

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CRESEMBA 200 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje isavuconazolium 200 mg (ve formě isavuconazonii sulfas 372,6 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Bílý až žlutý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

CRESEMBA je indikován u dospělých k léčbě

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

Zohledněte oficiální pokyny ke správnému použití antimykotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Úvodní dávka

Doporučená úvodní dávka činí jednu lahvičku po rekonstituci a zředění (což odpovídá 200 mg isavukonazolu) každých 8 hodin, a to po prvních 48 hodin (6 dávek celkem).

Udržovací dávka

Doporučená udržovací dávka činí jednu lahvičku po rekonstituci a zředění (což odpovídá 200 mg isavukonazolu) jednou denně, počínaje 12–24 hodin po poslední z úvodních dávek.

Délku léčby stanovte podle klinické odpovědi pacienta (viz bod 5.1).

Při léčbě trvající déle než 6 měsíců pečlivě zvažte přínos a rizika (viz bod 5.1 a 5.3).

Přechod na perorální isavukonazol

CRESEMBA je k dispozici také jako tvrdé tobolky obsahující 100 mg isavukonazolu, což odpovídá 186 mg isavukonazonium-sulfátu.

Díky vysoké biologické dostupnosti perorálně aplikovaného přípravku (98 %; viz bod 5.2) je přechod na perorální aplikaci vhodný, pokud je indikován z klinického hlediska.

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

Při mírné až středně závažné poruše funkce jater (Child-Pughovo skóre A a B) není žádná úprava dávky nutná (viz body 4.4 a 5.2).

Přípravek nebyl ověřován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží rizika. Viz body 4.4, 4.8 a 5.2.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku CRESEMBA u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intravenózní podání.

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

Přípravek CRESEMBA je nutno rekonstituovat a pak dále zředit na koncentraci odpovídající přibližně 0,8 mg/ml isavukonazolu. Poté se podává intravenózní infuzí minimálně po 1 hodinu, aby se snížilo riziko reakce na infuzi. Infuze je nutno podávat pomocí infuzního setu s filtrem a polyétersulfonovou (PES) mikroporézní membránou s póry 0,2–1,2 µm. Přípravek je nutno podávat pouze formou nitrožilní infuze.

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

4.3 Kontraindikace

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

Současné podávání s ketokonazolem (viz bod 4.5).

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

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při předepsání isavukonazolu pacientům s hypersenzitivitou na ostatní azolová antimykotika je nutno postupovat se zvýšenou opatrností. Hypersenzitivita na isavukonazol může mít tyto projevy: hypotenze, respirační selhání, dušnost, poléková kožní erupce, svědění a vyrážka.

Reakce spojené s infuzí

Při nitrožilním podání isavukonazolu byly hlášeny reakce spojené s infuzí – hypotenze, dušnost, závrať, parestezie, nauzea a bolest hlavy (viz bod 4.8). Pokud se tyto potíže objeví, infuzi zastavte.

Těžké nežádoucí účinky kožního typu

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

Kardiovaskulární účinky

Zkrácení QT intervalu

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

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

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

Zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz nebo hepatitida

V klinických hodnoceních byl hlášen výskyt zvýšené hladiny jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). Zvýšení této hladiny si v minulosti jen zřídka vyžádalo vysazení přípravku CRESEMBA. Dle klinické indikace zvažte monitorování jaterních enzymů. Hepatitida byla hlášena u azolových antimykotik, včetně přípravku CRESEMBA.

Těžká porucha funkce jater

Přípravek CRESEMBA nebyl ověřován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova skóre C). Použití přípravku se těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží rizika. Při podávání je u pacientů nutno pečlivě sledovat možné známky lékové toxicity. (Viz body 4.2, 4.8 a 5.2.)

Současné podávání s jinými léčivy

Inhibitory CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindikován (viz bod 4.3). U silného inhibitoru CYP3A4 ritonavir/lopinavir byl zaznamenán dvojnásobný nárůst expozice isavukonazolu. U dalších silných inhibitorů CYP3A4/5 lze očekávat méně výrazný efekt. Žádné úpravy dávky přípravku CRESEMBA nejsou zapotřebí při

společném podávání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4/5, doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Induktory CYP3A4/5

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Tuto kombinaci nepoužívejte, pokud potenciální přínos nevyváží riziko (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A4/5 včetně imunosupresiv

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

Substráty CYP2B6

Isavukonazol je induktorem CYP2B6. Pokud je CRESEMBA podáván s přípravky metabolizovanými cytochromem CYP2B6, může dojít ke snížení jejich systémové expozice. Doporučujeme proto opatrný postup při společném podávání substrátů CYP2B6, zejména léčivých přípravků s úzkým terapeutickým indexem, např. cyklofosamid. Současné podávání efavirenzu je kontraindikováno – tento přípravek je středně silným induktorem CYP3A4/5 (viz bod 4.3).

Substráty P-gp

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

Omezenost klinických údajů

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Schopnost jiných léčiv ovlivnit farmakokinetiku isavukonazolu

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

Léčivé přípravky inhibující CYP3A4/5

Současné podávání se silnými inhibitory CYP3A4/5 (ketokonazol) je kontraindikováno – tyto léčivé přípravky mohou významně zvýšit plazmatické koncentrace isavukonazolu (viz body 4.3 a 4.5).

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

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

Léčivé přípravky indukující funkci CYP3A4/5

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

Společné podávání se slabými induktory CYP3A4/5, např. aprepitant, prednison a pioglitazon, může způsobit mírný až střední pokles plazmatické hladiny isavukonazolu. Tuto kombinaci nepoužívejte, pokud potenciální přínos nevyváží riziko (viz bod 4.4).

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

Možný vliv přípravku CRESEMBA na expozici jiným lékům

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP3C4/5

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

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem CYP2C6

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

Léčivé přípravky, jejichž transport ve střevě zajišťuje P-glykoprotein

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

Léčivé přípravky přenášené proteinem BCRP

Isavukonazol je inhibitorem BCRP *in vitro*, plazmatické koncentrace substrátů BCRP se tedy mohou zvýšit. Při podávání přípravku CRESEMBA se substráty BCRP doporučujeme proto zvýšenou opatrnost.

Léčivé přípravky vylučované ledvinami pomocí transportních proteinů

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

látek.

Substráty uridin-difosfát-glukuronosyltransferáz (UGT)

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

Tabulka interakcí

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

Tabulka 1: Interakce

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
<i>Antikonvulziva</i>		
Karbamazepin, fenobarbital a fenytoin (silné induktory CYP3A4/5)	Koncentrace isavukonazolu mohou klesnout (při podávání karbamazepinu, fenytoinu a dlouhodobě působících barbiturátů, např. fenobarbitalu, dochází k indukci CYP3A).	Současné podávání přípravku CRESEMBA s karbamazepinem, fenytoinem či dlouhodobě působícími barbituráty, např. fenobarbitalem je kontraindikováno.
<i>Antibakteriální přípravky</i>		
Rifampicin (silný induktor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s rifampicinem je kontraindikováno.
Rifabutin (silný induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s rifabutinem je kontraindikováno.
Nafcilin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání s nafcilinem je kontraindikováno.
Klaritromycin (silný inhibitor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může stoupnout (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků.
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol (silný inhibitor CYP3A4/5)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (Inhibice CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s ketokonazolem je kontraindikováno.

Současné podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Rostlinné léčivé přípravky		
Třezalka tečkovaná (silný induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4).	Současné podávání přípravku CRESEMBA s třezalkou tečkovanou je kontraindikováno.
Imunosupresiva		
Cyklosporin, sirolimus, takrolimus (Substráty CYP3A4/5)	Cyklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (Inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Cyklosporin, sirolimus, takrolimus: monitorování plazmatických hladin a odpovídající úprava dávky v případě potřeby.
Mykofenolát mofetilu (MMF) (substrát UGT)	Kyselina mykofenolová (MPA, aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (Inhibice UGT)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. MMF: doporučuje se monitorace možné toxicity MPA.
Prednison (substrát CYP3A4)	Prednisolon (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4% (inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání proto není vhodné, pokud jeho přínos nepřeváží možné riziko.
Opiáty		
Krátkodobě působící opiáty (alfentanil, fentanyl) (substrát CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace krátkodobě působících opiátů se může zvýšit. (Inhibice CYP3A4/5).	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Krátkodobě působící opiáty (alfentanil, fentanyl): pečlivé sledování známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Metadon (substrát CYP3A4/5, 2B6 a 2C9)	S-metadon (neaktivní izomer opiátů) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1% 40% snížení poločasu eliminace R-metadon (aktivní izomer opiátů) AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Metadon: úprava dávky není potřebná.
Cytostatika		
Alkaloidy barvínku (vinkristin, vinblastin) (substráty P-gp)	Neověřeno. Koncentrace těchto alkaloidů se může zvýšit. (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Alkaloidy barvínku: pečlivé sledování známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Cyklofosfamid (substrát CYP2B6)	Neověřeno. Koncentrace cyklofosfamidů může klesnout. (Indukce CYP2B6)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Cyklofosfamid: pečlivé sledování známek nedostatečné účinnosti a zvýšení dávky v případě potřeby.
Metotrexát (substrát BCRP, OAT1, OAT3)	Metotrexát: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxylovaný metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mechanismus neznámý)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Metotrexát: úprava dávky není potřebná.
Další cytostatika (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (substráty BCRP)	Neověřeno. Koncentrace daunorubicinu, doxorubicinu, imatinibu, irinotekanu, lapatinibu, mitoxantronu a topotekanu se mohou zvýšit. (Inhibice BCRP)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron a topotekan: pečlivé sledování známek lékové toxicity a snížení dávky v případě potřeby.
Antiemetika		
Aprepitant (slabý induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA proto není vhodné, pokud jeho přínos nevyváží možné riziko.
Antidiabetika		
Metformin (substrát OCT1, OCT2 a MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibice OCT2)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Metformin: může být zapotřebí snížit dávku.

Současné podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C _{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Repaglinid (substrát CYP2C8 a OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Repaglinid: úprava dávky není potřebná.
Antikoagulancia		
Dabigatran-etexilát (substrát P-gp)	Neověřeno. Koncentrace dabigatran-etexilátu se může zvýšit. (Inhibice P-gp).	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Dabigatran-etexilát má úzký terapeutický index; léčbu je nutno sledovat a snižovat dávky v případě potřeby.
Warfarin (substrát CYP2C9)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Warfarin: úprava dávky není potřebná.
Antiretrovirotika		
Lopinavir 400 mg a ritonavir 100 mg (silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33 % (Mechanismus neznámý) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Lopinavir/ritonavir: při 400 mg lopinaviru a 100 mg ritonaviru každých 12 hodin žádná úprava dávky není nezbytná, zajistěte však pečlivé sledování možných známek nedostatečného antivirového účinku.
Ritonavir (v dávkách >200 mg každých 12 hodin) (silný induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Ritonavir ve vysokých dávkách může výrazně snížit koncentrace isavukonazolu. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s vysokými dávkami ritonaviru (>200 mg každých 12 hodin) je kontraindikováno.
Efavirenz (středně silný induktor CYP3A4/5 a substrát CYP2B6)	Neověřeno. Koncentrace cyklofosfamidu může klesnout. (indukce CYP2B6) Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s efavirenzem je kontraindikováno.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Etravirin (středně silný induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může výrazně klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání přípravku CRESEMBA s etravirem je kontraindikováno.
Indinavir (silný inhibitor a substrát CYP3A4/5)	Indinavir ^{b)} : AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (mechanismus neznámý) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Indinavir: pečlivé sledování známek nedostatečné antivirové účinnosti a zvýšení dávky v případě potřeby.
Saquinavir (silný inhibitor CYP3A4)	Neověřeno. Koncentrace saquinaviru se mohou snížit (jak bylo pozorováno u lopinaviru a ritonaviru) nebo stoupnout (inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5).	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná; doporučujeme však opatrný postup, protože se může zvýšit četnost nežádoucích účinků. Saquinavir: pečlivé sledování známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Jiné inhibitory proteáz (např. amprenavir, nelfinavir) (silné nebo středně silné inhibitory a substráty CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace proteázových inhibitorů se mohou snížit (jak bylo pozorováno u lopinaviru a ritonaviru) nebo stoupnout. (Inhibice CYP3A4) Koncentrace isavukonazolu může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5).	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Inhibitory proteáz: pečlivé sledování známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Ostatní NNRTI (např. delavirdin a nevirapin) (induktory a substráty CYP3A4/5 a 2B6)	Neověřeno. Koncentrace NNRTI může klesnout (indukce CYP2B6 způsobená isavukonazolem) nebo se zvýšit. (Inhibice CYP3A4/5)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. NNRTI: pečlivé sledování známek lékové toxicity nebo nedostatečné antivirové účinnosti a úprava dávky v případě potřeby.
Antacida		
Esomeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Esomeprazol: úprava dávky není potřebná.

Současně podávaný léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Vliv na hladinu přípravku/ Změna geometrického průměru (%) u AUC, C_{max} (mechanismus účinku)	Doporučení k současnému podávání
Omeprazol (substrát CYP2C19 a úprava pH v žaludku ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23 %	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Omeprazol: úprava dávky není potřebná.
Hypolipidemika		
Atorvastatin a další statiny (substráty CYP3A4, např. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (substráty CYP3A4/5 nebo BCRP)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Ostatní statiny nebyly posuzovány. Koncentrace statinů může stoupnout. (Inhibice CYP3A4/5 nebo BCRP)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Vzhledem k výsledkům atorvastatinu není u statinů žádná úprava dávek zapotřebí. Doporučujeme sledování nežádoucích účinků typických pro statiny.
Pioglitazon (slabý induktor CYP3A4/5)	Neověřeno. Koncentrace isavukonazolu může klesnout. (Indukce CYP3A4/5)	Současné podávání proto není vhodné, pokud jeho přínos nevyváží možné riziko.
Antiarytmika		
Digoxin (substrát P-gp)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibice P-gp)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Digoxin: zajistěte sledování sérových koncentrací digoxinu a podle nich proveďte titraci dávky.
Perorální antikoncepce		
Ethinyl-estradiol a norethindron (substráty CYP3A4/5)	Ethinyl-estradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6%	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Ethinyl-estradiol a norethindron: úprava dávky není potřebná.
Antitusika		
Dextromethorfan (substráty CYP2D6)	Dextrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorfan (aktivní metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Dextrometorfan: úprava dávky není potřebná.
Benzodiazepiny		
Midazolam (substrát CYP3A4/5)	Perorální forma midazolamu: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibice CYP3A4)	Žádná úprava dávky přípravku CRESEMBA není nutná. Midazolam: doporučuje se pečlivé sledování klinických potíží a snížení dávek v případě potřeby.

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

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

^{a)} % pokles středních hodnot minimální koncentrace (trough)

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku CRESEMBA těhotným ženám nejsou k dispozici.

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

Přípravek CRESEMBA nesmí být podáván v těhotenství s výjimkou těžkých nebo život ohrožujících plísňových infekcí, kde může přínos isavukonazolu převážit rizika pro plod.

Ženy ve fertilním věku

Přípravek CRESEMBA není vhodný pro ženy v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

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

Riziko pro novorozence a kojence nelze vyloučit.

Kojení má být během léčby přípravkem CRESEMBA přerušeno.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Isavukonazol má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti nemají řídit a obsluhovat stroje, pokud se objeví známky zmatenosti, ospalost, synkopa nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Frekvence nežádoucích účinků uvedená v tabulce 2 je založena na datech od 403 pacientů s invazivními mykotickými infekcemi, kteří byli přípravkem CRESEMBA léčeni ve studiích fáze III.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky způsobené léčbou patřily zvýšené hladiny jaterních testů (7,9 %), nauzea (7,4 %), zvracení (5,5 %), dušnost (3,2 %), bolesti břicha (2,7 %), průjem (2,7 %), reakce na místě injekce (2,2 %), bolesti hlavy (2,0 %), hypokalémie (1,7 %) a vyrážka (1,7%).

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

Seznam nežádoucích účinků

Tabulka 2 uvádí nežádoucí účinky isavukonazolu při léčbě invazivních mykóz, seřazené podle tříd orgánových systémů a frekvence.

Frekvence nežádoucích účinků je klasifikována takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($> 1/1000$ až $< 1/100$).

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

Tabulka 2 – Nežádoucí účinky dle třídy orgánových systémů dle MedDRA a podle frekvence výskytu

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky léčiva
Poruchy krve a lymfatického systému	
Méně časté	Neutropenie; trombocytopenie [^] ; pancytopenie; leukopenie [^] ; anémie [^]
Poruchy imunitního systému	
Méně časté	Hypersenzitivita [^]
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté	Hypokalémie; snížená chuť k jídlu
Méně časté	Hypomagnezémie; hypoglykémie; hypoalbuminémie; malnutrice [^] ;
Psychiatrické poruchy	
Časté	Delirium ^{^#} ;
Méně časté	Deprese; nespavost [^]
Poruchy nervového systému	
Časté	Bolest hlavy; somnolence
Méně časté	Křeč [^] ; synkopa; závrať; parestezie [^] ; encefalopatie; presynkopa; neuropatie periferní; dysgeuzie;

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

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

Viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ dále

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pod delirium patří i reakce typu zmatenosti.

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

Účinky na výsledky laboratorních testů

Ve dvojitě zaslepeném a randomizovaném klinickém hodnocení s aktivní kontrolou a 516 pacienty s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným plísními rodu *Aspergillus* nebo jinými druhy plísní se u 4,4 % pacientů léčených přípravkem CRESEMBA na konci hodnocené léčby objevilo zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz (alaninaminotransferázy nebo aspartátaminotransferázy) o > trojnásobek horního limitu normálu (ULN). K výraznému zvýšení hladiny jaterních aminotransferáz, tj. o (>10x ULN, došlo u 1,2 % pacientů léčených isavukonazolem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Potíže, které byly při supratherapeutických dávkách přípravku CRESEMBA (v ekvivalentu 600 mg isavukonazolu/den) ve studii vlivu na QT interval hlášené častěji než ve skupině s terapeutickými dávkami (ekvivalentní 200 mg isavukonazolu/den): bolest hlavy, závrať, parestezie, somnolence, poruchy pozornosti, dysgeuzie, sucho v ústech, průjem, hypestézie v ústech, zvracení, návaly horka, úzkost, neklid, palpitace, tachykardie, světloplachost a artralgie

Léčba předávkování

Isavukonazol nelze odstranit hemodialýzou. Žádné specifické antidotum neexistuje. V případě předávkování zajistěte podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci – triazolové deriváty, ATC kód: J02AC05

Mechanismus účinku

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

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

Mikrobiologie

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

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

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

Klinická účinnost byla prokázána u druhů *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (viz dále).

Mechanismus rezistence

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

Mezní hodnoty citlivosti

Prahové hodnoty EUCAST MIC z tohoto testu jsou definovány pro následující druhy (citlivé – S; rezistentní – R):

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Léčba invazivní aspergilózy.

Bezpečnost a účinnost isavukonazolu při léčbě invazivní aspergilózy byla ověřována v dvojité zaslepené, klinické studii s aktivní kontrolou, a to u 516 pacientů s invazivním mykotickým onemocněním způsobeným druhem rodu *Aspergillus* nebo jinými plísněmi. 258 pacientů z populace v původním záměru léčby (ITT) bylo léčeno isavukonazolem, 258 dalších dostávalo vorikonazol. Přípravek CRESEMBA byl podáván intravenózně (v dávce odpovídající 200 mg isavukonazolu) každých 8 hodin po prvních 48 hodin, dále pak jednou denně intravenózně nebo perorálně (v dávce ekvivalentní 200 mg isavukonazolu). Maximální doba léčby dle protokolu byla 84 dní. Medián doby léčby činil 45 dní.

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

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

Léčba mukormykózy

V otevřené nekontrolované studii bylo 37 pacientů s prokázanou nebo pravděpodobnou mukormykózou léčeno isavukonazolem se stejnými dávkami, jak byly použity u invazivní aspergilózy. Medián doby léčby byl 84 dnů v celkové populaci pacientů s mukormykózou a 102 dní u 21 pacientů s dosud neléčenou mukormykózou. U pacientů s pravděpodobnou nebo prokázanou mukormykózou dle nezávislé kontrolní komise (DRC) činila úmrtnost bez ohledu na příčinu v 84. den 43,2 % (16/37) v celé patientské populaci, 42,9 % (9/21) u pacientů s mukormykózou léčených primárně isavukonazolem a 43,8 % (7/16) u pacientů léčených isavukonazolem, u nichž selhala nebo nebyla tolerována jiná antimykotika (hlavně amfotericin B). Kontrolní komise stanovila, že celková úspěšnost na konci léčby činila 11/35 (31,4 %), přičemž 5 pacientů se vyléčilo zcela a 6 pacientů částečně. Stabilní odpověď byla pozorována u dalších 10/35 pacientů (28,6 %). U 9 pacientů

s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizopus* reagovali na isavukonazol pozitivně 4 pacienti. U 5 pacientů s mukormykózou způsobenou rodem *Rhizomucor* nebyla žádná pozitivní odpověď zjištěna. Klinické zkušenosti s jinými druhy jsou vysoce omezené (rod *Lichtheimia* n = 2, rod *Cunninghamella* n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CRESEMBA u jedné nebo více podskupin pediatrické populace k léčbě invazivní aspergilózy a léčbě mukormykózy (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpce

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

Tabulka 3 Farmakokinetické parametry ustáleného stavu isavukonazolu po perorálním podání přípravku CRESEMBA

Statistický parametr	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Střední hodnota	7499	20028
Směr. odchylka	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medián	3,0	4,0
Rozsah	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/ml)		
Střední hodnota	121402	352805
Směr. odchylka	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Jak je uvedeno v následující tabulce 4, absolutní biologická dostupnost po jediné perorální dávce přípravku CRESEMBA je 98 %. Na základě těchto zjištění je zřejmé, že lze bez problémů přecházet mezi intravenózní a perorální formou přípravku.

Tabulka 4 Farmakokinetické srovnání perorální a intravenózní dávky (střední hodnota)

	ISA 400 mg perorálně	ISA 400 mg i.v.
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Poločas eliminace (h)	110	115

Vliv potravy na absorpci

Při perorálním podání přípravku CRESEMBA v dávce ekvivalentní 400 mg isavukonazolu snížilo užití po tučném jídle C_{max} isavukonazolu o 9 % a zvýšilo AUC o 9 %. Přípravek CRESEMBA lze užívat při jídle nebo bez něj.

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

Eliminace

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

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

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

Linearita/nelinearita

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

Pediatrická populace

Farmakokinetika u dětí (<18 let) nebyla dosud posuzována. Nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce ledvin

Žádné klinicky významné změny oproti zdravým osobám nebyly pozorovány v celkovém C_{max} ani AUC isavukonazolu při mírné, střední nebo těžké poruše funkce ledvin. Ze 403 pacientů léčených přípravkem CRESEMBA ve studiích fáze III jich mělo 79 (20 %) odhadovanou glomerulární filtraci (GFR) méně než 60 ml/min/1,73 m². U pacientů s poškozením ledvin, včetně pacientů s terminálním onemocněním ledvin, není nutná žádná úprava dávky. Isavukonazol nelze snadno odstranit dialýzou (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Po podání jednorázové 100mg dávky isavukonazolu 32 pacientům s mírnou (Child-Pughovo skóre A) a 32 pacientům se středně silnou (skóre B) poruchou funkce jater (16 pacientů s intravenózním a 16 s perorálním podáním v každé skupině dle Child-Pugha) stoupla systémová expozice (průměr AUC stanovený metodou nejmenších čtverců) o 64 % ve skupině se skóre A a o 84 % ve skupině se skóre B. K porovnání sloužilo 32 zdravých dobrovolníků odpovídajícího věku a hmotnosti s normální jaterní funkcí. Střední plazmatické koncentrace (C_{max}) byly ve skupině se skóre A o 2 % nižší, ve skupině B pak o 30 % nižší. Farmakokinetické testy isavukonazolu v populaci zdravých dobrovolníků a pacientů s mírnou nebo střední jaterní dysfunkcí prokázaly, že při mírném postižení klesá clearance isavukonazolu o 40 % a při a středně těžkém o 48 % oproti zdravé populaci.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou jaterní funkce není třeba dávku nijak upravovat.

Přípravek nebyl ověřován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre C). Použití přípravku se u těchto pacientů nedoporučuje, pokud potenciální přínos nepřeváží rizika. Viz body 4.2 a 4.4.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Při podávání isavukonazonium-sulfátu potkanům v dávce 90 mg/kg/den (2,3x lidská udržovací dávka [200 mg] – vypočteno podle hodnoty v mg/m²/den) po dobu březosti a po porodu až do odstavení mládřat se zvýšila perinatální úmrtnost mládřat. Expozice *in utero* aktivní látky, isavukonazolu, neměla vliv na plodnost přeživších mládřat.

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

Isavukonazol neměl vliv na plodnost samců ani samic potkana při perorálních dávkách 90 mg/kg/den (2,3x klinická udržovací dávka vypočtená dle mg/m²/den).

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

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity.

Isavukonazol inhiboval draslíkové kanály kódované genem hERG s hodnotou IC₅₀ = 5,82 μM a vápníkové kanály typu L s hodnotou 6,57 μM, což odpovídá 34, resp. 38násobku C_{max} frakce nevázané na lidské bílkoviny při maximální doporučené dávce u člověka. Toxikologické testy *in vivo* s podáváním opakovaných dávek opicím po 39 týdnů neprokázaly prodloužení QTcF intervalu v dávkách až 40 mg/kg/den (2,1x doporučená klinická udržovací dávka vypočtená dle mg/m²/den).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Kyselina sírová (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

48 měsíců

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

Z mikrobiologického hlediska je výrobek nutno použít ihned. Pokud nikoli, za dodržení lhůty a podmínek skladování odpovídá uživatel, přičemž tato lhůta normálně nemá být delší než 24 hodin při

skladování při 2–8 °C, pokud nebylo balení rekonstituováno a naředěno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Rekonstituce

Jednu lahvičku prášku pro koncentrát pro infuzní roztok rekonstituujte přidáním 5 ml vody na injekci do lahvičky. Lahvičku protřepejte, aby se prášek zcela rozpustil. Rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolujte, zda v něm nejsou žádné částice a nemá změněnou barvu. Koncentrát musí být čirý a bez viditelných částic. Před podáním je nutno jej dále naředit.

Ředění a podání

Po rekonstituci celý obsah rekonstituovaného koncentrátu z lahvičky přemístěte do infuzního vaku obsahujícího nejméně 250 ml injekčního fyziologického roztoku (0,9 % NaCl) nebo 5% roztoku glukózy (50 mg/ml). Infuzní roztok obsahuje přibližně 1,5 mg/ml isavukonazonium-sulfátu (což odpovídá přibližně 0,8 mg isavukonazolu/ml). Po dalším naředění rekonstituovaného koncentrátu může zředěný roztok obsahovat bílé až průsvitné částice isavukonazolu, které nesedimentují (ale lze je odstranit připojením filtru). Zředěný roztok jemně promíchejte nebo vak srolujte, aby se vznik částic minimalizoval. Chraňte jej před zbytečnými vibracemi a intenzivním protřepáváním. Infuzní roztok musí být podán infuzním setem s filtrem (póry 0,2–1,2 µm) z polyétersulfonátu (PES).

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

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

Nitrožilní podání isavukonazolu pokud možno proveďte do 6 hodin po rekonstituci a zředění – tehdy je naředěný přípravek skladován při pokojové teplotě. Pokud to není možné, infuzní roztok ihned po naředění uložte do chladničky a podejte do 24 hodin. Další informace k uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

Již zavedenou intravenózní linku propláchněte injekčním fyziologickým roztokem (0,9% NaCl) nebo 5% glukózou (50 mg/ml).

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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/15/1036/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.10.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. prosince 2018

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