirydynometylo- ^{14}C] siarczaniu izawukonazonium, oprócz substancji czynnej (izawukonazol) i nieaktywnych produktów rozkładu, wyodrębniono liczne mniejsze metabolity. Oprócz substancji czynnej – izawukonazolu, nie odnotowano pojedynczego metabolitu z AUC > 10% całego materiału znakowanego radioaktywnie.

Eliminacja

Po doustnym podaniu oznakowanego radioaktywnie siarczaniu izawukonazonium zdrowym uczestnikom, średnio 46,1% radioaktywnej dawki zostało wykryte w kale, a 45,5% w moczu.

Wydalanie nerkowe nienaruszonego izawukonazolu wynosiło mniej niż 1% podanej dawki.

Nieaktywne produkty rozkładu są głównie wydalone na drodze metabolizmu, a następnie wydalania nerkowego metabolitów.

Liniowość lub nieliniowość

Badania na zdrowych uczestnikach wykazały, że właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu zachowują proporcjonalność do wysokości dawki dobowej 600 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w populacjach specjalnych

Dzieci

Nie przeprowadzono oceny właściwości farmakokinetycznych z udziałem dzieci (< 18 lat). Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w całkowitym C_{max} i AUC izawukonazolu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Z 403 pacjentów, którzy otrzymali produkt CRESEMBA w badaniach fazy 3, u 79 (20%) pacjentów szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GRF) wynosił poniżej 60 ml/min/1,73 m²pc. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów w końcowym stadium choroby nerek. Izawukonazol nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg izawukonazolu 32 pacjentom z łagodną (klasa A w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby i 32 pacjentom z umiarkowaną (klasa B w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby (16 pacjentów z podaniem dożylnym i 16 pacjentów z podaniem doustnym na klasę w skali Childa-Pugha), narażenie ogólnoustrojowe obliczane metodą najmniejszych kwadratów (AUC) uległo zwiększeniu o 64% w grupie klasy A w skali Childa-Pugha i 84% w grupie klasy B w skali Childa-Pugha, w odniesieniu do 32 zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby dobranych pod względem wieku i masy ciała. Średnie stężenia w osoczu (C_{max}) były o 2% mniejsze w grupie w klasie A w skali Childa-Pugha i 30% niższe w grupie klasy B w skali Childa-Pugha. Ocena właściwości farmakokinetycznych w populacji przyjmującej izawukonazol u zdrowych uczestników i pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazała, że w populacji z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości klirensu izawukonazolu były odpowiednio o 40% i 48% mniejsze niż w zdrowej populacji.

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Patrz punkt 4.2 i 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i królikach, narażenie ogólnoustrojowe na izawukonazol w dawkach poniżej poziomu terapeutycznego kojarzono z zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania anomalii układu szkieletowego (szczątkowe nadliczbowe żebra) u potomstwa. U szczurów odnotowano również zależny od dawki zwiększenie częstości występowania zrośnięcia łuku jarzmowego u potomstwa (patrz punkt 4.6).

Podanie siarczanu izawukonazonium szczurom w dawce 90 mg/kg mc./dobę (2,3-krotność dawki podtrzymującej u człowieka [200 mg] na podstawie mg/m²pc./dobę) podczas ciąży i aż do czasu odstawienia od piersi, wykazały zwiększoną śmiertelność okołoporodową potomstwa. Narażenie w okresie prenatalnym na substancję czynną - izawukonazol nie miało wpływu na płodność potomstwa, które przeżyło.

Po dożylnym podaniu szczurom w okresie laktacji siarczanu izawukonazonium znakowanego izotopem ¹⁴C stwierdzono radioaktywność w mleku.

Izawukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustne dawki do 90 mg/kg mc./dobę (2,3-krotność klinicznej dawki podtrzymującej na podstawie porównania wartości mg/m²pc./dobę).

Izawukonazol nie wykazuje widocznego działania mutagennego ani genotoksycznego. Izawukonazol uzyskał ujemny wynik w badaniu rewersji mutacji u bakterii, miał słabe działanie klastogenne w stężeniach cytotoksycznych w teście aberracji chromosomowych przy użyciu komórek chłoniaka myszy L5178Y Tk+/- i nie wykazał istotnego biologicznie ani statystycznie znacznego zwiększenia częstości powstawania mikrojąder w badaniach mikrojądrowych *in vivo* na szczurach.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością.

Izawukonazol blokował kanał potasowy hERG oraz kanał wapniowy typu L przy IC_{50} z odpowiednio 5,82 μM i 6,57 μM [odpowiednio 34- krotność i 38-krotność niezwiązanego z białkiem C_{max} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce do stosowania u ludzi (ang. *Maximum recommended human dose*, MRHD)]. Trwające 39 tygodni badania toksyczności *in vivo* z podaniem wielokrotnym na małpach, nie wykazały przedłużenia odstępu QTcF w dawkach do 40 mg/kg mc/dobę (2,1-krotność zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej na podstawie porównania wartości mg/m²pc./dobę).

Ocena ryzyka dla środowiska wykazała, że produkt Cresemba może stanowić ryzyko dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol

Kwas siarkowy (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań dotyczących zgodności, nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

24 miesiące

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu wynosi 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 6 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Czas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C wynosi maksymalnie 24 godziny, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie nie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jedna fiolka ze szkła typu I o pojemności 10 ml zamknięta gumowym korkiem oraz aluminiową nakrętką z plastikową uszczelką.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Rozpuszczenie

Należy rozpuścić zawarty w fiolce proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dodając do fiolki 5 ml wody do wstrzykiwań. Należy potrząsnąć fiolką, aby proszek uległ całkowitemu

rozpuszczeniu. Należy skontrolować wzrokowo czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie jest odbarwiony. Koncentrat uzyskany po rozpuszczeniu proszku powinien być klarowny i nie zawierać widocznych cząstek stałych. Przed podaniem należy go ponownie rozcieńczyć.

Rozcieńczenie i podanie

Po rozpuszczeniu proszku, cały koncentrat należy przenieść z fiolki do worka infuzyjnego, zawierającego przynajmniej 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworu dekstrozy. Roztwór infuzyjny zawiera około 1,5 mg/ml siarczanu izawukonazonium (co odpowiada około 0,8 mg izawukonazolu na ml). Po rozcieńczeniu koncentratu, w rozcieńczonym roztworze mogą być widoczne drobne białe i przezroczyste cząsteczki izawukonazolu, które nie ulegają wytrącaniu (ale można je usunąć poprzez wbudowany filtr). Należy delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór lub toczyć worek w celu zminimalizowania ilości powstałych cząsteczek. Nie należy niepotrzebnie wprowadzać roztworu w wibracje ani potrząsać nim z nadmierną siłą. Roztwór do infuzji należy podać za pomocą zestawu do infuzji z wbudowanym filtrem (średnica porów od 0,2 µm do 1,2 µm) z polieterosulfonu (PES).

Izawukonazolu nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami podawanymi dożylnie we wlewie przez tą samą kaniulę lub dostęp dożylny.

Warunki przechowywania po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu są przedstawione w punkcie 6.3.

Jeżeli to możliwe, dożylne podawanie izawukonazolu należy przeprowadzić w ciągu 6 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w temperaturze pokojowej. Jeżeli nie jest to możliwe, roztwór do infuzji należy umieścić w lodówce natychmiast po rozcieńczeniu i przeprowadzić infuzję w ciągu 24 godzin. Więcej informacji dotyczących warunków przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu przedstawiono w punkcie 6.3.

Podłączoną linię dożylną należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego. Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Basilea Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1036/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 październik 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg izawukonazolu (jako 186,3 mg siarczanu izawukonazonium).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Korpus kapsułki w kolorze szwedzkiej pomarańczy (czerwonobrazowy) z czarnym nadrukiem „100” i białym wieczkiem z czarnym nadrukiem „C”. Długość kapsułki: 24,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CRESEMBA jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu

- inwazyjnej aspergilozy
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest uznane za właściwe (patrz punkt 4.4. i 5.1)

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka nasycająca

Zalecana dawka nasycająca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań).

Dawka podtrzymująca

Zalecana dawka podtrzymująca to dwie kapsułki (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach po podaniu ostatniej dawki nasycającej.

Czas trwania leczenia powinien zależeć od odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.1).

W przypadku długotrwałego leczenia powyżej 6 miesięcy, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1 i 5.3).

Zmiana na infuzję dożylną

Produkt CRESEMBA jest również dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierającego 200 mg izawukonazolu, co odpowiada 372 mg siarczanu izawukonazonium.

Na podstawie dużej biodostępności po podaniu doustnym (98%, patrz punkt 5.2), zmiana postaci podawanego leku z dożylną na doustną jest właściwa, gdy jest to klinicznie wskazane.

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne; jednak doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów w końcowym stadium choroby nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne (klasa A i B w skali Childa-Pugha) (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Patrz punkt 4.4, 4.8 i 5.2.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu CRESEMBA u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Kapsułki CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

Kapsułki CRESEMBA należy połykać w całości. Kapsułek nie należy żuć, zgniatą, rozpuszczać ani otwierać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z wyso dużą ką dawką rytonawiru (>200 mg co 12 godzin) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie z silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak ryfampicyna, ryfabutin, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i dziurawiec lub umiarkowanymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak efawirenz, nafcylina i etrawiryna (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadwrażliwość

Zaleca się ostrożność podczas przepisywania izawukonazolu pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli. Nadwrażliwość na izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, obejmującymi: niedociśnienie, niewydolność oddechową, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypkę.

Ciężkie niepożądane reakcje skórne

Zgłaszano przypadki ciężkich skórnych reakcji niepożądanych, takich jak zespół Stevensa-Johnsona, podczas stosowania leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej skórnej reakcji niepożądanej, należy zaprzestać stosowania produktu CRESEMBA.

Układ sercowo-naczyniowy

Skrócenie odstępu QT

Stosowanie produktu CRESEMBA jest przeciwwskazane u pacjentów z rodzinnym zespołem krótkiego odstępu QT (patrz punkt 4.3).

W badaniu odstępu QT u zdrowych ochotników, stosowanie izawukonazolu skutkowało skróceniem odstępu QTc zależnie od stężenia leku. W schemacie dawkowania 200 mg, średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 13,1 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 17,1, 9,1 ms]. Po zwiększeniu dawki do 600 mg średnia różnica względem placebo obliczana metodą najmniejszych kwadratów wynosiła 24,6 ms po 2 godzinach po podaniu [CI 90%: 28,7, 20,4 ms].

Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu produktu CRESEMBA pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takich jak rufinamid.

Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych

W badaniach klinicznych zgłaszano Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania produktu CRESEMBA. Należy rozważyć monitorowanie enzymów wątrobowych gdy jest to klinicznie wskazane.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Tych pacjentów należy dokładnie monitorować, czy nie występuje u nich potencjalne, toksyczne działania leku. Patrz punkt 4.2, 4.8 i 5.2.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Inhibitory cytochromu CYP3A4/5

Stosowanie ketokonazolu jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytonawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5, efekt może być mniejszy. Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podawania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednakże zaleca się ostrożność, ponieważ może nastąpić zwiększenie występowania niepożądanych reakcji na produkt (patrz punkt 4.5).

Induktory cytochromu CYP3A4/5

Jednoczesne podawanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego; nie należy więc stosować go równocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne

Izawukonazol uznaje się za umiarkowany inhibitor cytochromu CYP3A4/5, a ekspozycja na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP3A4 podczas jednoczesnego podania z produktem CRESEMBA może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie leku CRESEMBA z substratami cytochromu CYP3A4, takimi jak leki immunosupresyjne - takrolimus, syrolimus lub cyklosporyna może zwiększyć ekspozycję na te leki. Podczas jednoczesnego podawania, konieczne jest odpowiednie monitorowanie stosowanego leku oraz dostosowanie dawki (patrz punkt 4.5).

Substraty cytochromu CYP2B6

Izawukonazol jest induktorem cytochromu CYP2B6. Narażenie ogólnoustrojowe na produkty lecznicze metabolizowane z udziałem cytochromu CYP2B6, może być zmniejszone podczas jednoczesnego ich podawania z produktem CRESEMBA. Dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania substratów cytochromu CYP2B6, szczególnie produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak cyklofosfamid, jednocześnie z produktem CRESEMBA. Stosowanie substratu cytochromu CYP2B6 - efawirenu, jednocześnie z produktem CRESEMBA jest przeciwwskazane, ponieważ efawirenz jest umiarkowanym induktorem cytochromu CYP3A4/5 (patrz punkt 4.3).

Substraty glikoproteiny P

Izawukonazol może zwiększać narażenie na produkty lecznicze, będące substratami glikoproteiny P. Konieczne jest dostosowanie dawki produktów leczniczych będących substratami glikoproteiny P, w szczególności produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym, takich jak digoksyna, kolchicina i eteksylen dabigatranu, podczas jednoczesnego ich podawania z produktem CRESEMBA (patrz punkt 4.5).

Ograniczenia danych klinicznych

Dane kliniczne dotyczące stosowania izawukonazolu w leczeniu mukormykozy są ograniczone do jednego prospektywnego badania klinicznego bez grupy kontrolnej na 37 pacjentami, z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym lub, gdy inne leki przeciwgrzybicze (głównie amfoterycyna B) nie były odpowiednie.

Dla poszczególnych gatunków z rzędu *Mucorales* dane dotyczące skuteczności klinicznej są bardzo ograniczone, często do jednego lub dwóch pacjentów (patrz punkt 5.1). Dane dotyczące wrażliwości były dostępne jedynie w niewielkiej części przypadków. Dane te wskazują, że stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania rozwoju grzyba w warunkach in vitro są bardzo zróżnicowane w zależności od rodzaju/gatunku grzyba z rzędu *Mucorales* i pozostają ogólnie większe od stężeń niezbędnych do hamowania wzrostu grzybów z rodzaju *Aspergillus*. Należy pamiętać, że nie przeprowadzono badania w celu ustalenia dawki dla pacjentów z mukormykozą, a pacjentom podano taką samą dawkę izawukonazolu, jak w leczeniu inwazyjnej aspergilozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu

Izawukonazol jest substratem cytochromu CYP3A4 i CYP3A5 (patrz punkt 5.2). Jednoczesne podanie produktów leczniczych, będących inhibitorami cytochromu CYP3A4 i (lub) CYP3A5 może zwiększyć stężenie izawukonazolu w osoczu. Jednoczesne podanie produktów leczniczych, będących induktorami cytochromu CYP3A4 i (lub) CYP3A5 może zmniejszyć stężenie izawukonazolu w osoczu.

Produkty lecznicze będące inhibitorami cytochromu CYP3A4/5

Przeciwwskazane jest jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z silnym inhibitorem CYP3A4/5, ketokonazolem, ponieważ może się znacznie zwiększyć stężenie izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3 i 4.5).

W przypadku silnego inhibitora cytochromu CYP3A4, jakim jest lopinawir i (lub) rytonawir, odnotowano dwukrotne zwiększenie narażenia na izawukonazol. W przypadku innych silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4, takich jak klarytromycyna, indynawir i sakwinawir, skuteczność działania może być zmniejszona, zależnie od względnej mocy tych leków. Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego podania z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4/5, jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić niepożądane reakcje na produkt (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki w przypadku umiarkowanych i łagodnych inhibitorów cytochromu CYP3A4/5 nie jest konieczne.

Produkty lecznicze będące induktorami cytochromu CYP3A4/5

Jednoczesne podanie z silnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, długo działające barbiturany (np. fenobarbital), fenytoina i dziurawiec lub umiarkowanymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, takimi jak efawirenz, nafcylina i etrawiryna, jest przeciwwskazane, ponieważ mogą one znacznie zmniejszyć stężenia izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować łagodnym do umiarkowanego zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu, nie należy więc go stosować jednocześnie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podanie z rytonawirem w dużej dawce (>200 mg dwa razy na dobę) jest przeciwwskazane, ponieważ w dużych dawkach rytonawir może działać jako induktor cytochromu CYP3A4/5 i prowadzić do zmniejszenia stężenia izawukonazolu w osoczu (patrz punkt 4.3).

Możliwy wpływ produktu CRESEMBA na narażenie na inne leki

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP3A4/5

Izawukonazol jest umiarkowanym inhibitorem cytochromu CYP3A4/5; jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami cytochromu CYP3A4/5 może skutkować zwiększeniem stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP2B6

Izawukonazol jest łagodnym induktorem cytochromu CYP2B6; Jednoczesne podanie z produktem CRESEMBA może skutkować zmniejszeniem stężenia substratów cytochromu CYP2B6 w osoczu.

Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem glikoproteiny P; Jednoczesne podanie glikoproteiny P z produktu CRESEMBA może skutkować zwiększeniem stężenia substratów glikoproteiny P w osoczu.

Produkty lecznicze transportowane przez BCRP

Izawukonazol jest inhibitorem BCRP *in vitro*, dlatego też stężenie substratów BCRP w osoczu może ulec zwiększeniu. Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu CRESEMBA i substratów BCRP.

Produkty lecznicze wydalone przez nerki z udziałem białka transportowego

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (OCT2). Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami OCT2 może skutkować zwiększeniem ich stężenia w osoczu.

Substraty glukoronylotransferaz urydynodifosforanów (UGT)

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem UGT. Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA z produktami leczniczymi, będącymi substratami UGT może skutkować łagodnym zwiększeniem stężenia tych produktów leczniczych w osoczu.

Tabela interakcji

Interakcje pomiędzy izawukonazolem a innymi produktami leczniczymi podczas jednoczesnego ich podawania wymienione są w Tabeli 1 (zwiększenie oznaczony jako “↑”, zmniejszenie jako “↓”) w według grup terapeutycznych. O ile nie wskazano inaczej, badania opisane w Tabeli 1 prowadzono z zastosowaniem zalecanej dawki produktu CRESEMBA.

Tabela 1 Interakcje

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C _{max} (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<i>Leki przeciwdrgawkowe</i>		
Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (silne induktory cytochromu CYP3A4/5)	Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP3A przez karbamazepinę, fenytoinę i długo-działające barbiturany, takie jak fenobarbital).	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i karbamazepiny, fenytoiny i długo działających barbituranów, takich jak fenobarbital, jest przeciwwskazane.
<i>Leki przeciwbakteryjne</i>		
Ryfampicyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i ryfampicyny jest przeciwwskazane.
Ryfabutyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i ryfabutyny jest przeciwwskazane.
Nafcylina (umiarkowany induktor	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i nafcyliny jest

cytochromu CYP3A4/5)	znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	przeciwwskazane.
Klarytromycyna (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.
<i>Leki przeciwgrzybicze</i>		
Ketokonazol (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i ketokonazolu jest przeciwwskazane.
<i>Leki żółowe</i>		
Dziurawiec (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4).	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i dziurawca jest przeciwwskazane.
<i>Leki immunosupresyjne</i>		
Cyklosporyna, syrolimus, takrolimus (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Cyklosporyna: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Cyklosporyna, syrolimus, takrolimus: monitorowanie stężeń w osoczu i odpowiednie dostosowanie dawki zgodnie z potrzebą.
Mykofenolan mofetylu (MMF) (substrat UGT)	Kwas mykofenolowy (MPA, aktywny metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (hamowanie cytochromu UGT)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. MMF: zaleca się monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie MPA.
Prednizon (substrat cytochromu CYP3A4)	Prednizolon (aktywny metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (hamowanie cytochromu CYP3A4) Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<i>Opioidy</i>		
Krótko działające opiaty	Brak badań.	Dostosowanie dawki produktu

(alfentanyl, fentanyl) (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Stężenie krótko działających opiatów może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	CRESEMBA nie jest konieczne. Krótko działające opioidy (alfentanyl, fentanyl): ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (nieaktywny izomer opiatu) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% zmniejszenie okresu półtrwania w fazie eliminacji <u>R-metadon (aktywny izomer opiatu).</u> AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. <u>Metadon: dostosowanie dawki nie jest konieczne.</u>
<i>Leki przeciwnowotworowe</i>		
Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) (substraty glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie alkaloidów Vinca może ulec zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Alkaloidy Vinca: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Cyklofosfamid (substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie cyklofosfamidu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Cyklofosfamid: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroksymetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanizm działania nieznany)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Metotreksat: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Inne leki przeciwnowotworowe (daunorubicyna, doksorubicyna, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substraty BCRP)	Brak badań. Stężenia daunorubicyny, doksorubicyny, imatinibu, irynotekanu, lapatinibu, mitoksantronu, topotekanu mogą ulec zwiększeniu. (hamowanie BCRP)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Daunorubicyna, doksorubicyna, imatinib, irynotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
<i>Leki o działaniu przeciwwymiotnym</i>		
Aprepitant (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa

	(indukcja cytochromu CYP3A4/5)	ryzyko.
Leki przeciwcukrzycowe		
Metformina (substrat OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformina: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (hamowanie OCT2)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Metformina: konieczne jest dostosowanie dawki.
Repaglinid (substrat CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Repaglinid: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki przeciwzakrzepowe		
Eteksylen dabigatranu (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie eteksylenu dabigatranu może ulec zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Eteksylen dabigatranu ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jego stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Warfaryna (substrat CYP2C9)	S-warfaryna AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfaryna AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Warfaryna: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki antyretrowirusowe		
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg (silne inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	Lopinawir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16%a) Rytonawir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanizm działania nieznany) Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek. Lopinawir/rytonawir: dostosowanie dawki lopinawiru 400 mg / rytonawiru 100 mg co 12 godzin nie jest konieczne, jednak konieczne jest ścisłe monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej.
Rytonawir (w dawkach >200 mg co 12 godzin) (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Rytonawir w dużej dawce może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia izawukonazolu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i rytonawiru w dużej dawce (>200 mg co 12 godzin) jest przeciwwskazane.
Efawirenz (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5 i substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie efawirenu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP2B6)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i efawirenu jest przeciwwskazane.

	Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	
Etrawiryna (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie produktu CRESEMBA i etrawiryny jest przeciwwskazane.
Indynawir (silny inhibitor i substrat cytochromu CYP3A4/5)	Indinawir:b) AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Mechanizm działania nieznany) Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Indynawir: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Sakwinawir (silny inhibitor cytochromu CYP3A4)	Brak badań. Stężenie sakwinawiru może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu (hamowanie cytochromu CYP3A4). Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne; jednakże zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Sakwinawir: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne
Inne inhibitory proteaz (np. amprenawir, nelfinawir) (silne lub umiarkowane inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie inhibitorów proteaz może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4) Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Inhibitory proteaz: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Inne leki NNRTI (np. delawirdyna, newirapina) (induktory i substraty cytochromu CYP3A4/5 i 2B6)	Brak badań. Stężenia leków NNRTI mogą ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP2B6 przez izawukonazol) lub zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. NNRTI: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne.
Leki zubożniające		

Ezomeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Izawukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Ezomeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Omeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Omeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki zmniejszające stężenie lipidów		
Atorwastatyna i inne statyny (substraty cytochromu CYP3A4, np. symwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna) (substraty cytochromu CY3A4/5 i/lub BCRP))	Atorwastatyna: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Nie prowadzono badań nad innymi statynami. Stężenie statyn może ulec zwiększeniu. (hamowanie cytochromu CYP3A4/5 i BCRP)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Na podstawie wyników badań nad atorwastatyną, dostosowanie dawki statyn nie jest konieczne. Zalecane jest monitorowanie działań niepożądanych typowych dla statyn.
Pioglitazon (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu. (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
Leki przeciwartymiczne		
Digoksyna (substrat glikoproteiny P)	Digoksyna: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Digoksyna: należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy, będące punktem odniesienia przy dostosowaniu dawki digoksyny.
Doustne środki antykoncepcyjne		
Etynyloestradiol i noretyndron (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Etynyloestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretyndron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Etynyloestradiol i noretyndron: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki przeciwkaszłowe		
Dekstrometorfan (substrat cytochromu CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstrorfan (aktywny metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Dekstrometorfan: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Benzodiazepiny		
Midazolam (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Midazolam w podaniu doustnym: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Midazolam: zalecane jest ściśle monitorowanie oznak i objawów klinicznych oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej		
Kolchicyna (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie kolchicyny może ulec	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne.

	zwiększeniu. (hamowanie glikoproteiny P)	Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jej stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Produkty pochodzenia naturalnego		
Kofeina (substrat cytochromu CYP1A2)	Kofeina: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Kofeina: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Leki wspomagające zaprzestanie palenia tytoniu		
Bupropion (substrat cytochromu CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki produktu CRESEMBA nie jest konieczne. Bupropion: zwiększenie dawki, jeżeli jest to konieczne.

NNRTI, nienukleozydowy inhibitory odwrotnej transkryptazy; P-gp, glikoproteina P.

a) % zmniejszenie średnich najmniejszych wartości

b) Badania nad indynawirem prowadzono jedynie z zastosowaniem pojedynczej dawki 400 mg izawukonazolu.

AUC_{inf} = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ekstrapolowane do nieskończoności; AUC_{tau} = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w odstępie 24-godzinny w stanie stacjonarnym; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; C_{min,ss} = najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania produktu CRESEMBA przez kobiety w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane.

Produktu CRESEMBA nie wolno stosować w okresie ciąży, wyjątkiem są pacjentki z ciężkimi lub potencjalnie zagrażającymi życiu zakażeniami grzybiczymi, u których można zastosować izawukonazol, jeżeli oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kobiety w okresie rozrodczym

Stosowanie produktu CRESEMBA nie jest zalecane w przypadku kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i (lub) toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie izawukonazolu i (lub) jego metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania produktu CRESEMBA.

Płodność

Brak jest dostępnych danych dotyczących wpływu izawukonazolu na płodność człowieka. Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności u samców lub samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Izawukonazol ma umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn w przypadku wystąpienia objawów splątania, senności, omdlenia i (lub) zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiona w Tabeli 2 oparta jest na danych z badania fazy 3 obejmującego 403 pacjentów z inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi, którym podano produkt CRESEMBA.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem leku były zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby (7,9%), nudności (7,4%), wymioty (5,5%), duszność (3,2%), ból brzucha (2,7%), biegunka (2,7%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%), ból głowy (2,0%), hipokalemia (1,7%) i wysypka (1,7%).

Do działań niepożądanych, które najczęściej skutkowały trwałym zaprzestaniem stosowania produktu CRESEMBA należały splątanie (0,7%), ostra niewydolność nerek (0,7%), zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (0,5%), drgawki (0,5%), duszność (0,5%), padaczka (0,5%), niewydolność oddechowa (0,5%) i wymioty (0,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane występujące po zastosowaniu izawukonazolu w leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania reakcji niepożądanych są one wymienione zgodnie ze zmniejszającą się częstością.

Tabela 2 Podsumowanie działań niepożądanych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Niepożądane działania leku
---------------------------------	----------------------------

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Neutropenia; Trombocytopenia [^] ; Pancytopenia; Leukopenia [^] ; Anemia [^]
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość [^]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipokalemia; Zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	Hipomagnezemia; Hipoglikemia; Hipoalbuminemia; Niedożywienie [^] ;
Zaburzenia psychiczne	
Często	Majaczenie ^{^#} ;
Niezbyt często	Depresja; Bezsenność [^]
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Ból głowy; Senność
Niezbyt często	Drgawki [^] ; Omdlenie; Zawroty głowy ; Parestezje [^] ; Encefalopatia; Stan przedomdleniowy; Neuropatia obwodowa; Dysgeuzja;
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Migotanie przedsionków; Tachykardia; Bradykardia [^] ; Kołatanie serca Trzepotanie przedsionków; Skrócenie odstępu QT na elektrokardiogramie; Częstoskurcz nadkomorowy; Skurcze dodatkowe komorowe; Skurcze dodatkowe nadkomorowe
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepowe zapalenie żył [^]
Niezbyt często	Zapaść krążeniowa; Niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często	Duszność [^] ; Ostra niewydolność oddechowa [^]
Niezbyt często	Skurcz oskrzeli; Szybki oddech; Krwioplucie; Krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Wymioty; Biegunka; Nudności; Ból brzucha [^] ;
Niezbyt często	Dyspepsja; Zaparcie; Rozdęcie brzucha
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Podwyższone wyniki badań biochemicznych wątroby ^{^#}
Niezbyt często	Hepatomegalia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Wysypka [^] ; Świąd
Niezbyt często	Wybroczyny; Łysienie; Wykwit polekowy; Zapalenie skóry [^]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Ból w klatce piersiowej [^] , Zmęczenie
Niezbyt często	Złe samopoczucie, Osłabienie

[^] Oznacza zgrupowanie właściwych preferowanych terminów (nazw) pod jednym pojęciem medycznym.

[#] Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej

Opis wybranych działań niepożądanych

Majaczenie obejmuje reakcje występujące w stanie splątania.

Zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby obejmują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-

glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemia, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego, odnotowano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej) $> 3 \times$ górnej granicy zakresu wartości prawidłowych (ULN) na koniec leczenia u 4,4% pacjentów, u których stosowano produkt CRESEMBA. Wyraźne zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych $> 10 \times$ ULN wystąpiło u 1,2% pacjentów przyjmujących izawukonazol.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [Załączniku V](#)

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Do objawów zgłaszanych częściej podczas stosowania supratherapeutycznych dawek produktu CRESEMBA (odpowiadających dawce izawukonazolu 600 mg/dobę) ocenionych w badaniu odstępu QT niż podczas stosowania dawek terapeutycznych (odpowiadających dawce izawukonazolu 200 mg/dobę) należały: ból głowy, zawroty głowy, parestezje, senność, zaburzenia skupienia uwagi, dysgeuzja, suchość w ustach, biegunka, osłabienie czucia w jamie ustnej, wymioty, uderzenia gorąca, lęk, niepokój ruchowy, kołatanie serca, tachykardia, fotofobia i ból stawów

Leczenie w przypadku przedawkowania

Izawukonazolu nie można usunąć na drodze hemodializy. Nie istnieje swoiste antidotum na izawukonazol. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania, ogólnego, pochodne triazolu, kod ATC: J02AC05

Mechanizm działania

Izawukonazol jest substancją czynną powstałą w wyniku doustnego lub dożylnego podania siarczanu izawukonazonium (patrz punkt 5.2).

Izawukonazol działa grzybobójczo, blokując syntezę ergosterolu, głównego składnika błon komórkowych grzyba, w wyniku hamowania enzymu zależnego od cytochromu P450, 14 α -demetylasy lanosterolu odpowiadającej za przekształcenie lanosterolu w ergosterol. Skutkuje to nagromadzeniem metylowanych prekursorów steroli oraz eliminacją ergosterolu w błonach komórkowych, a tym samym osłabieniem budowy i czynności błony komórkowej grzyba.

Mikrobiologia

W modelach zwierzęcych aspergilozy rozsianej i płucnej, indeks farmakodynamiczny (PD) istotny dla skuteczności oblicza się, dzieląc narażenie na lek przez minimalne stężenie hamujące leku (ang. *Minimum inhibitory concentration* MIC) (AUC/MIC).

Nie ustalono wyraźnego związku pomiędzy wartością MIC w warunkach *in vitro* a odpowiedzią kliniczną dla różnych gatunków grzybów (*Aspergillus* i *Mucorales*).

Stężenia izawukonazolu niezbędne do hamowania wzrostu gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus* oraz rodzajów i (lub) gatunków grzybów z rzędu *Mucorales* w warunkach *in vitro* są bardzo zróżnicowane. Stężenia izawukonazolu niezbędne do zahamowania wzrostu grzybów z rzędu *Mucorales* są zasadniczo większe od stężeń niezbędnych do zahamowania wzrostu większości gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Wykazano skuteczność kliniczną wobec następujących grzybów z rodzaju *Aspergillus*:

Aspergillus fumigatus, *A. flavus*, *A. niger*, i *A. terreus* (patrz poniżej).

Mechanizm(y) oporności

Zmniejszona wrażliwość na leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli jest związana z mutacjami genów grzyba *cyp51A* i *cyp51B*, które kodują białko docelowe demetylazę 14- α -lanosterolu, biorące udział w biosyntezie ergosterolu. Odnotowano szczepy grzybów ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* na izawukonazol i nie można wykluczyć oporności krzyżowej na worykonazol i inne leki przeciwgrzybicze z grupy triazoli.

Wartości graniczne

Wartości graniczne MIC wyznaczone przez EUCAST zdefiniowano dla następujących gatunków (wrażliwe S, oporne R):

- *Aspergillus fumigatus*: S $\leq$ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: S $\leq$ 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*: S $\leq$ 1 mg/l, R > 1 mg/l

Obecnie nie ma danych klinicznych do określenia wartości granicznych dla innych gatunków grzybów z rodzaju *Aspergillus*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Leczenie inwazyjnej aspergilozy

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność izawukonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą aktywną u 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*, ITT), 258 pacjentom podano izawukonazol, a 258 pacjentom podano worykonazol. Produkt CRESEMBA podawano dożylnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu dożylnie lub doustnie u w podaniu dożylnym lub doustnym) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin, a następnie raz na dobę (co odpowiada 200 mg izawukonazolu). Maksymalny czas trwania leczenia określony w protokole wyniósł 84 dni. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 45 dni.

Ogólna odpowiedź w populacji ITT z zakażeniem grzybiczym (pacjenci z potwierdzoną i prawdopodobną inwazyjną aspergilozą potwierdzoną badania cytologicznego, histologicznego, posiewu i testu galaktomannan) na zakończenie leczenia została oceniona przez niezależny zaślepiony komitet opracowujący dane. Populacja ITT z zakażeniem grzybiczym obejmowała 123 pacjentów przyjmujących izawukonazol i 108 pacjentów przyjmujących worykonazol. Ogólna odpowiedź w tej populacji wynosiła n = 43 (35%) dla izawukonazolu i n = 42% (38,9%) dla worykonazolu.

Dostosowana różnica w leczeniu (worykonazol-izawukonazol) wynosiła 4,0 (95% przedział ufności: 7,9; 15,9).

Śmiertelność całkowita w dniu 42. w tej populacji wynosiła 18,7% dla izawukonazolu i 22,2% dla worykonazolu. Dostosowana różnica w leczeniu (izawukonazol-worykonazol) wynosiła -2,7 % (95% przedział ufności: -12,9; 7,5).

Leczenie mukormykozy

W badaniu otwartym bez grupy kontrolnej, 37 pacjentom z dowiedzioną lub prawdopodobną mukormykozą podano izawukonazol w tym samym schemacie dawkowania, jaki zastosowano w leczeniu inwazyjnej aspergilozy. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 84 dni dla całkowitej populacji pacjentów z mukormykozą i 102 dni dla 21 pacjentów, u których nie stosowano uprzednio leczenia z powodu mukormykozy. U pacjentów z prawdopodobną lub dowiedzioną mukormykozą zgodnie z definicją niezależnego komitetu opracowującego dane śmiertelność z każdej przyczyny w dniu 84. wynosiła 43,2% (16/37) dla ogólnej populacji pacjentów, 42,9% (9/21) u pacjentów z mukormykozą, którym podano izawukonazol w leczeniu pierwotnym oraz 43,8% (7/16) dla pacjentów z mukormykozą, otrzymujących izawukonazol, którzy wykazywali oporność lub nietolerancję względem poprzednio stosowanych leków przeciwgrzybiczych (głównie amfoterycyny B-). Komitet opracowujący dane-ocenił ogólny wskaźnik sukcesu na koniec leczenia na 11/35 (31,4%), uznając 5 pacjentów za całkowicie wyleczonych i 6 pacjentów za częściowo wyleczonych. Dodatkowo u 10/35 pacjentów (28,6%) odnotowano stabilną odpowiedź. Na 9 pacjentów z mukormykozą wywołaną przez gatunek *Rhizopus* korzystną odpowiedź na izawukonazol uzyskano u 4 pacjentów. U 5 pacjentów z mukormykozą wywołaną przez gatunek *Rhizomucor* nie odnotowano korzystnej odpowiedzi na leczenie. Doświadczenie kliniczne dla innych gatunków jest ograniczone (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu CRESEMBA w przynajmniej jednej podgrupie dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Siarczan izawukonazonium jest rozpuszczalnym w wodzie prolekiem, który można podawać dożylnie w postaci infuzji lub doustnie w postaci kapsułek twardych. Po podaniu siarczan izawukonazonium szybko ulega hydrolizie w wyniku działania esteraż osoczowych do substancji czynnej izawukonazolu; stężenie proleku w osoczu jest bardzo małe i wykrywalne jedynie przez krótki czas po podaniu dożylnym.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu CRESEMBA zdrowym uczestnikom substancja czynna izawukonazol ulega wchłonięciu i jej maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po około 2-3 godzinach po podaniu dawki pojedynczej i wielokrotnej (patrz Tabela 3).

Tabela 3 Parametry farmakokinetyczne izawukonazolu w stanie stacjonarnym po podaniu doustnym leku CRESEMBA

Parametr Statystyczny	Izawukonazol 200 mg (n = 37)	Izawukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Średni	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediana	3,0	4,0
Zakres	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0

AUC (h•ng/ml)		
Średni	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Jak przedstawiono w tabeli 4 poniżej, bezwzględna biodostępność izawukonazolu po doustnym podaniu pojedynczej dawki leku CRESEMBA wynosi 98%. Na podstawie tych wyników można zamiennie stosować podanie dożylnie i doustne.

Tabela 4 Porównanie właściwości farmakokinetycznych dla dawki podanej doustnie i dożylnie (Średnia)

	ISA 400 mg podanie doustne	ISA 400 mg podanie dożylne
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Okres półtrwania (h)	110	115

Wpływ na wchłanianie pokarmów

Doustne podanie leku CRESEMBA, w dawce 400 mg izawukonazolu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu powodowało zmniejszenie C_{max} izawukonazolu o 9% i zwiększenie AUC o 9%. Produktu CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

Dystrybucja

Izawukonazol ulega szerokiej dystrybucji przy średniej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) na poziomie około 450 l. Izawukonazol w znacznym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza, w szczególności z albuminą.

Metabolizm

Badania *in vitro* / *in vivo* wykazały, że w metabolizowaniu izawukonazolu udział biorą cytochromy CYP3A4, CYP3A5 i następnie glukuronylotransferazy urydynodifosforanów (UGT).

U ludzi po podaniu pojedynczej dawki [cyjano- ^{14}C] izawukonazonium i [pirydynometylo- ^{14}C] siarczaniu izawukonazonium, oprócz substancji czynnej (izawukonazol) i nieaktywnych produktów rozkładu, wyodrębniono liczne mniejsze metabolity. Oprócz substancji czynnej – izawukonazolu nie odnotowano pojedynczego metabolitu z AUC > 10% całego materiału znakowanego radioaktywnie.

Eliminacja

Po doustnym podaniu oznakowanego radioaktywnie siarczaniu izawukonazonium zdrowym uczestnikom, średnio 46,1% radioaktywnej dawki zostało wykryte w kale, a 45,5% w moczu.

Wydalanie nerkowe nienaruszonego izawukonazolu wynosiło mniej niż 1% podanej dawki.

Nieaktywne produkty rozkładu są głównie wydalone na drodze metabolizmu, a następnie wydalania nerkowego metabolitów.

Liniowość lub nieliniowość

Badania na zdrowych uczestnikach wykazały, że właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu zachowują proporcjonalność do wysokości dawki dobowej 600 mg.

Właściwości farmakokinetyczne w populacjach specjalnych

Dzieci

Nie przeprowadzono oceny właściwości farmakokinetycznych z udziałem dzieci (< 18 lat). Dane nie są dostępne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w całkowitym C_{max} i AUC izawukonazolu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności niewydolnością nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Z 403 pacjentów, którzy otrzymali produkt CRESEMBA w badaniach fazy 3, u 79 (20%) pacjentów szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GRF) wynosił poniżej 60 ml/min/1,73 m² pc. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów w końcowym stadium choroby nerek. Izawukonazol nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Po podaniu pojedynczej dawki 100 mg izawukonazolu 32 pacjentom z łagodną (klasa A w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby i 32 pacjentom z umiarkowaną (klasa B w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby (16 pacjentów z podaniem dożylnym i 16 pacjentów z podaniem doustnym na klasę w skali Childa-Pugha), narażenie ogólnoustrojowe obliczane metodą najmniejszych kwadratów (AUC) uległo zwiększeniu o 64% w grupie klasy A w skali Childa-Pugha i 84% w grupie klasy B w skali Childa-Pugha w odniesieniu do 32 zdrowych ochotników z prawidłową czynnością wątroby dobranych pod względem wieku i masy ciała. Średnie stężenia w osoczu (C_{max}) były o 2% mniejsze w grupie w klasie A w skali Childa-Pugha i 30% niższe w grupie klasy B w skali Childa-Pugha. Ocena właściwości farmakokinetycznych w populacji przyjmującej izawukonazol u zdrowych uczestników i pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazała, że w populacji z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wartości klirensu izawukonazolu były odpowiednio o 40% i 48% mniejsze niż w zdrowej populacji.

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne.

Nie prowadzono badań nad stosowaniem produktu CRESEMBA u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha). Stosowanie leku u tych pacjentów nie jest wskazane, o ile nie uznaje się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. Patrz punkt 4.2 i 4.4.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na szczurach i królikach, narażenie ogólnoustrojowe na izawukonazol w dawkach poniżej poziomu terapeutycznego był kojarzony z zależnym od dawki zwiększeniem częstości występowania anomalii układu szkieletowego (szczątkowe nadliczkowe żebra) u potomstwa. U szczurów odnotowano również zależny od dawki zwiększenie częstości występowania zrośnięcia łuku jarzmowego u potomstwa (patrz punkt 4.6).

Podanie siarczanu izawukonazonium szczurom w dawce 90 mg/kg mc./dobę (2,3-krotność dawki podtrzymującej u człowieka [200 mg] w oparciu o mg/m²pc./dobę) podczas ciąży i aż do czasu odstawienia od piersi, wykazały zwiększoną śmiertelność okołoporodową potomstwa. Narażenie w okresie prenatalnym na substancję czynną - izawukonazol nie miało wpływu na płodność potomstwa, które przeżyło.

Po dożylnym podaniu szczurom w okresie laktacji siarczanu izawukonazonium znakowanego izotopem ¹⁴C stwierdzono radioaktywność w mleku.

Izawukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustne dawki do 90 mg/kg mc./dobę (2,3-krotność klinicznej dawki podtrzymującej na podstawie porównania wartości mg/m²pc./dobę).

Izawukonazol nie wykazuje widocznego działania mutagennego ani genotoksycznego. Izawukonazol uzyskał ujemny wynik w badaniu rewersji mutacji u bakterii, miał słabe działanie klastogenne w stężeniach cytotoksycznych w teście aberracji chromosomowych przy użyciu komórek chłoniaka myszy L5178Y Tk+/- i nie wykazał istotnego biologicznie ani statystycznie znacznego zwiększenia częstości powstawania mikrojąder w badaniach mikrojądrowych *in vivo* na szczurach.

Nie przeprowadzono badań nad rakotwórczością.

Izawukonazol blokował kanał potasowy hERG oraz kanał wapniowy typu L przy IC_{50} z odpowiednio 5,82 μM i 6,57 μM [odpowiednio 34- krotność i 38-krotność niezwiązanego z białkiem C_{max} u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce do stosowania u ludzi (ang. *Maximum recommended human dose* MRHD)]. Trwające 39 tygodni badania toksyczności *in vivo* z podaniem wielokrotnym na małpach nie wykazały przedłużenia odstępu QTcF w dawkach do 40 mg/kg mc/dobę (2,1-krotność zalecanej klinicznej dawki podtrzymującej na podstawie porównania wartości mg/m²pc./dobę).

Ocena ryzyka dla środowiska wykazała, że produkt Cresemba może stanowić ryzyko dla środowiska wodnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

magnezu cytrynian bezwodny
celuloza mikrokrystaliczna
talk
krzemionka koloidalna bezwodna
kwas stearynowy

Otoczka kapsułki

hypromeloza
woda
żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko korpus kapsułki)
tytanu dwutlenek (E171)
guma gellan
potasu octan
disodu edetynian
sodu laurylosiarczan

Tusz

szelak
glikol propylenowy
potasu wodorotlenek
żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

14 kapsulek twardych (w dwóch blisterach z aluminium), każda kieszonka na kapsułkę połączona z kieszonką ze środkiem osuszającym.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić ryzyko dla środowiska (patrz punkt 5.3).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Basilea Medical Ltd (c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1036/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 październik 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko na fiolkę na proszek 200 mg do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
Izawukonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 200 mg izawukonazolu (w postaci 372,6 mg siarczanu izawukonazonium)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: mannitol (E421) i kwas siarkowy

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu
Do infuzji stosować wbudowany filtr.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Basilea Medical Ltd.
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1036/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Etykieta na fiolkę na proszek 200 mg do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I <DROGA> <DROGI> PODANIA

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Izawukonazol

Do podania dożylnego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

Patrz ulotka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

200 mg

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**100 mg pudełko na kapsułki twarde****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
Izawukonazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg izawukonazolu (w postaci 186,3 mg siarczanu izawukonazonium)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

Blister zawiera również środek osuszający. Nie połykać środka osuszającego.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Basilea Medical Ltd.
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1036/002

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

100 mg blister na kapsułki twarde

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde
Izawukonazol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Basilea Medical Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

Nie połykać środka osuszającego

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla pacjenta

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji Izawukonazol

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cresemba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba
3. Jak stosować lek Cresemba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cresemba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cresemba i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Cresemba

Cresemba jest lekiem przeciwgrzybiczym, zawierającym substancję czynną - izawukonazol.

Jak działa lek Cresemba

Izawukonazol działa zabijając grzyba który wywołał zakażenie lub powstrzymując jego wzrost.

W jakim celu stosuje się lek Cresemba

Lek Cresemba stosuje się u dorosłych w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych:

- inwazyjna aspergiloza, spowodowana przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*;
- mukormykoza, spowodowana przez grzyby z grupy *Mucorales* u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie zostało uznane za właściwe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba

Kiedy nie stosować leku Cresemba

- jeśli pacjent ma uczulenie na izawukonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę serca, zwaną „rodzinnym zespołem krótkiego QT”,
- **w przypadku stosowania następujących leków:**
 - ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
 - rytonawir w dużej dawce (400 mg co 12 godzin), stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
 - ryfampicyna, ryfabutyna, stosowane w leczeniu gruźlicy,
 - karbamazepina, stosowana w leczeniu padaczki,
 - barbiturany, takie jak fenobarbital, stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,

- fenytoina, stosowana w leczeniu padaczki,
- dziurawiec, lek ziołowy stosowany w depresji,
- efawirenz, etrawiryna, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- nafcylina, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cresemba należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeżeli w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, takie jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol lub posakonazol,
- jeżeli pacjent ma ciężką chorobę wątroby. Lekarz będzie kontrolować pacjenta ze względu na możliwe działania niepożądane,

Zwrócenie uwagi na działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku Cresemba i natychmiast skontaktować się z lekarzem, w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem - mogą być to objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwości).

Trudności podczas podawania leku Cresemba dożylnie w kroplówce

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- niskie ciśnienie krwi, uczucie duszności, nudności, zawroty głowy, ból głowy, mrowienie - lekarz może zdecydować o przerwaniu infuzji.

Zmiany w czynności wątroby

Stosowanie leku Cresemba może czasem wpływać na czynność wątroby. Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi podczas stosowania tego leku.

Reakcje skórne

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku nasilonego wystąpienia pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub narządów płciowych.

Dzieci i młodzież

Leku Cresemba nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z powodu braku informacji na temat stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Cresemba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki może bowiem wpływać na działanie leku Cresemba lub też lek Cresemba może wpływać na działanie innych leków w przypadku ich jednoczesnego stosowania.

W szczególności nie należy stosować tego leku i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje któregokolwiek z następujących leków:

- ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- rytonawir w dużej dawce (400 mg co 12 godzin), stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
- ryfampicyna, ryfabutyna, stosowane w leczeniu gruźlicy,
- karbamazepina, stosowana w leczeniu padaczki,
- barbiturany, takie jak fenobarbital, stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
- fenytoina, stosowana w leczeniu padaczki,
- dziurawiec, lek ziołowy stosowany w depresji.
- efawirenz, etrawiryna, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- nafcylina, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, nie wolno stosować tego leku i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z następujących leków:

- rufinamid lub inne leki, skracające odstęp QT na zapisie EKG,
- aprepitant, stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom podczas leczenia przeciwnowotworowego,
- prednizon, stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów,
- pioglitazon, stosowany w leczeniu cukrzycy.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z następujących leków, ponieważ konieczne jest dostosowanie dawki lub kontrolowanie pacjenta przez lekarza w celu sprawdzenia, czy leki nadal mają oczekiwaną skuteczność:

- cyklosporyna, takrolimus i syrolimus, stosowane po przeszczepie, nazywane lekami immunosupresyjnymi,
- cyklofosfamid, stosowany w leczeniu nowotworów,
- digoksyna, stosowana w leczeniu niewydolności serca lub nieregularnego bicia serca,
- kolchicina, stosowana w leczeniu ataków dny moczanowej,
- eteksylen dabigatranu, stosowany w zapobieganiu zakrzepom po operacjach wymiany stawu biodrowego lub kolanowego,
- klarytromycyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- sakwinawir, amprenawir, nelfinawir, indynawir, delawirdyna, newirapina, połączenie lopinawir/rytonawir, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- alfentanyl, fentanyl, stosowane w leczeniu silnego bólu,
- winkrystyna, winblastyna, stosowane w leczeniu nowotworów,
- mykofenolan mofetylu (MMF), stosowany u pacjentów po przeszczepie,
- midazolam, stosowany w leczeniu ciężkiej bezsenności i stresu,
- bupropion, stosowany w leczeniu depresji.
- metformina, stosowana w leczeniu cukrzycy,
- daunorubicyna, doksorubicyna, imatynib, irynotekan, lapatynib, mitoksantron, topotekan, stosowane w leczeniu różnych nowotworów.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie stosować leku Cresemba u kobiet w ciąży, chyba że jest to wyraźnie wskazane przez lekarza. Jest to spowodowane tym, że nie wiadomo, czy lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub wpłynąć na jego rozwój.

Podczas stosowania leku Cresemba nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie leku Cresemba może spowodować splątanie (dezorientację), zmęczenie lub senność. Może również spowodować omdlenie. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Cresemba

Lek Cresemba będzie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dawka początkowa przez pierwsze dwie doby (48 godzin)

Zalecana dawka to jedna fiołka trzy razy na dobę (co 8 godzin).

Standardowa dawka po pierwszych dwóch dobach

Stosowanie standardowej dawki zaczyna się po upływie 12 do 24 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki początkowej. Zalecana dawka to jedna fiołka raz na dobę.

Pacjent będzie otrzymywał taką dawkę, dopóki lekarz nie zadecyduje inaczej. Czas stosowania leku Cresemba może przekraczać 6 miesięcy, jeżeli lekarz uzna to za konieczne.

Fiolka zostanie podana pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę dożylnie w kroplówce.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cresemba

W przypadku podejrzenia, że zastosowano dawkę leku Cresemba większą niż zalecana, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub pielęgniarkę. Podczas stosowania leku mogą pojawić się następujące działania niepożądane:

- ból głowy, zawroty głowy, uczucie niepokoju lub senności,
- mrowienie, osłabienie czucia w jamie ustnej,
- zaburzenia świadomości, uderzenia gorąca, lęk, ból stawów,
- zmienione odczucie smaku, suchość w ustach, biegunka, wymioty,
- kołatanie serca, przyspieszone bicie serca, nadwrażliwość na światło.

Pominięcie zastosowania leku Cresemba

Lek jest podawany pod ścisłą kontrolą lekarza, dlatego pominięcie dawki jest mało prawdopodobne. Należy jednak powiadomić lekarza lub pielęgniarkę w przypadku podejrzenia pominięcia dawki.

Przerwanie stosowania leku Cresemba

Stosowanie leku Cresemba trwa tak długo, jak zaleci lekarz. Służy to upewnieniu się, że zakażenie grzybicze zostało wyleczone.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Cresemba i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem - mogą być to objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwości).

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- nasilonego wystąpienia pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub narządów płciowych.

Inne działania niepożądane

Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często: mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób

- wysokie stężenie potasu we krwi,
- zmniejszenie apetytu,
- omamy (majaczenie),
- ból głowy,
- senność,
- zapalenie żył, które może prowadzić do powstania zakrzepów,
- uczucie duszności lub nagle i poważne trudności z oddychaniem,
- mdłości (nudności), wymioty, biegunka, ból brzucha,
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby,
- wysypka, świąd,
- niewydolność nerek,
- ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia lub senności,
- problemy w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często: mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób

- zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać ryzyko zakażenia i gorączki,
- zmniejszenie liczby krwinek nazywanych płytkami, co może zwiększać ryzyko krwawienia lub siniaków,
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować uczucie osłabienia, duszności lub bladość skóry,
- duże zmniejszenie liczby krwinek, co może spowodować osłabienie, siniaki lub zwiększać ryzyko zakażeń,
- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem (nadwrażliwość),
- małe stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie magnezu we krwi,
- małe stężenie białka, tzw. albuminy, we krwi,
- niemożność pozyskania odpowiednich składników odżywczych z diety (niedożywienie),
- depresja, trudności z zasypianiem,
- napady padaczkowe, omdlenie lub uczucie bliskie omdlenia, zawroty głowy,
- uczucie mrowienia, łaskotania lub kłucia na skórze (parestezje),
- pogorszenie zdolności umysłowych (encefalopatia),
- zmiany w odczuwaniu smaku (dysgeuzja),
- uczucie wirowania lub zawroty głowy,
- zaburzenia pracy serca - zbyt szybkie lub nieregularne bicie serca lub dodatkowe uderzenia serca - mogą być widoczne na zapisie EKG,
- zaburzenia układu krążenia,
- niskie ciśnienie krwi,
- świszczący oddech, bardzo przyspieszony oddech, odkształcanie krwi lub zabarwionej krwią płwociny, krwawienie z nosa,
- niestrawność,
- zaparcie,
- uczucie wzdęcia (rozdęcie brzucha),
- powiększenie wątroby,
- reakcje skórne, czerwone lub fioletowe plamki na skórze (wybroczyny), zapalenie skóry, wypadanie włosów,
- ból pleców,
- obrzęk kończyn,
- uczucie osłabienia, silnego zmęczenia, senności lub ogólnie złe samopoczucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cresemba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cresemba

- Substancją czynną leku jest izawukonazol. Każda fiolka zawiera 200 mg izawukonazolu (w postaci 372.6 mg siarczanu izawukonazonium).
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to mannitol (E421) i kwas siarkowy.

Jak wygląda lek Cresemba i co zawiera opakowanie

Lek Cresemba 200 mg to proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, w jednorazowej szklanej fiolce.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Basilea Medical Ltd
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

Wytwórca:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Unimedica Pharma AB
Tlf: 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

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)10 406 43 01

Norge

Unimedica Pharma AB
Tlf: 85295042

Österreich

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

España

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

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB
Puh/Tel: 010 325 2015

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu> Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

--

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Lek Cresemba 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji należy rozpuścić i rozcieńczyć przed rozpoczęciem infuzji.

Rozpuszczenie

Należy rozpuścić zawarty w fiolce proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dodając do fiolki 5 ml wody do wstrzykiwań. Należy potrząsnąć fiolką, aby proszek uległ całkowitemu rozpuszczeniu. Należy skontrolować wzrokowo czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i nie jest odbarwiony. Koncentrat uzyskany po rozpuszczeniu proszku powinien być klarowny i nie zawierać widocznych cząstek stałych. Przed podaniem należy go ponownie rozcieńczyć.

Rozcieńczenie i podanie

Po rozpuszczeniu proszku cały koncentrat należy przenieść z fiolki do worka infuzyjnego, zawierającego przynajmniej 250 ml 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworu dekstrozy. Roztwór infuzyjny zawiera około 1,5 mg/ml siarczanu izawukonazonium (co odpowiada około 0,8 mg izawukonazolu na ml). Po rozcieńczeniu koncentratu,

w rozcieńczonym roztworze mogą być widoczne drobne białe i przezroczyste cząsteczki izawukonazolu, które nie ulegają wytrącaniu (ale można je usunąć poprzez wbudowany filtr). Należy delikatnie wymieszać rozcieńczony roztwór lub toczyć worek w celu zminimalizowania ilości powstałych cząsteczek. Nie należy niepotrzebnie wprowadzać roztworu w wibracje ani potrząsać nim z nadmierną siłą. Roztwór do infuzji należy podać za pomocą zestawu do infuzji z wbudowanym filtrem (średnica porów od 0,2 μm do 1,2 μm) z polieterosulfonu (PES).

Izawukonazolu nie wolno podawać jednocześnie z innymi lekami podawanymi dożylnie we wlewie przez tą samą kaniulę lub dostęp dożylny.

Wykazano, że stabilność chemiczna i fizyczna po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu wynosi 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub 6 godzin w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Czas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C wynosi maksymalnie 24 godziny, o ile rozpuszczenie i rozcieńczenie nie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zatwierdzonych warunkach aseptycznych.

Jeżeli to możliwe, dożylne podawanie izawukonazolu należy przeprowadzić w ciągu 6 godzin po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu w temperaturze pokojowej. Jeżeli nie jest to możliwe, roztwór do infuzji należy umieścić w lodówce natychmiast po rozcieńczeniu i przeprowadzić infuzję w ciągu 24 godzin.

Podłączoną linię dożylną należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lub 50 mg/ml (5%) roztworem dekstrozy.

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do użytku jednorazowego. Częściowo zużyte fiolki należy wyrzucić.

Ulotka dla pacjenta: Informacja dla pacjenta

Cresemba 100 mg kapsułki twarde

Izawukonazol

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cresemba i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba
3. Jak stosować lek Cresemba
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cresemba
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cresemba i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Cresemba

Cresemba jest lekiem przeciwgrzybiczym, zawierającym substancję czynną - izawukonazol.

Jak działa lek Cresemba

Izawukonazol działa zabijając grzyba który wywołał zakażenie lub powstrzymując jego wzrost.

W jakim celu stosuje się lek Cresemba

Lek Cresemba stosuje się u dorosłych w leczeniu następujących zakażeń grzybiczych:

- inwazyjna aspergiloza, spowodowana przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*;
- mukormykoza, spowodowana przez grzyby z grupy *Mucorales* u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie zostało uznane za właściwe.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba

Nie należy stosować leku Cresemba:

- jeśli pacjent ma uczulenie na izawukonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę serca, zwaną „rodzinnym zespołem krótkiego QT”,
- **w przypadku stosowania następujących leków:**
 - ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
 - rytonawir w dużej dawce (400 mg co 12 godzin), stosowany w leczeniu zakażenia HIV,

- ryfampicyna, ryfabutyna, stosowane w leczeniu gruźlicy,
- karbamazepina, stosowana w leczeniu padaczki,
- barbiturany, takie jak fenobarbital, stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
- fenytoina, stosowana w leczeniu padaczki,
- dziurawiec, lek ziołowy stosowany w depresji,
- efawirenz, etrawiryna, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- nafcylina, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Cresemba należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeżeli w przeszłości wystąpiła reakcja alergiczna na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, takie jak ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worykonazol lub posakonazol,
- jeżeli u pacjenta ma ciężką chorobę wątroby. Lekarz będzie kontrolować pacjenta ze względu na możliwe działania niepożądane,

Zwrócenie uwagi na działania niepożądane

Należy przerwać stosowanie leku Cresemba i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych:

- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem - mogą być to objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwości).

Zmiany w czynności wątroby

Stosowanie leku Cresemba może czasem wpływać na czynność wątroby. Lekarz może zlecić wykonanie badań krwi podczas stosowania tego leku.

Reakcje skórne

Należy natychmiast powiadomić lekarza w przypadku nasilonego wystąpienia pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub narządów płciowych.

Dzieci i młodzież

Leku Cresemba nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, życia z powodu braku informacji na temat stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Cresemba a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki może bowiem wpływać na działanie leku Cresemba lub też lek Cresemba może wpływać na działanie innych leków w przypadku ich jednoczesnego stosowania.

W szczególności nie należy stosować tego leku i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z następujących leków:

- ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- rytonawir w dużej dawce (400 mg co 12 godzin), stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
- ryfampicyna, ryfabutyna, stosowane w leczeniu gruźlicy,
- karbamazepina, stosowana w leczeniu padaczki,
- barbiturany, takie jak fenobarbital, stosowany w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
- fenytoina, stosowana w leczeniu padaczki,
- dziurawiec, lek ziołowy stosowany w depresji,
- efawirenz, etrawiryna, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- nafcylina, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

O ile lekarz nie zaleci inaczej, nie wolno stosować tego leku i należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z następujących leków:

- rufinamid lub inne leki, skracające odstęp QT na zapisie EKG,
- aprepitant, stosowany w zapobieganiu nudnościom i wymiotom podczas leczenia przeciwnowotworowego,

- prednizon, stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów,
- pioglitazon, stosowany w leczeniu cukrzycy.

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje którekolwiek z następujących leków, ponieważ konieczne jest dostosowanie dawki lub kontrolowanie pacjenta przez lekarza w celu sprawdzenia, czy leki nadal mają oczekiwaną skuteczność:

- cyklosporyna, takrolimus i sirolimus, stosowane po przeszczepie, nazywane lekami immunosupresyjnymi,
- cyklofosfamid, stosowany w leczeniu nowotworów,
- digoksyna, stosowana w leczeniu niewydolności serca lub nieregularnego bicia serca,
- kolchicyna, stosowana w leczeniu ataków dny moczanowej,
- eteksylen dabigatranu, stosowany w zapobieganiu zakrzepom po operacjach wymiany stawu biodrowego lub kolanowego,
- klarytromycyna, stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych,
- sakwinawir, amprenawir, nelfinawir, indynawir, delawirdyna, newirapina, połączenie lopinawir/rytonawir, stosowane w leczeniu zakażenia HIV,
- alfentanyl, fentanyl, stosowane w leczeniu silnego bólu,
- winkrystyna, winblastyna, stosowane w leczeniu nowotworów,
- mykofenolan mofetylu (MMF), stosowany u pacjentów po przeszczepie,
- midazolam, stosowany w leczeniu ciężkiej bezsenności i stresu,
- bupropion, stosowany w leczeniu depresji,
- metformina, stosowana w leczeniu cukrzycy,
- daunorubicyna, doksorubicyna, imayinib, irynotekan, lapatynyb, mitoksantron, topotekan, stosowane w leczeniu różnych nowotworów.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie stosować leku Cresemba u kobiet w ciąży, chyba że jest to wyraźnie wskazane przez lekarza. Jest to spowodowane tym, że nie wiadomo, czy lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub wpłynąć na jego rozwój.

Podczas stosowania leku Cresemba nie należy karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Stosowanie leku Cresemba może spowodować splątanie (dezorientację), zmęczenie lub senność. Może również spowodować omdlenie. W przypadku wystąpienia tych objawów nie należy prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Cresemba

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Dawka początkowa przez pierwsze dwie doby (48 godzin)

Zalecana dawka to dwie kapsułki przyjmowane trzy razy na dobę (co 8 godzin).

Standardowa dawka po pierwszych dwóch dobach

Jej stosowanie leku zaczyna się po upływie 12 do 24 godzin po przyjęciu ostatniej dawki początkowej. Zalecana dawka to dwie kapsułki przyjmowane raz na dobę.

Pacjent będzie otrzymywał taką dawkę, dopóki lekarz nie zdecyduje inaczej. Czas stosowania leku Cresemba może przekraczać 6 miesięcy, jeżeli lekarz uzna to za konieczne.

Kapsułki można przyjmować z jedzeniem lub bez niego. Kapsułki należy połykać w całości. Kapsułek nie należy żuć, zgniatać, rozpuszczać ani otwierać.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cresemba

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Cresemba, należy natychmiast powiadomić lekarza lub pojechać do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby lekarz wiedział, jaki lek został zastosowany.

Podczas stosowania leku mogą pojawić się następujące działania niepożądane:

- ból głowy, zawroty głowy, uczucie niepokoju lub senności,
- mrowienie, osłabienie czucia w jamie ustnej,
- zaburzenia świadomości, uderzenia gorąca, lęk, ból stawów,
- zmienione odczucie smaku, suchość w ustach, biegunka, wymioty,
- kołatanie serca, przyspieszone bicie serca, nadwrażliwość na światło.

Pominięcie zastosowania leku Cresemba

Należy zażyć kapsułkę tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak do pory zażycia następnej dawki pozostało niewiele czasu, należy pominąć dawkę nieprzyjętą.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Cresemba

Nie należy przerywać stosowania leku Cresemba, o ile nie zaleci tego lekarz. Lek należy przyjmować tak długo, jak zaleci lekarz. Służy to upewnieniu się, że zakażenie grzybicze zostało wyleczone.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy przerwać stosowanie leku Cresemba i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem - mogą być to objawy reakcji alergicznej (nadwrażliwości).

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

- nasilonego wystąpienia pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, wokół oczu lub narządów płciowych.

Inne działania niepożądane

Należy skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką w przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często: mogące wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób

- wysokie stężenie potasu we krwi,
- zmniejszenie apetytu,
- omamy (majaczenie),
- ból głowy,
- senność,
- zapalenie żył, które może prowadzić do powstania zakrzepów,
- uczucie duszności lub nagłe i poważne trudności z oddychaniem,
- mdłości (nudności), wymioty, biegunka, ból brzucha,
- zmiany w wynikach badań czynności wątroby,
- wysypka, świąd,

- niewydolność nerek,
- ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia lub senności.

Niezbyt często: mogące wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób

- zmniejszenie liczby białych krwinek, co może zwiększać ryzyko zakażenia i gorączki,
- zmniejszenie liczby krwinek nazywanych płytkami, co może zwiększać ryzyko krwawienia lub siniaków,
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, co może powodować uczucie osłabienia, duszności lub bladość skóry,
- duże zmniejszenie liczby krwinek, co może spowodować osłabienie, siniaki lub zwiększać ryzyko zakażeń,
- wysypka, obrzęk warg, jamy ustnej, języka lub gardła i trudności z oddychaniem (nadwrażliwość),
- małe stężenie cukru we krwi,
- małe stężenie magnezu we krwi,
- małe stężenie białka, tzw. albuminy, we krwi,
- niemożność pozyskania odpowiednich składników odżywczych z diety (niedożywienie),
- depresja, trudności z zasypianiem,
- napady padaczkowe, omdlenie lub uczucie bliskie omdlenia, zawroty głowy,
- uczucie mrowienia, łaskotania lub klucia na skórze (parestezje),
- pogorszenie zdolności umysłowych (encefalopatia),
- zmiany w odczuwaniu smaku (dysgeuzja),
- uczucie wirowania lub zawroty głowy,
- zaburzenia pracy serca - zbyt szybkie lub nieregularne bicie serca lub dodatkowe uderzenia serca - mogą być widoczne na zapisie EKG,
- zaburzenia układu krążenia,
- niskie ciśnienie krwi,
- świszczący oddech, bardzo przyspieszony oddech, odkształcanie krwi lub zabarwionej krwią płwociny, krwawienie z nosa,
- niestrawność,
- zaparcie,
- uczucie wzdęcia (rozdęcie brzucha),
- powiększenie wątroby,
- reakcje skórne, czerwone lub fioletowe plamki na skórze (wybroczyny), zapalenie skóry, wypadanie włosów,
- ból pleców,
- uczucie osłabienia, silnego zmęczenia, senności lub ogólnie złe samopoczucie.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [Załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cresemba

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cresemba

- Substancją czynną leku jest izawukonazol. Każda kapsułka zawiera 100 mg izawukonazolu (w postaci 186,3 mg siarczanu izawukonazonium).
- Pozostałe składniki
 - Zawartość kapsułki: magnezu cytrynian bezwodny, celuloza mikrokrystaliczna, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, kwas stearynowy.
 - Otoczka kapsułki: hypromeloza, woda, żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko korpus kapsułki), tytanu dwutlenek (E171), guma gellan, potasu octan, disodu edetynian, sodu laurylosiarczan.
 - Tusz do nadruku: szelak, glikol propylenowy, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda lek Cresemba i co zawiera opakowanie

Cresemba 100 kapsułki twarde to kapsułki z korpusem w kolorze czerwono-brązowym z czarnym nadrukiem „100” i białym wieczkiem, z czarnym nadrukiem „C”.

Lek Cresemba jest dostępny w pudełkach, zawierających 14 kapsułek. Każde pudełko zawiera 2 aluminiowe blistry (po 7 kapsułek w każdym blisterze).

Każda kieszonka z kapsułką jest połączona z kieszonką zawierającą środek osuszający w celu ochrony kapsułki przed wilgocią.

Nie należy przekłuwać blistra ze środkiem osuszającym.

Nie połykać ani nie używać środka osuszającego.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Basilea Medical Ltd
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Wielka Brytania

Wytwórca:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Wielka Brytania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

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: 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer PFE France
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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)10 406 43 01

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: 85295042

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: 010 325 2015

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Data ostatniej aktualizacji ulotki**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu> Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.