

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ισαβουκοναζόλης (ως 372,6 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Λευκή έως κίτρινη κόνις

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRESEMBA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία

- της διηθητικής ασπεργίλλωσης
- της μουκορμύκωσης σε ασθενείς για τους οποίους η αμφοτερικίνη Β είναι ακατάλληλη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1)

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση εφόδου

Η συνιστώμενη δόση εφόδου είναι ένα φιαλίδιο μετά από ανασύσταση και αραίωση (που ισοδυναμεί με 200 mg ισαβουκοναζόλης) κάθε 8 ώρες για τις πρώτες 48 ώρες (6 δόσεις συνολικά).

Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι ένα φιαλίδιο μετά από ανασύσταση και αραίωση (που ισοδυναμεί με 200 mg ισαβουκοναζόλης) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας 12 έως 24 ώρες μετά την τελευταία δόση εφόδου.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσδιορίζεται βάσει της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. παράγραφο 5.1).

Για μακροχρόνια θεραπεία πέραν των 6 μηνών, η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.3).

Μετάβαση στην από του στόματος χορήγηση ισαβουκοναζόλης

Το CRESEMBA είναι επίσης διαθέσιμο ως σκληρά καψάκια που περιέχουν 100 mg ισαβουκοναζόλης, ποσότητα ισοδύναμη με 186 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου.

Με βάση την υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (98%, βλ. παράγραφο 5.2), η εναλλαγή μεταξύ ενδοφλέβιας και από του στόματος χορήγησης είναι κατάλληλη όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A και B) (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Βλ. παράγραφο 4.4, 4.8 και 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του CRESEMBA σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το CRESEMBA πρέπει να ανασυσταθεί και στη συνέχεια να αραιωθεί περαιτέρω σε συγκέντρωση που αντιστοιχεί σε περίπου 0,8 mg/mL ισαβουκοναζόλης πριν από τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση σε περίοδο τουλάχιστον 1 ώρας ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται με σερ έγχυσης με ένα φίλτρο με μια μικροπορώδη μεμβράνη από πολυαιθεροσουλφόνη (PES) με μέγεθος πόρων από 0,2 μm έως 1,2 μm. Το CRESEMBA πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του CRESEMBA πριν τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (>200 mg κάθε 12 ώρες) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινοτοΐνη και το St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η εφαιβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με οικογενές σύνδρομο βραχέος QT (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Πρέπει να δίνεται προσοχή στη συνταγογράφηση της ισαβουκοναζόλης σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Η υπερευαισθησία στην ισαβουκοναζόλη μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών που συμπεριλαμβάνουν: υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, φαρμακευτικό εξάνθημα, κνησμό και εξάνθημα.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης της ισαβουκοναζόλης, έχουν αναφερθεί αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση στις οποίες περιλαμβάνονται η υπόταση, η δύσπνοια, η ζάλη, η παραισθησία, η ναυτία και ο πονοκέφαλος (βλ. παράγραφο 4.8). Η έγχυση θα πρέπει να σταματήσει, αν συμβούν αυτές οι αντιδράσεις.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη αντίδραση, θα πρέπει να διακοπεί το CRESEMBA.

Καρδιαγγειακά προβλήματα

Βράχυνση διαστήματος QT

Το CRESEMBA αντενδείκνυται σε ασθενείς με οικογενές σύνδρομο βραχέος QT (βλ. ενότητα 4.3). Σε μια μελέτη του διαστήματος QT σε υγιείς ανθρώπους, η ισαβουκοναζόλη μείωσε το διάστημα QTc με τρόπο που σχετίζεται με τη συγκέντρωση της ισαβουκοναζόλης. Για το δοσολογικό σχήμα των 200 mg, η μέση διαφορά ελάχιστων τετραγώνων (LSM) από το εικονικό φάρμακο ήταν 13,1 ms στις 2 ώρες μετά τη δόση [90% CI: 17,1, 9,1 ms]. Η αύξηση της δόσης σε 600 mg οδήγησε σε διαφορά LSM από το εικονικό φάρμακο μεγέθους 24,6 ms στις 2 ώρες μετά τη δόση [90% CI: 28,7, 20,4 ms].

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του CRESEMBA σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν το διάστημα QT, όπως η ρουφινamide.

Αυξημένες τρανσαμινάσες ήπατος ή ηπατίτιδα

Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσων σπάνια απαιτούσαν τη διακοπή του CRESEMBA. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ηπατικών ενζύμων, όπως ενδείκνυται κλινικά. Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα με αντιμυκητιασικούς παράγοντες τύπου αζόλης συμπεριλαμβανομένου του CRESEMBA.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανή τοξικότητα του φαρμάκου. Βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς του CYP3A4/5

Η κετοκοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Για τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της έκθεσης στην ισαβουκοναζόλη. Για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, μπορεί να αναμένεται μια λιγότερο έντονη επίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA όταν συγχωρηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, ωστόσο συνιστάται προσοχή καθώς μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.5).

Επαγωγείς του CYP3A4/5

Η συγχωρήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η απρεπιτάντη, η πρεδνιζόνη και η πιογλιταζόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ήπια έως μέτρια μείωση των επιπέδων ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχωρήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το δυνητικό όφελος εκτιμάται ότι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP3A4/5 συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών

Η ισαβουκοναζόλη μπορεί να θεωρηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4/5 και η συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 μπορεί να αυξηθεί όταν συγχωρηγούνται με το CRESEMBA. Η ταυτόχρονη χρήση του CRESEMBA με υποστρώματα του CYP3A4, όπως τα ανοσοκατασταλτικά τακρόλιμους, σιρόλιμους ή κυκλοσπορίνη, μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η κατάλληλη θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου (therapeutic drug monitoring) και η ρύθμιση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητα κατά τη διάρκεια της συγχωρήγησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP2B6

Η ισαβουκοναζόλη είναι επαγωγέας του CYP2B6. Η συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6 μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγούνται με το CRESEMBA. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν τα υποστρώματα του CYP2B6, ιδιαίτερα τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η κυκλοφωσφαμίδη, χορηγούνται ταυτόχρονα με το CRESEMBA. Η χρήση του υποστρώματος CYP2B6 εφραβιρένζη με το CRESEMBA αντενδείκνυται καθώς η εφραβιρένζη είναι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.3).

Υποστρώματα της P-gr

Η ισαβουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gr. Η προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gr, ιδιαίτερα των φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η διγοξίνη, η κολχικίνη και η dabigatran etexilate, μπορεί να είναι απαραίτητη όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το CRESEMBA (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιορισμοί κλινικών δεδομένων

Τα κλινικά δεδομένα για την ισαβουκοναζόλη στη θεραπεία της μουκορμύκωσης περιορίζονται σε μια προοπτική μη-ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε 37 ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή μουκορμύκωση

που έλαβαν ισαβουκοναζόλη ως κύρια θεραπεία ή επειδή άλλες αντιμυκητιασικές θεραπείες (κυρίως η αμφοτερικίνη Β) ήταν ακατάλληλες.

Για μεμονωμένα είδη *Mucorales*, τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας είναι πολύ περιορισμένα, συχνά σε έναν ή δύο ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα ευαισθησίας ήταν διαθέσιμα μόνο για ένα μικρό υποσύνολο των περιπτώσεων. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνται για την *in vitro* αναστολή είναι πολύ μεταβλητές μεταξύ γενών/ειδών εντός της τάξης των *Mucorales* και είναι γενικά υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή των ειδών *Aspergillus*. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έγινε μελέτη εύρεσης δόσης για τη μικορμύκωση και οι ασθενείς έλαβαν την ίδια δόση ισαβουκοναζόλης που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα για τα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης

Η ισαβουκοναζόλη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και του CYP3A5 (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 και/ή του CYP3A5 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του CYP3A5 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4/5

Η συγχορήγηση του CRESEMBA με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5, την κετοκοναζόλη, αντενδείκνυται καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Για τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της έκθεσης στην ισαβουκοναζόλη. Για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κλαριθρομυκίνη, η ινδιναβίρη και η σακουιναβίρη, μπορεί να αναμένεται μια λιγότερο έντονη επίδραση βάσει της σχετικής τους δραστηριότητας. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, ωστόσο συνιστάται προσοχή καθώς μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τους μέτριους έως ήπιους αναστολείς του CYP3A4/5.

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4/5

Η συγχορήγηση του CRESEMBA με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινυτοΐνη και το St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η εφαιβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη αντενδείκνυται δεδομένου ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η απρεπιτάντη, η πρεδνιζόνη και η πιογλιταζόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ήπια έως μέτρια μείωση των επιπέδων ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το δυνητικό όφελος εκτιμάται ότι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (>200 mg δύο φορές ημερησίως) αντενδείκνυται, καθώς σε υψηλές δόσεις η ριτοναβίρη μπορεί να διεγείρει το CYP3A4/5 και να μειώσει τις συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

Πιθανότητα για το CRESEMBA να επηρεάσει την έκθεση άλλων φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4/5

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4/5. Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4/5 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP2B6. Η συγχορήγηση με το CRESEMBA μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων CYP2B6 στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη P γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) στο έντερο

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Η συγχορήγηση με το CRESEMBA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη BCRP

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας *in vitro* αναστολέας της BCRP και οι συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων της BCRP στο πλάσμα μπορεί συνεπώς να αυξηθούν. Συνιστάται προσοχή όταν το CRESEMBA χορηγείται ταυτόχρονα με υποστρώματα της BCRP.

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του OCT2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Υποστρώματα ουριδινο-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT)

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας της UGT. Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της UGT μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ισαβουκοναζόλης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓»), κατά θεραπευτική κατηγορία. Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι μελέτες που αναφέρονται στον Πίνακα 1 έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δόση του CRESEMBA.

Πίνακας 1 Αλληλεπιδράσεις

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Αντιεπιληπτικά		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαινοτοΐνη (ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4/5)	Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν (επαγωγή του CYP3A από την καρβαμαζεπίνη, τη φαινοτοΐνη και μακράς-δράσης βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη).	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και καρβαμαζεπίνης, φαινοτοΐνης και μακράς δράσης βαρβιτουρικών όπως η φαινοβαρβιτάλη.
Αντιβακτηριδιακά		
Ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ριφαμπικίνης αντενδείκνυται.
Ριφαμπουτίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ριφαμπουτίνης αντενδείκνυται.
Ναφκιλλίνη (μέτριος επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ναφκιλλίνης αντενδείκνυται.
Κλαριθρομυκίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν.
Αντιμυκητιασικά		
Κετοκοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Αναστολή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και κετοκοναζόλης αντενδείκνυται.
Φυτικά προϊόντα		
St John's wort (βαλσαμόχορτο) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4).	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και St John's wort αντενδείκνυται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Ανοσοκατασταλτικά		
Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους (υποστρώματα CYP3A4/5)	Κυκλοσπορίνη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Σιρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Τακρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους: παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος και κατάλληλη ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται.
Μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) (υπόστρωμα UGT)	Μυκοφαινόλη οξύ (MPA, ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Αναστολή της UGT)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. MMF: συνιστάται παρακολούθηση για τοξικότητες που σχετίζονται με το MPA.
Πρεδνιζόνη (Υπόστρωμα CYP3A4)	Πρεδνιζολόνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνατό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Οπιοειδή		
Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιτανύλη, φαιτανύλη) (υποστρώματα CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των βραχείας δράσης οπιοειδών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιτανύλη, φαιτανύλη): προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Μεθαδόνη (υπόστρωμα CYP3A4/5, 2B6 και 2C9)	S-μεθαδόνη (ανενεργό ισομερές οπιοειδών) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Μείωση κατά 40% στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής R-μεθαδόνη (ενεργό ισομερές οπιοειδών). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μεθαδόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντικαρκινικοί παράγοντες		
Αλκαλοειδή της Vinca (βινκριστίνη, βινμπλαστίνη) (Υποστρώματα της P-gr)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της Vinca μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gr)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αλκαλοειδή της Vinca: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου, και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Κυκλοφωσφαμίδη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Κυκλοφωσφαμίδη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αποτελεσματικότητας και αύξηση της δόσης εάν απαιτείται.
Μεθοτρεξάτη (Υπόστρωμα BCRP, OAT1, OAT3)	Μεθοτρεξάτη: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-υδροξυμεταβολίτη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Άγνωστος μηχανισμός)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μεθοτρεξάτη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Άλλοι αντικαρκινικοί παράγοντες (νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμπη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμπη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη) (Υποστρώματα BCRP)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις νταουνορουμπικίνης, δοξορουμπικίνης, ιματινίμπης, ιρινοτεκάνης, λαπατινίμπης, μιτοξαντρόνης, τοποτεκάνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμπη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμπη, μιτοξαντρόνη ή τοποτεκάνη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση δόσης εάν απαιτείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Αντιεμετικά		
Απρεπιτάντη (Ηπιοσ επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυναμικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Αντιδιαβητικά		
Μετφορμίνη (Υπόστρωμα OCT1, OCT2 και MATE1)	Μετφορμίνη: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Αναστολή OCT2)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μετφορμίνη: μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης.
Ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα CYP2C8 και OATP1B1)	Ρεπαγλινίδη: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Ρεπαγλινίδη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιπηκτικά		
Dabigatran etexilate (Υπόστρωμα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις dabigatran etexilate μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Η dabigatranetexilate έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και πρέπει να παρακολουθείται και να μειώνεται η δόση εάν αυτό απαιτείται.
Βαρφαρίνη (Υπόστρωμα CYP2C9)	S-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βαρφαρίνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιρετροϊκοί παράγοντες		
Λοπιναβίρη 400 mg / Ριτοναβίρη 100 mg (ισχυροί αναστολείς και υποστρώματα CYP3A4/5)	Λοπιναβίρη: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16%a) Ριτοναβίρη: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Άγνωστος μηχανισμός) Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για λοπιναβίρη 400 mg / ριτοναβίρη 100 mg ανά 12 ώρες. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αντι-ικής αποτελεσματικότητας.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Ριτοναβίρη (σε δόσεις >200 mg κάθε 12 ώρες) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη σε υψηλές δόσεις μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση του CRESEMBA και υψηλών δόσεων ριτοναβίρης (>200 mg κάθε 12 ώρες) αντενδείκνυται.
Εφαβιρένζη (μέτριος επαγωγέας CYP3A4/5 και υπόστρωμα CYP2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις εφαβιρένζης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP2B6) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και εφαβιρένζης αντενδείκνυται.
Ετραβιρίνη (μέτριος επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ετραβιρίνης αντενδείκνυται.
Ινδιναβίρη (ισχυρός αναστολέας και υπόστρωμα CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Άγνωστος μηχανισμός) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Ινδιναβίρη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αντι-ικικής αποτελεσματικότητας και αύξηση της δόσης εάν απαιτείται.
Σακουιναβίρη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις σακουιναβίρης μπορεί να μειωθούν (όπως παρατηρείται με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) ή να αυξηθούν (αναστολή του CYP3A4). Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Σακουιναβίρη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης της αντι-ικικής αποτελεσματικότητας, και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. αμπρεναβίρη, νελφίναβίρη) (ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς και υποστρώματα του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αναστολέων της πρωτεάσης μπορεί να μειωθούν (όπως παρατηρείται με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αναστολείς πρωτεάσης: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψη αντι-ικικής αποτελεσματικότητας και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Άλλοι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ. δελαβιδίνη και νεβιραπίνη) (Επαγωγείς και υποστρώματα CYP3A4/5 και 2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις NNRTI μπορεί να μειωθούν (επαγωγή CYP2B6 από την ισαβουκοναζόλη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. NNRTIs: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης της αντι-ικικής αποτελεσματικότητας και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Αντιόξινα		
Εσομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Εσομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Ομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ομεπραζόλη: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Ομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Υπολιπιδαιμικοί Παράγοντες		
Ατορβαστατίνη και άλλες στατίνες (υποστρώματα του CYP3A4 π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) (υποστρώματα CYP3A4/5 και/ή BCRP)	Ατορβαστατίνη: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Δεν μελετήθηκαν άλλες στατίνες. Οι συγκεντρώσεις στατινών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5 ή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Με βάση τα αποτελέσματα με την ατορβαστατίνη, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της στατίνης. Συνιστάται η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που χαρακτηρίζουν τις στατίνες.
Πιογλιταζόνη (Ηπιος επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Αντιαρροθμικά		
Διγοξίνη (Υπόστρωμα της P-gp)	Διγοξίνη: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Αναστολή της P-gp)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Διγοξίνη: Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιηθούν για την τιτλοποίηση της δόσης της διγοξίνης.
Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά		
Αιθυνλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη (υποστώματα CYP3A4/5)	Αιθυνλοιστραδιόλη AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Νορεθινδρόνη AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αιθυνλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιβηχικά		
Δεξτρομεθορφάνη (Υπόστρωμα CYP2D6)	Δεξτρομεθορφάνη: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Δεξτρορφάνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Δεξτρομεθορφάνη: δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
Βενζοδιαζεπίνες		
Μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4/5)	Από του στόματος μιδαζολάμη: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μιδαζολάμη: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Παράγοντας κατά της ουρικής αρθρίτιδας		
Κολχικίνη (Υπόστρωμα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κολχικίνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Η κολχικίνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και θα πρέπει να παρακολουθείται ενώ η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν απαιτείται.
Φυσικά προϊόντα		
Καφεΐνη (Υπόστρωμα CYP1A2)	Καφεΐνη: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Καφεΐνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Βοηθήματα διακοπής καπνίσματος		
Βουπροπιόνη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Βουπροπιόνη: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βουπροπιόνη: αύξηση δόσης, εάν απαιτείται.

NNRTI, μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, P-gr, P-γλυκοπρωτεΐνη.

^{a)} % μείωση της μέσης τιμής επιπέδου προ της λήψης (mean trough level values)

^{b)} Η ιδιναβίρη μελετήθηκε μόνο μετά από εφάπαξ δόση 400 mg ισαβουκοναζόλης.

AUC_{inf} = Περιοχή κάτω από τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου επεκτεινόμενη προς το άπειρο, AUC_{tau} = Περιοχή κάτω από τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου κατά το χρονικό διάστημα 24 ωρών σε σταθερή κατάσταση, C_{max} = Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{min, ss} = Ελάχιστα επίπεδα (trough levels) σε σταθερή κατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του CRESEMBA σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το CRESEMBA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την εξαίρεση ασθενών με σοβαρές ή δυνητικά απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις, στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ισαβουκοναζόλη εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το CRESEMBA δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της ισαβουκοναζόλης/μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος για τα νεογνίδια και τα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CRESEMBA.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ισαβουκοναζόλης στην ανθρώπινη γονιμότητα.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ισαβουκοναζόλη έχει μέτρια δυνατότητα να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, εάν εκδηλώσουν συμπτώματα σύγχυσης, υπνηλίας, συγκοπής και/ή ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 βασίζεται σε δεδομένα από 403 ασθενείς με διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις που έλαβαν CRESEMBA σε μελέτες φάσης 3.

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένες ηπατικές βιοχημικές τιμές (7,9%), ναυτία (7,4%), έμετος (5,5%), δύσπνοια (3,2%), κοιλιακό άλγος (2,7%), διάρροια (2,7%), αντίδραση στο σημείο της ένεσης (2,2%), κεφαλαλγία (2,0%), υποκαλιαιμία (1,7%) και εξάνθημα (1,7%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιο συχνά οδήγησαν σε οριστική διακοπή της αγωγής με CRESEMBA ήταν συγχυτική κατάσταση (0,7%), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (0,7%), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (0,5%), σπασμοί (0,5%), δύσπνοια (0,5%), επιληψία (0,5%), αναπνευστική ανεπάρκεια (0,5%) και έμετος (0,5%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την θεραπεία με ισαβουκοναζόλη στην αντιμετώπιση διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), και όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και συχνότητα

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία [^] , Πανκυτταροπενία, Λευκοπενία [^] , Αναιμία [^]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία [^]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές	Υπομαγνησιαιμία, Υπογλυκαιμία, Υπολευκωματιναιμία, Υποσιτισμός [^]
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Παραλήρημα ^{^#}
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, Αϋπνία [^]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, Υπνηλία
Όχι συχνές	Σπασμοί [^] , Σύγκοπή, Ζάλη, Παισθησία [^] , Εγκεφαλοπάθεια, Προσυγκοπή, Περιφερική νευροπάθεια, Δυσγευσία,

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή, Ταχυκαρδία, Βραδυκαρδία, Αίσθημα παλμών Κολπικός πτερυγισμός, Βράχυνση Διαστήματος QT στο ΗΚΓ, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Κοιλιακές εκτακτοσυστολές, Υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Θρομβοφλεβίτιδα [^]
Όχι συχνές	Κυκλοφορική κατέρρευση, Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια [^] , Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [^]
Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, Ταχύπνοια, Αιμόπτυση, Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος [^]
Όχι συχνές	Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση της κοιλίας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Αυξημένες ηπατικές βιοχημικές τιμές ^{^#}
Όχι συχνές	Ηπατομεγαλία, Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα [^] , Κνησμός
Όχι συχνές	Πετέχειες, Αλωπεκία, Φαρμακευτικό εξάνθημα, Δερματίτιδα [^]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Πόνος στην πλάτη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Πόνος στο στήθος [^] , Κόπωση, Αντίδραση στο σημείο της ένεσης [^]
Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα, [^] Κακουχία, Εξασθένιση

[^] Επισημάνση της ομαδοποίησης των κατάλληλων προτιμώμενων όρων σε μια ενιαία ιατρική έννοια.

Βλ. παράγραφο με τίτλο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το παραλήρημα περιλαμβάνει τις αντιδράσεις συγχυτικής κατάστασης.

Οι αυξημένες βιοχημικές ηπατικές τιμές περιλαμβάνουν εκδηλώσεις αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, αυξημένης γαλακτικής αφυδρογονάσης αίματος, αυξημένης γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και αυξημένες τρανσαμινάσες.

Εργαστηριακές επιδράσεις

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο κλινική μελέτη 516 ασθενών με διεισδυτική μυκητίαση προκαλούμενη από είδη *Aspergillus* ή άλλους νηματοειδείς μύκητες, αναφέρθηκαν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) > 3 × το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) στο τέλος της θεραπείας της μελέτης στο 4,4% των ασθενών που έλαβαν το CRESEMBA. Σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών > 10 × ULN εκδηλώθηκαν σε 1,2% των ασθενών που έλαβαν ισαβουκοναζόλη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις υπερθεραπευτικές δόσεις του CRESEMBA (ισοδύναμες με ισαβουκοναζόλη 600 mg/ημέρα) που αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη του διαστήματος QT από ότι στην ομάδα θεραπευτικής δόσης (ισοδύναμη με δόση ισαβουκοναζόλης 200 mg/ημέρα) περιλαμβάνουν: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία, υπνηλία, διαταραχές στην προσοχή, δυσγευσία, ξηροστομία, διάρροια, υπαισθησία στόματος, έμετο, έξαψη, άγχος, ανησυχία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, φωτοφοβία και αρθραλγία

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Η ισαβουκοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ισαβουκοναζόλη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης, κωδικός ATC: J02AC05

Μηχανισμός δράσης

Η ισαβουκοναζόλη είναι το δραστικό τμήμα που σχηματίζεται μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια, χορήγηση θειικού ισαβουκοναζόνιου (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ισαβουκοναζόλη επιδεικνύει μυκητοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση της εργοστερόλης, ένα βασικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων, μέσω της αναστολής του εξαρτώμενου από το κυτόχρωμα P450 ένζυμου λανοστερόλη 14α-δεμεθυλάση που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της λανοστερόλης σε εργοστερόλη. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των προδρόμων μεθυλιωμένης στερόλης και μείωση της εργοστερόλης εντός της κυτταρικής μεμβράνης, αποδυναμώνοντας έτσι τη δομή και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων.

Μικροβιολογία

Σε ζωικά μοντέλα με διάχυτη και πνευμονική ασπεργίλλωση, ο φαρμακοδυναμικός (PD) δείκτης που θεωρείται σημαντικός ως προς την αποτελεσματικότητα είναι η έκθεση διαιρούμενη με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) (AUC/MIC).

Δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της *in vitro* MIC και της κλινικής ανταπόκρισης για τα διάφορα είδη (*Aspergillus* και *Mucorales*).

Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνταν για την *in vitro* αναστολή των ειδών *Aspergillus* και των γενών/ειδών εντός της τάξης των *Mucorales* ήταν πολύ μεταβλητές. Σε γενικές γραμμές, οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνται για την αναστολή των *Mucorales* είναι υψηλότερες από αυτές που απαιτούνται για την αναστολή των περισσότερων ειδών *Aspergillus*.

Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί για τα παρακάτω είδη *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* και *A. terreus* (βλ. περισσότερα παρακάτω).

Μηχανισμός(οί) αντίστασης

Η μειωμένη ευαισθησία στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες τριαζόλης έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα μυκητιακά γονίδια *cyp51A* και *cyp51B* που κωδικοποιούν για την πρωτεΐνη-στόχο λανοστερόλη 14-άλφα-δεμεθυλάση που συμμετέχει στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης. Έχουν αναφερθεί στελέχη μυκήτων με μειωμένη *in vitro* ευαισθησία στην ισαβουκοναζόλη, ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί η διασταυρούμενη αντοχή με τη βορικοκοναζόλη και άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες τριαζόλης.

Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST έχουν καθοριστεί για τα ακόλουθα είδη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (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

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να οριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Aspergillus*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αντιμετώπιση της διηθητικής ασπεργίλλωσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ισαβουκοναζόλης στη θεραπεία ασθενών με διηθητική ασπεργίλλωση αξιολογήθηκε σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη -με ενεργό φάρμακο κλινική μελέτη σε 516 ασθενείς με διηθητική μυκητίαση προκαλούμενη από είδη *Aspergillus* ή άλλους νηματοειδείς μύκητες. Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), 258 ασθενείς έλαβαν ισαβουκοναζόλη και 258 ασθενείς έλαβαν βορικοκοναζόλη. Το CRESEMBA χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (δόση ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης) κάθε 8 ώρες για τις πρώτες 48 ώρες, και εν συνεχεία μία φορά την ημέρα ενδοφλεβίως ή από του στόματος (δόση ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης). Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας βάσει του πρωτοκόλλου ήταν 84 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 45 ημέρες.

Η συνολική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (EOT) στον πληθυσμό myITT (ασθενείς με αποδεδειγμένη και πιθανή διηθητική ασπεργίλλωση βάσει κυτταρολογικών, ιστολογικών εξετάσεων, καλλιέργειας ή test γαλακτομαννάνης) εκτιμήθηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Review Committee). Ο πληθυσμός myITT περιελάμβανε 123 ασθενείς που έλαβαν ισαβουκοναζόλη και 108 ασθενείς που έλαβαν βορικοκοναζόλη. Η συνολική ανταπόκριση σε αυτό τον πληθυσμό ήταν n = 43 (35%) για την ισαβουκοναζόλη και n = 42 (38,9%) για τη βορικοκοναζόλη. Η προσαρμοσμένη (adjusted) διαφορά θεραπείας (βορικοκοναζόλη-ισαβουκοναζόλη) ήταν 4,0 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: -7,9, 15,9).

Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο την Ημέρα 42 σε αυτόν τον πληθυσμό ήταν 18,7% για την ισαβουκοναζόλη και 22,2% για τη βορικοκοναζόλη. Η προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας (ισαβουκοναζόλη - βορικοκοναζόλη) ήταν -2,7% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: -12,9, 7,5).

Αντιμετώπιση της μουκορμύκωσης

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μη-ελεγχόμενη μελέτη, 37 ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή μουκορμύκωση έλαβαν ισαβουκοναζόλη στο ίδιο δοσολογικό σχήμα, όπως αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας

ήταν 84 ημέρες για το σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με μουκορμύκωση και 102 ημέρες για τους 21 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη μουκορμύκωση. Για τους ασθενείς με πιθανή ή αποδεδειγμένη μουκορμύκωση, όπως ορίστηκε από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων, η θνησιμότητα από κάθε αίτιο κατά την Ημέρα 84 ήταν 43,2% (16/37) για το συνολικό πληθυσμό των ασθενών, 42,9% (9/21) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη ως βασική θεραπεία και 43,8% (7/16) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη και είτε ήταν ανθεκτικοί είτε δεν ανέχονταν την προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία (κυρίως θεραπείες με βάση -την αμφοτερικίνη Β). Η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων αξιολόγησε το συνολικό ποσοστό επιτυχίας στο τέλος της θεραπείας ως 11/35 (31,4%), με 5 ασθενείς να θεωρούνται ότι έχουν επιτύχει πλήρη θεραπεία και 6 ασθενείς μερική θεραπεία. Μια σταθερή απόκριση παρατηρήθηκε σε επιπλέον 10/35 ασθενείς (28,6%). Από 9 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizopus* spp., 4 ασθενείς έδειξαν ευνοϊκή ανταπόκριση στην ισαβουκοναζόλη. Σε 5 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizomucor* spp., δεν παρατηρήθηκαν ευνοϊκές αποκρίσεις. Η κλινική εμπειρία σε άλλα είδη είναι πολύ περιορισμένη (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomicor elegans* n=1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το CRESEMBA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης και τη θεραπεία της μουκορμύκωσης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το θειικό ισαβουκοναζόνιο είναι ένα υδατοδιαλυτό προφάρμακο που μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση ή από του στόματος με τη μορφή σκληρών καψακίων. Μετά τη χορήγηση, το θειικό ισαβουκοναζόνιο υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες του πλάσματος στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη. Οι συγκεντρώσεις του προφαρμάκου στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλές και ανιχνεύσιμες μόνο για ένα μικρό χρονικό διάστημα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του CRESEMBA σε υγιή άτομα, το δραστικό τμήμα ισαβουκοναζόλη απορροφάται και φθάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) περίπου 2-3 ώρες μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης της ισαβουκοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση CRESEMBA

Παράμετρος Στατιστική	Ισαβουκοναζόλη 200 mg (n = 37)	Ισαβουκοναζόλη 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Μέση	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Διάμεσο	3,0	4,0
Εύρος	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/mL)		
Μέση	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 παρακάτω, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισαβουκοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης CRESEMBA είναι 98%. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η ενδοφλέβια και η από του στόματος χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλάξ.

Πίνακας 4 Φαρμακοκινητική σύγκριση για την από του στόματος και την ενδοφλέβια δόση (Μέση)

	ISA 400 mg από του στόματος	ISA 400 mg ενδοφλεβίως
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	110	115

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

Η από του στόματος χορήγηση CRESEMBA σε δόση ισοδύναμη με 400 mg ισαβουκοναζόλης μαζί με γεύμα υψηλό σε λιπαρά οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης ισαβουκοναζόλης C_{max} κατά 9% και αύξηση της AUC κατά 9%. Το CRESEMBA μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ισαβουκοναζόλη κατανέμεται ευρέως, με μέσο όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (V_{ss}) περίπου 450 L. Η ισαβουκοναζόλη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό (> 99%) από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

In vitro / in vivo μελέτες δείχνουν ότι τα ένζυμα CYP3A4, CYP3A5 και εν συνεχεία η ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT) συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ισαβουκοναζόλης.

Μετά από μεμονωμένες δόσεις [κυανο- ^{14}C] ισαβουκοναζόλης και [πυριδινυλομεθυλο- ^{14}C] θεικού ισαβουκοναζόλης στον άνθρωπο, εκτός από το δραστικό τμήμα (ισαβουκοναζόλη) και το ανενεργό προϊόν διάσπασης, εντοπίστηκε ένας αριθμός δευτερευόντων (minor) μεταβολιτών. Εκτός από το δραστικό τμήμα ισαβουκοναζόλης, κανένας μεμονωμένος μεταβολίτης δεν παρατηρήθηκε με AUC > 10% στο σύνολο του ραδιοεπισημασμένου υλικού.

Αποβολή

Μετά από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένου θεικού ισαβουκοναζόλης σε υγιή άτομα, μια μέση τιμή 46,1% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και 45,5% ανακτήθηκε στα ούρα.

Η νεφρική απέκκριση της ανέπαφης ισαβουκοναζόλης ήταν λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης.

Το αδρανές προϊόν διάσπασης αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού και επακόλουθης νεφρικής απέκκρισης των μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης είναι αναλογική έως τα 600 mg ανά ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών) δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στη συνολική C_{max} και AUC της ισαβουκοναζόλης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Από τους 403 ασθενείς που έλαβαν CRESEMBA σε μελέτες Φάσης 3, 79 (20%) ασθενείς είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερο από 60 mL/min/1,73 m². Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η ισαβουκοναζόλη δεν είναι εύκολα διυλίσιμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μια εφάπαξ δόση 100 mg ισαβουκοναζόλης που χορηγήθηκε σε 32 ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ηπατική ανεπάρκεια και 32 ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική ανεπάρκεια (ενδοφλέβια σε 16 ασθενείς και από του στόματος σε 16 ασθενείς ανά Κατηγορία Child-Pugh), η μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων της συστηματικής έκθεσης (AUC) αυξήθηκε κατά 64% στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορία A και κατά 84% στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορία B σε σχέση με 32 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που είχαν αντιστοιχηθεί κατά ηλικία και βάρος. Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 2% χαμηλότερες στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορίας A και 30% χαμηλότερες στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορίας B. Η φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού της ισαβουκοναζόλης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έδειξε ότι οι πληθυσμοί με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν 40% και 48% χαμηλότερες τιμές κάθαρσης ισαβουκοναζόλης (CL), αντίστοιχα, από ότι ο υγιής πληθυσμός.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε αρουραίους και κουνέλια, η ισαβουκοναζόλη σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών ανωμαλιών (υποτυπώδεις υπεράριθμες πλευρές) στους απογόνους. Σε αρουραίους, σημειώθηκε επίσης δοσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης σύντηξης του ζυγωματικού τόξου σε απογόνους (βλ. παράγραφο 4.6).

Η χορήγηση θεικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους σε δόση 90 mg/kg/ημέρα (2,3-φορές την ανθρώπινη δόση συντήρησης [200 mg] βάσει mg/m²/ημέρα) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και την περίοδο του απογαλακτισμού έδειξε αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών. Η ενδομήτρια έκθεση στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των επιζώντων νεογνών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του ¹⁴C-επισημασμένου θεικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους που θήλαζαν είχε ως αποτέλεσμα την ανάκτηση ραδιοσήμανσης στο γάλα.

Η ισαβουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων που έλαβαν από του στόματος δόσεις έως 90 mg/kg/ημέρα (2,3 φορές την κλινική δόση συντήρησης βάσει συγκρίσεων κατά mg/m²/ημέρα).

Η ισαβουκοναζόλη δεν έχει ευδιάκριτο μεταλλαξιογόνο ή γονοτοξικό δυναμικό. Η ισαβουκοναζόλη ήταν αρνητική σε μια δοκιμασία ανάστροφης βακτηριδιακής μετάλλαξης, ήταν ασθενώς κλαστογόνος σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις στη δοκιμασία λεμφώματος σε ποντίκια για χρωμοσωμική ανωμαλία (L5178Y tk+/-) (L5178Y tk+/- mouse lymphoma chromosome aberration assay) και δεν έδειξε βιολογικά σχετική ή στατιστικώς σημαντική αύξηση της συχνότητας των μικροπυρήνων σε *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων αρουραίου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Η ισαβουκοναζόλη αδρανοποίησε το κανάλι καλίου hERG και το κανάλι ασβεστίου τύπου L με IC₅₀ 5,82 μM και 6,57 μM αντίστοιχα (34 και 38 φορές την ανθρώπινη μη δεσμευμένη με πρωτεΐνη C_{max} στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD), αντίστοιχα). Οι *in vivo* τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν έδειξαν παράταση QTcF σε δόσεις μέχρι και 40 mg/kg/ημέρα (2,1 φορές η συνιστώμενη κλινική δόση συντήρησης, με βάση συγκρίσεις ανά mg/m²/ημέρα).

Η εκτίμηση περιβαλλοντικών κινδύνων κατέδειξε ότι το Cresemba ενδέχεται να ενέχει έναν κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Θεικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την ανασύσταση και την αραιώση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, ή 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα γυάλινο φιαλίδιο 10 mL τύπου I με ελαστικό πώμα και κάλυμμα αλουμινίου με πλαστικό στεγανοποιητικό.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος για έγχυση θα πρέπει να ανασυσταθεί με την προσθήκη 5 mL ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί για να διαλυθεί πλήρως η κόνις. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς ορατά σωματίδια. Θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χορήγηση.

Αραίωση και χορήγηση

Μετά την ανασύσταση, όλο το περιεχόμενο του ανασυσταθέντος πυκνού διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει τουλάχιστον 250 mL είτε 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου είτε 50 mg/mL (5%) διαλύματος δεξτρόζης. Το διάλυμα έγχυσης περιέχει περίπου 1,5 mg/mL θεικού ισαβουκοναζόλιου (που αντιστοιχεί σε περίπου 0,8 mg ισαβουκοναζόλης ανά mL). Μετά την περαιτέρω αραίωση του ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να εμφανίσει μικρά λευκά έως ημιδιαφανή σωματίδια ισαβουκοναζόλης, που δεν δημιουργούν ίζημα (αλλά θα αφαιρεθούν μέσω φίλτρου εν σειρά). Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμιγνύεται ήπια ή ο σάκος πρέπει να περιστρέφεται για την ελαχιστοποίηση σχηματισμού σωματιδίων. Θα πρέπει να αποφεύγονται άσκοποι κραδασμοί ή έντονη ανατάραξη του διαλύματος. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω ενός σετ έγχυσης με φίλτρο εν σειρά (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).

Η ισαβουκοναζόλη δεν πρέπει να εγχέεται στην ίδια γραμμή ή κάνουλα ταυτόχρονα με άλλα ενδοφλέβια προϊόντα.

Οι συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραίωση παρέχονται στην παράγραφο 6.3.

Εάν είναι δυνατόν, η ενδοφλέβια χορήγηση της ισαβουκοναζόλης θα πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε 6 ώρες μετά την ανασύσταση και αραίωση σε θερμοκρασία δωματίου. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να ψύχεται αμέσως μετά την αραίωση και η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση και την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος παρέχονται στην παράγραφο 6.3.

Σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια.

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να θέτει σε κίνδυνο το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg ισαβουκοναζόλης (ως 186,3 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου).

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

Σουηδικό πορτοκαλί (κοκκινωπό-καφέ) σώμα καψακίου με την ένδειξη «100» με μαύρο μελάνι και λευκό κάλυμμα με την ένδειξη «C» με μαύρο μελάνι. Μήκος καψακίων: 24,2 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRESEMBA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία

- της διηθητικής ασπεργίλλωσης
- της μουκορμύκωσης σε ασθενείς για τους οποίους η αμφοτερικίνη Β είναι ακατάλληλη (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1)

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιμυκητιασικών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση εφόδου

Η συνιστώμενη δόση εφόδου είναι δύο καψάκια (ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης) κάθε 8 ώρες για τις πρώτες 48 ώρες (6 δόσεις συνολικά).

Δόση συντήρησης

Η συνιστώμενη δόση συντήρησης είναι δύο καψάκια (ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης) μία φορά την ημέρα, αρχίζοντας 12 έως 24 ώρες μετά την τελευταία δόση εφόδου.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να προσδιορίζεται βάσει της κλινικής ανταπόκρισης (βλ. παράγραφο 5.1).

Για μακροχρόνια θεραπεία πέραν των 6 μηνών, η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 5.1 και 5.3).

Αλλαγή σε ενδοφλέβια έγχυση

Το CRESEMBA διατίθεται επίσης ως κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που περιέχει 200 mg ισαβουκοναζόλης, ποσότητα ισοδύναμη με 372 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου.

Με βάση την υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (98%, βλ. παράγραφο 5.2), η εναλλαγή μεταξύ ενδοφλέβιας και από του στόματος χορήγησης είναι κατάλληλη όταν ενδείκνυται κλινικά.

Ηλικιωμένοι

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A και B) (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Βλ. παράγραφο 4.4, 4.8 και 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του CRESEMBA σε παιδιατρικούς ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια CRESEMBA μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

Τα καψάκια CRESEMBA πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Μη μασάτε, σπάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (>200 mg κάθε 12 ώρες) (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινοϊίνη και το St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η εφραβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με οικογενές σύνδρομο βραχέος QT (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Πρέπει να δίνεται προσοχή στη συνταγογράφηση της ισαβουκοναζόλης σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Η υπερευαισθησία στην ισαβουκοναζόλη μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών που συμπεριλαμβάνουν: υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, φαρμακευτικό εξάνθημα, κνησμό και εξάνθημα.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις, όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει σοβαρή δερματική ανεπιθύμητη αντίδραση, θα πρέπει να διακοπεί το CRESEMBA.

Καρδιαγγειακά προβλήματα

Βράχυνση διαστήματος QT

Το CRESEMBA αντενδείκνυται σε ασθενείς με οικογενές σύνδρομο βραχέος QT (βλ. ενότητα 4.3). Σε μια μελέτη του διαστήματος QT σε υγιείς ανθρώπους, η ισαβουκοναζόλη μείωσε το διάστημα QTc με τρόπο που σχετίζεται με τη συγκέντρωση της ισαβουκοναζόλης. Για το δοσολογικό σχήμα των 200 mg, η μέση διαφορά ελάχιστων τετραγώνων (LSM) από το εικονικό φάρμακο ήταν 13,1 ms στις 2 ώρες μετά τη δόση [90% CI: 17,1, 9,1 ms]. Η αύξηση της δόσης σε 600 mg οδήγησε σε διαφορά LSM από το εικονικό φάρμακο μεγέθους 24,6 ms στις 2 ώρες μετά τη δόση [90% CI: 28,7, 20,4 ms].

Απαιτείται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση του CRESEMBA σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν το διάστημα QT, όπως η ρουφινamide.

Αυξημένες τρανσαμινάσες ήπατος ή ηπατίτιδα

Αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσων σπάνια απαιτούσαν τη διακοπή του CRESEMBA. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο παρακολούθησης των ηπατικών ενζύμων, όπως ενδείκνυται κλινικά. Έχει αναφερθεί ηπατίτιδα με αντιμυκητιασικούς παράγοντες τύπου αζόλης συμπεριλαμβανομένου του Cresemba.

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για πιθανή τοξικότητα του φαρμάκου. Βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2.

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς του CYP3A4/5

Η κετοκοναζόλη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Για τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της έκθεσης στην ισαβουκοναζόλη. Για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, μπορεί να αναμένεται μια λιγότερο έντονη επίδραση. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA όταν συγχρησιμοποιείται με ισχυρούς

αναστολείς του CYP3A4/5, ωστόσο συνιστάται προσοχή καθώς μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.5).

Επαγωγείς του CYP3A4/5

Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η απρεπιτάντη, η πρεδνιζόνη και η πιογλιταζόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ήπια έως μέτρια μείωση των επιπέδων ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το δυνητικό όφελος εκτιμάται ότι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP3A4/5 συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών

Η ισαβουκοναζόλη μπορεί να θεωρηθεί ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4/5 και η συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 μπορεί να αυξηθεί όταν συγχορηγούνται με το CRESEMBA. Η ταυτόχρονη χρήση του CRESEMBA με υποστρώματα του CYP3A4, όπως τα ανοσοκατασταλτικά τακρόλιμους, σιρόλιμους ή κυκλοσπορίνη, μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Η κατάλληλη θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου και η ρύθμιση της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητα κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP2B6

Η ισαβουκοναζόλη είναι επαγωγέας του CYP2B6. Η συστηματική έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6 μπορεί να μειωθεί όταν συγχορηγούνται με το CRESEMBA. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν τα υποστρώματα του CYP2B6, ιδιαίτερα τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η κυκλοφωσφαμίδη, χορηγούνται ταυτόχρονα με το CRESEMBA. Η χρήση του υποστρώματος CYP2B6 εφαιβιρένζη με το CRESEMBA αντενδείκνυται καθώς η εφαιβιρένζη είναι ένας μέτριος επαγωγέας του CYP3A4/5 (βλ. παράγραφο 4.3).

Υποστρώματα της P-gp

Η ισαβουκοναζόλη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gp. Η προσαρμογή της δόσης των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα της P-gp, ιδιαίτερα των φαρμακευτικών προϊόντων με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η διγοξίνη, η κολχικίνη και η dabigatran etexilate, μπορεί να είναι απαραίτητη όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με το CRESEMBA (βλ. παράγραφο 4.5).

Περιορισμοί κλινικών δεδομένων

Τα κλινικά δεδομένα για την ισαβουκοναζόλη στη θεραπεία της μούκορμύκωσης περιορίζονται σε μια προοπτική μη-ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε 37 ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή μούκορμύκωση που έλαβαν ισαβουκοναζόλη ως κύρια θεραπεία ή επειδή άλλες αντιμυκητιασικές θεραπείες (κυρίως η αμφοτερικίνη Β) ήταν ακατάλληλες.

Για μεμονωμένα είδη *Mucorales*, τα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας είναι πολύ περιορισμένα, συχνά σε έναν ή δύο ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Τα δεδομένα ευαισθησίας ήταν διαθέσιμα μόνο για ένα μικρό υποσύνολο των περιπτώσεων. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνται για την *in vitro* αναστολή είναι πολύ μεταβλητές μεταξύ γενών/ειδών εντός της τάξης των *Mucorales* και είναι γενικά υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που απαιτούνται για την αναστολή των ειδών *Aspergillus*. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν έγινε μελέτη εύρεσης δόσης για τη μούκορμύκωση και οι ασθενείς έλαβαν την ίδια δόση ισαβουκοναζόλης που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα για τα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης

Η ισαβουκοναζόλη είναι υπόστρωμα του CYP3A4 και του CYP3A5 (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 και/ή του CYP3A5 μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή του CYP3A5 μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4/5

Η συγχορήγηση του CRESEMBA με τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4/5, την κετοκοναζόλη, αντενδείκνυται καθώς αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.5).

Για τον ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, παρατηρήθηκε διπλάσια αύξηση της έκθεσης στην ισαβουκοναζόλη. Για άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, όπως η κλαριθρομυκίνη, η ινδιναβίρη και η σακουιναβίρη, μπορεί να αναμένεται μια λιγότερο έντονη επίδραση βάσει της σχετικής τους δραστηριότητας. Δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA όταν συγχορηγείται με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4/5, ωστόσο συνιστάται προσοχή καθώς μπορεί να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τους μέτριους έως ήπιους αναστολείς του CYP3A4/5

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4/5

Η συγχορήγηση του CRESEMBA με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινοτοΐνη και το St. John's wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η εφαιβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη αντενδείκνυται, δεδομένου ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μπορούν να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 όπως η απρεπιτάντη, η πρεδνιζόνη και η πιογλιταζόνη, μπορεί να οδηγήσει σε ήπια έως μέτρια μείωση των επιπέδων ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα. Η συγχορήγηση με ήπιους επαγωγείς του CYP3A4/5 θα πρέπει να αποφεύγεται εκτός εάν το δυνητικό όφελος εκτιμάται ότι υπερτερεί του κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση με υψηλή δόση ριτοναβίρης (>200 mg δύο φορές ημερησίως) αντενδείκνυται, καθώς σε υψηλές δόσεις η ριτοναβίρη μπορεί να διεγείρει το CYP3A4/5 και να μειώσει τις συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης στο πλάσμα (βλ. παράγραφο 4.3).

Πιθανότητα για το CRESEMBA να επηρεάσει την έκθεση άλλων φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4/5

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας μέτριος αναστολέας του CYP3A4/5. Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του CYP3A4/5 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP2B6. Η συγχορήγηση με το CRESEMBA μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων CYP2B6 στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη P γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) στο έντερο

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr). Η συγχορήγηση με το CRESEMBA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων P-gr στο πλάσμα.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη BCRP

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας *in vitro* αναστολέας της BCRP και οι συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων της BCRP στο πλάσμα μπορεί συνεπώς να αυξηθούν. Συνιστάται προσοχή όταν το CRESEMBA χορηγείται ταυτόχρονα με υποστρώματα της BCRP.

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του OCT2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Υποστρώματα ουριδίνου διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT)

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας της UGT. Η συγχορήγηση του CRESEMBA με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα της UGT μπορεί να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ισαβουκοναζόλης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρονται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδεικνύεται ως «↑», η μείωση ως «↓»), κατά θεραπευτική κατηγορία. Εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά, οι μελέτες που αναφέρονται στον Πίνακα 1 έχουν διεξαχθεί με τη συνιστώμενη δόση του CRESEMBA.

Πίνακας 1 Αλληλεπιδράσεις

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
<i>Αντιεπιληπτικά</i>		
Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη και φαιντοΐνη (ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4/5)	Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν (επαγωγή του CYP3A από την καρβαμαζεπίνη, τη φαιντοΐνη και μακράς-δράσης βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη).	Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και καρβαμαζεπίνης, φαιντοΐνης και μακράς δράσης βαρβιτουρικών όπως η φαινοβαρβιτάλη.
<i>Αντιβακτηριδιακά</i>		
Ριφαμπικίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ριφαμπικίνης αντενδείκνυται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Ριφαμπουτίνη (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ριφαμπουτίνης αντενδείκνυται.
Ναφκιλλίνη (μέτριος επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ναφκιλλίνης αντενδείκνυται.
Κλαριθρομυκίνη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν.
Αντιμυκητιασικά		
Κετοκοναζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Αναστολή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και κετοκοναζόλης αντενδείκνυται.
Φυτικά προϊόντα		
St John's wort (βαλσαμόχορτο) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4).	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και St John's wort αντενδείκνυται.
Ανοσοκατασταλτικά		
Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους (υποστρώματα CYP3A4/5)	Κυκλοσπορίνη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Σιρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Τακρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους: παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος και κατάλληλη ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται.
Μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) (υπόστρωμα UGT)	Μυκοφαινολικό οξύ (MPA, ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Αναστολή της UGT)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. MMF: συνιστάται παρακολούθηση για τοξικότητες που σχετίζονται με το MPA.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Πρεδνιζόνη (Υπόστρωμα CYP3A4)	Πρεδνιζολόνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνατό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Οπιοειδή		
Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιτανύλη, φαιτανύλη) (υποστρώματα CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των βραχείας δράσης οπιοειδών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιτανύλη, φαιτανύλη): προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Μεθαδόνη (υπόστρωμα CYP3A4/5, 2B6 και 2C9)	S-μεθαδόνη (ανεργό ισομερές οπιοειδών) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Μείωση κατά 40% στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής R-μεθαδόνη (ενεργό ισομερές οπιοειδών). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μεθαδόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντικαρκινικοί παράγοντες		
Αλκαλοειδή της Vinca (βινκριστίνη, βινμπλαστίνη) (Υποστρώματα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της Vinca μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αλκαλοειδή της Vinca: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου, και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Κυκλοφωσφαμίδη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Κυκλοφωσφαμίδη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αποτελεσματικότητας και αύξηση της δόσης εάν απαιτείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Μεθοτρεξάτη (Υπόστρωμα BCRP, OAT1, OAT3)	Μεθοτρεξάτη: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-υδροξυμεταβολίτη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Άγνωστος μηχανισμός)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μεθοτρεξάτη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Άλλοι αντικαρκινικοί παράγοντες (νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμπη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμπη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη) (Υποστρώματα BCRP)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις νταουνορουμπικίνης, δοξορουμπικίνης, ιματινίμπης, ιρινοτεκάνης, λαπατινίμπης, μιτοξαντρόνης, τοποτεκάνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμπη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμπη, μιτοξαντρόνη ή τοποτεκάνη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση δόσης εάν απαιτείται.
Αντιεμετικά		
Απρεπιτάντη (Ηπιοσ επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Αντιδιαβητικά		
Μετφορμίνη (Υπόστρωμα OCT1, OCT2 και MATE1)	Μετφορμίνη: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Αναστολή OCT2)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μετφορμίνη: μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης.
Ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα CYP2C8 και OATP1B1)	Ρεπαγλινίδη: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Ρεπαγλινίδη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιαπηκτικά		
Dabigatran etexilate (Υπόστρωμα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις dabigatran etexilate μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Η dabigatran etexilate έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και πρέπει να παρακολουθείται και να μειώνεται η δόση εάν αυτό απαιτείται.
Βαρφαρίνη (Υπόστρωμα CYP2C9)	S-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βαρφαρίνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Αντιρετροϊκοί παράγοντες		
Λοπιναβίρη 400 mg / Ριτοναβίρη 100 mg (ισχυροί αναστολείς και υποστρώματα CYP3A4/5)	Λοπιναβίρη: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16%(a) Ριτοναβίρη: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Άγνωστος μηχανισμός) Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για λοπιναβίρη 400 mg / ριτοναβίρη 100 mg ανά 12 ώρες. Ωστόσο, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αντι-ικής αποτελεσματικότητας.
Ριτοναβίρη (σε δόσεις >200 mg κάθε 12 ώρες) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Η ριτοναβίρη σε υψηλές δόσεις μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση του CRESEMBA και υψηλών δόσεων ριτοναβίρης (>200 mg κάθε 12 ώρες) αντενδείκνυται.
Εφαβιρένζη (μέτριος επαγωγέας CYP3A4/5 και υπόστρωμα CYP2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις εφαβιρένζης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP2B6) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και εφαβιρένζης αντενδείκνυται.
Ετραβιρίνη (μέτριος επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση CRESEMBA και ετραβιρίνης αντενδείκνυται.
Ινδιναβίρη (ισχυρός αναστολέας και υπόστρωμα CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Άγνωστος μηχανισμός) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Ινδιναβίρη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αντι-ικής αποτελεσματικότητας, και αύξηση της δόσης εάν απαιτείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Σακουιναβίρη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις σακουιναβίρης μπορεί να μειωθούν (όπως παρατηρείται με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) ή να αυξηθούν (αναστολή του CYP3A4). Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Συνιστάται προσοχή καθώς οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου μπορεί να αυξηθούν. Σακουιναβίρη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης της αντι-ικικής αποτελεσματικότητας, και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται
Άλλοι αναστολείς της πρωτεάσης (π.χ. αμπρεναβίρη, νελφιναβίρη) (ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς και υποστρώματα του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις αναστολέων της πρωτεάσης μπορεί να μειωθούν (όπως παρατηρείται με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αναστολείς πρωτεάσης: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψη αντι- ικικής αποτελεσματικότητας, και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Άλλοι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ. δελαβιρδίνη και νεβιραπίνη) (Επαγωγείς και υποστρώματα CYP3A4/5 και 2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις NNRTI μπορεί να μειωθούν (επαγωγή CYP2B6 από την ισαβουκοναζόλη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. NNRTIs: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης αντι- ικικής αποτελεσματικότητας, και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Αντιόξινα		
Εσομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Εσομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Ομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ομεπραζόλη: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Ομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
<i>Υπολιπιδαιμικοί Παράγοντες</i>		
Ατορβαστατίνη και άλλες στατίνες (υποστρώματα του CYP3A4 π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) (υποστρώματα CYP3A4/5 και/ή BCRP))	Ατορβαστατίνη: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Δεν μελετήθηκαν άλλες στατίνες. Οι συγκεντρώσεις στατινών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5 ή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Με βάση τα αποτελέσματα με την ατορβαστατίνη, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της στατίνης. Συνιστάται η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που χαρακτηρίζουν τις στατίνες.
Πιογλιταζόνη (Ηπιος επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυναμικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
<i>Αντιαρροθμικά</i>		
Διγοξίνη (Υπόστρωμα της P-gr)	Διγοξίνη: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Αναστολή της P-gr)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Διγοξίνη: Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιηθούν για την τιτλοποίηση της δόσης της διγοξίνης.
<i>Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη (υποστρώματα CYP3A4/5)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Νορεθινδρόνη AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
<i>Αντιβηχικά</i>		
Δεξτρομεθορφάνη (Υπόστρωμα CYP2D6)	Δεξτρομεθορφάνη: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Δεξτρορφάνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Δεξτρομεθορφάνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
<i>Βενζοδιαζεπίνες</i>		
Μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4/5)	Από του στόματος μιδαζολάμη: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Μιδαζολάμη: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Παράγοντας κατά της ουρικής αρθρίτιδας		
Κολχικίνη (Υπόστρωμα της P-gr)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κολχικίνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gr)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Η κολχικίνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και θα πρέπει να παρακολουθείται ενώ η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν απαιτείται.
Φυσικά προϊόντα		
Καφεΐνη (Υπόστρωμα CYP1A2)	Καφεΐνη: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Καφεΐνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Βοηθήματα διακοπής καπνίσματος		
Βουπροπιόνη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Βουπροπιόνη: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης του CRESEMBA. Βουπροπιόνη: αύξηση δόσης, εάν απαιτείται.

NNRTI, μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης, P-gr, P-γλυκοπρωτεΐνη.

^{a)} % μείωση της μέσης τιμής επιπέδου προ της λήψης (mean trough level values)

^{b)} Η ιδιναβίρη μελετήθηκε μόνο μετά από εφάπαξ δόση 400 mg ισαβουκοναζόλης.

AUC_{inf} = Περιοχή κάτω από τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου επεκτεινόμενη προς το άπειρο, AUC_{tau} = Περιοχή κάτω από τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου κατά το χρονικό διάστημα 24 ωρών σε σταθερή κατάσταση, C_{max} = Μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, C_{min, ss} = Ελάχιστα επίπεδα (trough levels) σε σταθερή κατάσταση.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του CRESEMBA σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το CRESEMBA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την εξαίρεση ασθενών με σοβαρές ή δυνητικά απειλητικές για τη ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις, στις οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθεί ισαβουκοναζόλη εάν τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για το έμβρυο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το CRESEMBA δεν συνιστάται σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της ισαβουκοναζόλης/μεταβολιτών στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα και τα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με CRESEMBA.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της ισαβουκοναζόλης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν διαταραχή της γονιμότητας σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ισαβουκοναζόλη έχει μέτρια δυνατότητα να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν την οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων, εάν εκδηλώσουν συμπτώματα σύγχυσης, υπνηλίας, συγκοπής και/ή ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 βασίζεται σε δεδομένα από 403 ασθενείς με διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις που έλαβαν CRESEMBA σε μελέτες φάσης 3.

Οι πιο συχνές σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυξημένες ηπατικές βιοχημικές τιμές (7,9%), ναυτία (7,4%), έμετος (5,5%), δύσπνοια (3,2%), κοιλιακό άλγος (2,7%), διάρροια (2,7%), αντίδραση στο σημείο της ένεσης (2,2%), κεφαλαλγία (2,0%), υποκαλιαιμία (1,7%) και εξάνθημα (1,7%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιο συχνά οδήγησαν σε οριστική διακοπή της αγωγής με CRESEMBA ήταν συγχυτική κατάσταση (0,7%), οξεία νεφρική ανεπάρκεια (0,7%), αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (0,5%), σπασμοί (0,5%), δύσπνοια (0,5%), επιληψία (0,5%), αναπνευστική ανεπάρκεια (0,5%) και έμετος (0,5%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο Πίνακας 2 παρουσιάζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την θεραπεία με ισαβουκοναζόλη στην αντιμετώπιση διεισδυτικών μυκητιασικών λοιμώξεων, ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), και όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2 Περίληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία οργανικού συστήματος κατά MedDRA και συχνότητα

Κατηγορία οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία [^] , Πανκυτταροπενία, Λευκοπενία [^] , Αναιμία [^]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία [^]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υποκαλιαμία, Μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές	Υπομαγνησισαιμία, Υπογλυκαιμία, Υπολευκωματιναιμία, Υποσιτισμός [^]
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Παραλήρημα ^{^#}
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, Αϋπνία [^]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, Υπνηλία
Όχι συχνές	Σπασμοί [^] , Συγκοπή, Ζάλη, Παισθησία [^] , Εγκεφαλοπάθεια, Προσυγκοπή, Περιφερική νευροπάθεια, Δυσγευσία,
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή, Ταχυκαρδία, Βραδυκαρδία, Αίσθημα παλμών Κολπικός περυσισμός, Βράχυνση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Κοιλιακές εκτακτοσυστολές, Υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Θρομβοφλεβίτιδα [^]
Όχι συχνές	Κυκλοφορική κατέρρευση, Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια [^] , Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [^]
Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, Ταχύπνοια, Αιμόπτυση, Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος [^]
Όχι συχνές	Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση της κοιλίας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Αυξημένες ηπατικές βιοχημικές τιμές ^{^#}
Όχι συχνές	Ηπατομεγαλία, Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα [^] , Κνησμός
Όχι συχνές	Πετέχειες, Αλωπεκία, Φαρμακευτικό εξάνθημα, Δερματίτιδα [^]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Πόνος στην πλάτη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Πόνος στο στήθος [^] , Κόπωση
Όχι συχνές	Κακουχία, Εξασθένιση
[^] Επισήμανση της ομαδοποίησης των κατάλληλων προτιμώμενων όρων σε μια ενιαία ιατρική έννοια. [#] Βλ. παράγραφο με τίτλο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το παραλήρημα περιλαμβάνει τις αντιδράσεις συγχυτικής κατάστασης.

Οι αυξημένες βιοχημικές ηπατικές τιμές περιλαμβάνουν εκδηλώσεις αυξημένης αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, αυξημένης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης αίματος, αυξημένης χολερυθρίνης αίματος, αυξημένης γαλακτικής αφυδρογονάσης αίματος, αυξημένης γ-γλουταμυλτρανσφεράσης, αυξημένων ηπατικών ενζύμων, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και αυξημένες τρανσαμινάσες.

Εργαστηριακές επιδράσεις

Σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο κλινική μελέτη 516 ασθενών με διεισδυτική μυκητίαση προκαλούμενη από είδη *Aspergillus* ή άλλους νηματοειδείς μύκητες, αναφέρθηκαν αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) > 3 × το ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN) στο τέλος της θεραπείας της μελέτης στο 4,4% των ασθενών που έλαβαν το CRESEMBA. Σημαντικές αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινάσεων > 10 × ULN εκδηλώθηκαν σε 1,2% των ασθενών που έλαβαν ισαβουκοναζόλη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα που αναφέρθηκαν πιο συχνά στις υπερθεραπευτικές δόσεις του CRESEMBA (ισοδύναμες με ισαβουκοναζόλη 600 mg/ημέρα) που αξιολογήθηκαν σε μια μελέτη του διαστήματος QT από ότι στην ομάδα θεραπευτικής δόσης (ισοδύναμη με δόση ισαβουκοναζόλης 200 mg/ημέρα) περιλαμβάνουν: κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία, υπνηλία, διαταραχές στην προσοχή, δυσγευσία, ξηροστομία, διάρροια, υπαισθησία στόματος, έμετο, έξαψη, άγχος, ανησυχία, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, φωτοφοβία και αρθραλγία

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Η ισαβουκοναζόλη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την ισαβουκοναζόλη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, παράγωγα τριαζόλης, κωδικός ATC: J02AC05

Μηχανισμός δράσης

Η ισαβουκοναζόλη είναι το δραστικό τμήμα που σχηματίζεται μετά την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση θεικού ισαβουκοναζόνιου (βλ. παράγραφο 5.2).

Η ισαβουκοναζόλη επιδεικνύει μυκητοκτόνο δράση αναστέλλοντας τη σύνθεση της εργοστερόλης, ένα βασικό συστατικό της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων, μέσω της αναστολής του εξαρτώμενου από το κυτόχρωμα P450 ένζυμου λανοστερόλη 14α-δεμεθυλάση που είναι υπεύθυνο για

τη μετατροπή της λανοστερόλης σε εργοστερόλη. Αυτό οδηγεί σε συσσώρευση των προδρόμων μεθυλωμένης στερόλης και μείωση της εργοστερόλης εντός της κυτταρικής μεμβράνης, αποδυναμώνοντας έτσι τη δομή και τη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης των μυκήτων.

Μικροβιολογία

Σε ζωικά μοντέλα με διάχυτη και πνευμονική ασπεργίλλωση, ο φαρμακοδυναμικός (PD) δείκτης που θεωρείται σημαντικός ως προς την αποτελεσματικότητα είναι η έκθεση διαιρούμενη με την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) (AUC/MIC).

Δεν μπόρεσε να τεκμηριωθεί σαφής συσχέτιση μεταξύ της *in vitro* MIC και της κλινικής ανταπόκρισης για τα διάφορα είδη (*Aspergillus* και *Mucorales*).

Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνταν για την *in vitro* αναστολή των ειδών *Aspergillus* και των γενών/ειδών εντός της τάξης των *Mucorales* ήταν πολύ μεταβλητές. Σε γενικές γραμμές, οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνται για την αναστολή των *Mucorales* είναι υψηλότερες από αυτές που απαιτούνται για την αναστολή των περισσότερων ειδών *Aspergillus*.

Η κλινική αποτελεσματικότητα έχει καταδειχθεί για τα παρακάτω είδη *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* και *A. terreus* (βλ. περισσότερα παρακάτω).

Μηχανισμός(οί) αντίστασης

Η μειωμένη ευαισθησία στους αντιμυκητιασικούς παράγοντες τριαζόλης έχει συσχετιστεί με μεταλλάξεις στα μυκητιακά γονίδια *cyp51A* και *cyp51B* που κωδικοποιούν για την πρωτεΐνη-στόχο λανοστερόλη 14-άλφα-δεμεθυλάση που συμμετέχει στη βιοσύνθεση της εργοστερόλης. Έχουν αναφερθεί στελέχη μυκήτων με μειωμένη *in vitro* ευαισθησία στην ισαβουκοναζόλη, ενώ δεν μπορεί να αποκλειστεί η διασταυρούμενη αντοχή με τη βορικοκοναζόλη και άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες τριαζόλης.

Όρια ευαισθησίας

Όρια ευαισθησίας της MIC (ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) κατά EUCAST έχουν καθοριστεί για τα ακόλουθα είδη [ευαίσθητο στέλεχος (S), ανθεκτικό στέλεχος (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

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να οριστούν τα κλινικά όρια ευαισθησίας για άλλα είδη *Aspergillus*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αντιμετώπιση της διηθητικής ασπεργίλλωσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ισαβουκοναζόλης στη θεραπεία ασθενών με διηθητική ασπεργίλλωση αξιολογήθηκε σε μια διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη -με ενεργό φάρμακο κλινική μελέτη σε 516 ασθενείς με διηθητική μυκητίαση προκαλούμενη από είδη *Aspergillus* ή άλλους νηματοειδείς μύκητες. Στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT), 258 ασθενείς έλαβαν ισαβουκοναζόλη και 258 ασθενείς έλαβαν βορικοκοναζόλη. Το CRESEMBA χορηγήθηκε ενδοφλεβίως (δόση ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης) κάθε 8 ώρες για τις πρώτες 48 ώρες, και εν συνεχεία μία φορά την ημέρα ενδοφλεβίως ή από του στόματος (δόση ισοδύναμη με 200 mg ισαβουκοναζόλης). Η μέγιστη διάρκεια της θεραπείας βάσει του πρωτοκόλλου ήταν 84 ημέρες. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 45 ημέρες.

Η συνολική ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας (EOT) στον πληθυσμό mITT (ασθενείς με αποδεδειγμένη και πιθανή διηθητική ασπεργίλλωση βάσει κυτταρολογικών, ιστολογικών εξετάσεων,

καλλιέργειας ή τεστ γαλακτομαννάνης) εκτιμήθηκε από μια ανεξάρτητη, τυφλοποιημένη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων (Data Review Committee). Ο πληθυσμός myITT περιελάμβανε 123 ασθενείς που έλαβαν ισαβουκοναζόλη και 108 ασθενείς που έλαβαν βορικοκοναζόλη. Η συνολική ανταπόκριση σε αυτό τον πληθυσμό ήταν $n = 43$ (35%) για την ισαβουκοναζόλη και $n = 42$ (38,9%) για τη βορικοκοναζόλη. Η προσαρμοσμένη (adjusted) διαφορά θεραπείας (βορικοκοναζόλη-ισαβουκοναζόλη) ήταν 4,0 (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: -7,9, 15,9).

Η θνησιμότητα από κάθε αίτιο την Ημέρα 42 σε αυτό τον πληθυσμό ήταν 18,7% για την ισαβουκοναζόλη και 22,2% για τη βορικοκοναζόλη. Η προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας (ισαβουκοναζόλη - βορικοκοναζόλη) ήταν -2,7% (διάστημα εμπιστοσύνης 95%: -12,9, 7,5).

Αντιμετώπιση της μουκορμύκωσης

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μη-ελεγχόμενη μελέτη, 37 ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή μουκορμύκωση έλαβαν ισαβουκοναζόλη στο ίδιο δοσολογικό σχήμα, όπως αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 84 ημέρες για το σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με μουκορμύκωση και 102 ημέρες για τους 21 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη μουκορμύκωση. Για τους ασθενείς με πιθανή ή αποδεδειγμένη μουκορμύκωση, όπως ορίστηκε από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων, η θνησιμότητα από κάθε αίτιο κατά την Ημέρα 84 ήταν 43,2% (16/37) για το συνολικό πληθυσμό των ασθενών, 42,9% (9/21) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη ως βασική (primary treatment) θεραπεία και 43,8% (7/16) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη και είτε ήταν ανθεκτικοί είτε δεν ανέχονταν την προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία (κυρίως θεραπείες με βάση -την αμφοτερικίνη B). Η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων αξιολόγησε το συνολικό ποσοστό επιτυχίας στο τέλος της θεραπείας ως 11/35 (31,4%), με 5 ασθενείς να θεωρούνται ότι έχουν επιτύχει πλήρη θεραπεία και 6 ασθενείς μερική θεραπεία. Μια σταθερή απόκριση παρατηρήθηκε σε επιπλέον 10/35 ασθενείς (28,6%). Από 9 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizopus* spp., 4 ασθενείς έδειξαν ευνοϊκή ανταπόκριση στην ισαβουκοναζόλη. Σε 5 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizomucor* spp., δεν παρατηρήθηκαν ευνοϊκές αποκρίσεις. Η κλινική εμπειρία σε άλλα είδη είναι πολύ περιορισμένη (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το CRESEMBA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για την θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης και τη θεραπεία της μουκορμύκωσης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το θειικό ισαβουκοναζόνιο είναι ένα υδατοδιαλυτό προφάρμακο που μπορεί να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση ή από του στόματος με τη μορφή σκληρών καψακίων. Μετά τη χορήγηση, το θειικό ισαβουκοναζόνιο υδρολύεται γρήγορα από εστεράσες του πλάσματος στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη. Οι συγκεντρώσεις του προφαρμάκου στο πλάσμα είναι πολύ χαμηλές και ανιχνεύσιμες μόνο για ένα μικρό χρονικό διάστημα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση.

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του CRESEMBA σε υγιή άτομα, το δραστικό τμήμα ισαβουκοναζόλη απορροφάται και φθάνει μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) περίπου 2-3 ώρες μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3 Φαρμακοκινητικές παράμετροι σταθερής κατάστασης (steady state) της ισαβουκοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση CRESEMBA

Παράμετρος Στατιστική	Ισαβουκοναζόλη 200 mg (n = 37)	Ισαβουκοναζόλη 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Μέση	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Διάμεσο	3,0	4,0
Εύρος	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/mL)		
Μέση	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4 παρακάτω, η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ισαβουκοναζόλης μετά την από του στόματος χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης CRESEMBA είναι 98%. Με βάση αυτά τα ευρήματα, η ενδοφλέβια και η από του στόματος χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλάξ.

Πίνακας 4 Φαρμακοκινητική σύγκριση για την από του στόματος και την ενδοφλέβια δόση (Μέση)

	ISA 400 mg από του στόματος	ISA 400 mg ενδοφλεβίως
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	110	115

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

Η από του στόματος χορήγηση CRESEMBA σε δόση ισοδύναμη με 400 mg ισαβουκοναζόλης μαζί με γεύμα υψηλό σε λιπαρά οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης ισαβουκοναζόλης C_{max} κατά 9% και αύξηση της AUC κατά 9%. Το CRESEMBA μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Η ισαβουκοναζόλη κατανέμεται ευρέως, με μέσο όγκο κατανομής σταθερής κατάστασης (V_{ss}) περίπου 450 L. Η ισαβουκοναζόλη δεσμεύεται σε υψηλό ποσοστό (> 99%) από τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος, κυρίως με την αλβουμίνη.

Βιομετασχηματισμός

In vitro / in vivo μελέτες δείχνουν ότι τα ένζυμα CYP3A4, CYP3A5 και εν συνεχεία η ουριδίνη διφωσφορική γλυκουρονοσυλτρανσφεράση (UGT) συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ισαβουκοναζόλης.

Μετά από μεμονωμένες δόσεις [κυανο-¹⁴C] ισαβουκοναζόλης και [πυριδινυλομεθυλο-¹⁴C] θειικού ισαβουκοναζόλης στον άνθρωπο, εκτός από το δραστικό τμήμα (ισαβουκοναζόλη) και το ανενεργό προϊόν διάσπασης, εντοπίστηκε ένας αριθμός δευτερευόντων (minor) μεταβολιτών. Εκτός από το δραστικό τμήμα ισαβουκοναζόλης, κανένας μεμονωμένος μεταβολίτης δεν παρατηρήθηκε με AUC > 10% στο σύνολο του ραδιοεπισημασμένου υλικού.

Αποβολή

Μετά από από του στόματος χορήγηση ραδιοεπισημασμένου θειικού ισαβουκοναζόλιου σε υγιή άτομα, μια μέση τιμή 46,1% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και 45,5% ανακτήθηκε στα ούρα.

Η νεφρική απέκκριση της ανέπαφης ισαβουκοναζόλης ήταν λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης.

Το αδρανές προϊόν διάσπασης αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού και επακόλουθης νεφρικής απέκκρισης των μεταβολιτών.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν ότι η φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης είναι αναλογική (proportional) έως τα 600 mg ανά ημέρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε παιδιατρικούς ασθενείς (<18 ετών) δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές μεταβολές στη συνολική C_{max} και AUC της ισαβουκοναζόλης σε άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Από τους 403 ασθενείς που έλαβαν CRESEMBA σε μελέτες Φάσης 3, 79 (20%) ασθενείς είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) μικρότερο από 60 mL/min/1,73 m². Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η ισαβουκοναζόλη δεν είναι εύκολα διυλίσιμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Μετά από μια εφάπαξ δόση 100 mg ισαβουκοναζόλης που χορηγήθηκε σε 32 ασθενείς με ήπια (Child-Pugh Κατηγορία A) ηπατική ανεπάρκεια και 32 ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh Κατηγορία B) ηπατική ανεπάρκεια (ενδοφλέβια σε 16 ασθενείς και από του στόματος σε 16 ασθενείς ανά Κατηγορία Child-Pugh), η μέση τιμή ελαχίστων τετραγώνων της συστηματικής έκθεσης (AUC) αυξήθηκε κατά 64% στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορία A και κατά 84% στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορία B σε σχέση με 32 άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που είχαν αντιστοιχηθεί κατά ηλικία και βάρος. Οι μέσες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) ήταν 2% χαμηλότερες στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορίας A και 30% χαμηλότερες στην ομάδα Child-Pugh Κατηγορίας B. Η φαρμακοκινητική αξιολόγηση πληθυσμού της ισαβουκοναζόλης σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία έδειξε ότι οι πληθυσμοί με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν 40% και 48% χαμηλότερες τιμές κάθαρσης ισαβουκοναζόλης (CL), αντίστοιχα, από ότι ο υγιής πληθυσμός.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Το CRESEMBA δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Κατηγορία C). Η χρήση του σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων. Βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε αρουραίους και κουνέλια, η ισαβουκοναζόλη σε συστηματική έκθεση κάτω από το θεραπευτικό επίπεδο σχετίστηκε με δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις στη συχνότητα εμφάνισης σκελετικών ανωμαλιών (υποτυπώδεις υπεράριθμες πλευρές) στους απογόνους. Σε αρουραίους, σημειώθηκε επίσης δοσοεξαρτώμενη αύξηση της επίπτωσης σύντηξης του ζυγωματικού τόξου σε απογόνους (βλ. παράγραφο 4.6).

Η χορήγηση θεικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους σε δόση 90 mg/kg/ημέρα (2,3-φορές την ανθρώπινη δόση συντήρησης [200 mg] βάσει mg/m²/ημέρα) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και την περίοδο του απογαλακτισμού έδειξε αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών. Η ενδομήτρια έκθεση στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των επιζώντων νεογνών.

Η ενδοφλέβια χορήγηση του ¹⁴C-επισημασμένου θεικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους που θήλαζαν είχε ως αποτέλεσμα την ανάκτηση ραδιοσήμανσης στο γάλα.

Η ισαβουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων που έλαβαν από του στόματος δόσεις έως 90 mg/kg/ημέρα (2,3 φορές την κλινική δόση συντήρησης βάσει συγκρίσεων κατά mg/m²/ημέρα).

Η ισαβουκοναζόλη δεν έχει ευδιάκριτο μεταλλαξιογόνο ή γονοτοξικό δυναμικό. Η ισαβουκοναζόλη ήταν αρνητική σε μια δοκιμασία αναστροφής βακτηριδιακής μετάλλαξης, ήταν ασθενώς κλαστογόνος σε κυτταροτοξικές συγκεντρώσεις στη δοκιμασία λεμφώματος σε ποντίκια για χρωμοσωμική ανωμαλία (L5178Y tk+/-) (L5178Y tk+/- mouse lymphoma chromosome aberration assay) και δεν έδειξε βιολογικά σχετική ή στατιστικώς σημαντική αύξηση της συχνότητας των μικροπυρήνων σε *in vivo* δοκιμή μικροπυρήνων αρουραίου.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Η ισαβουκοναζόλη αδρανοποίησε το κανάλι καλίου hERG και το κανάλι ασβεστίου τύπου L με IC₅₀ 5,82 μM και 6,57 μM αντίστοιχα (34 και 38 φορές την ανθρώπινη μη δεσμευμένη με πρωτεΐνη C_{max} στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD), αντίστοιχα). Οι *in vivo* τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων 39 εβδομάδων σε πθήκους δεν έδειξαν παράταση QTcF σε δόσεις μέχρι και 40 mg/kg/ημέρα (2,1 φορές η συνιστώμενη κλινική δόση συντήρησης, με βάση συγκρίσεις ανά mg/m²/ημέρα).

Η εκτίμηση περιβαλλοντικών κινδύνων κατέδειξε ότι το Cresemba ενδέχεται να ενέχει έναν κίνδυνο για το υδάτινο περιβάλλον.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

κιτρικό μαγνήσιο (άνυδρο)
μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
τάλκης
οξείδιο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές
στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου

υπρομελλόζη
ύδωρ
ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E172) (το σώμα του καψακίου μόνο)
διοξειδίο του τιτανίου (E171)
κόμμι γελλάνης
οξικό κάλιο
αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας
λαουρυλοθειικό νάτριο

Μελάνι εκτύπωσης

κόμμεα λάκκας
προπυλενογλυκόλη
υδροξειδίο του καλίου
μέλαν οξειδίο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν ισχύει.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

14 σκληρά καψάκια (σε δύο ταινίες αλουμινίου), όπου κάθε θέση καψακίου είναι συνδεδεμένη σε θέση με αφυγραντική ουσία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να θέτει σε κίνδυνο το περιβάλλον (βλ. παράγραφο 5.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει την πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για φιαλίδιο των 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ισαβουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg ισαβουκοναζόλη (ως 372,6 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη (E421) και θειικό οξύ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

Χρησιμοποιήστε φίλτρο εν σειρά (in-line filter) στη γραμμή έγχυσης.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται σε ψυγείο

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Ετικέτα για φιαλίδιο των 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

CRESEMBA 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ισαβουκοναζόλη

Ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραιώση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Κουτί για 100 mg σκληρά καψάκια

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 100 mg σκληρά καψάκια
Ισαβουκοναζόλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg ισαβουκοναζόλης (ως 186,3 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

14 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Χρήση από του στόματος.

Η κάρτα κυψέλης περιέχει επίσης αφυγραντική ουσία. Μην καταπίνετε την αφυγραντική ουσία.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

CRESEMBA 100 mg σκληρά καψάκια

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

Κυψέλη για σκληρά καψάκια 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 100 mg σκληρά καψάκια
Ισαβουκοναζόλη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Basilea Medical Ltd.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Μην καταπίνετε την αφυγραντική ουσία

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

CRESEMBA 200 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ισαβουκοναζόλη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cresemba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cresemba
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cresemba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cresemba
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cresemba και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Cresemba

Το Cresemba είναι ένα αντι-μυκητιασικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ισαβουκοναζόλη.

Πώς λειτουργεί το Cresemba

Η ισαβουκοναζόλη δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη του μύκητα που προκαλεί τη λοίμωξη.

Ποια είναι η χρήση του Cresemba

Το Cresemba χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων:

- διθητική ασπεργίλλωση, που προκαλείται από έναν μύκητα της ομάδας «Aspergillus»,
- μουκορμύκωση, που προκαλείται από έναν μύκητα της ομάδας «Mucorales» σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με αμφοτερικίνη Β δεν είναι κατάλληλη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Cresemba

Μην χρησιμοποιείτε το Cresemba:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ισαβουκοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν αντιμετωπίζετε ένα πρόβλημα του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται «οικογενές σύνδρομο βραχέος QT»,
- **εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - κετοκοναζόλη που χρησιμοποιείται για μυκητιάσεις,
 - υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg κάθε 12 ώρες) που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV,
 - ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη που χρησιμοποιούνται για τη φυματίωση,
 - καρβαμαζεπίνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,

- βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιείται για την επιληψία και τις διαταραχές του ύπνου,
- φαινυτοΐνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- St John's wort (βαλσαμόχορτο), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη,
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,
- ναρκιλίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Cresemba:

- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε άλλες αντι-μυκητιασικές θεραπείες με «αζόλες» στο παρελθόν, όπως η κετοконаζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη ή η ποσακοναζόλη,
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες,

Προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Cresemba και ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).

Προβλήματα κατά τη χρήση του Cresemba με έγχυση σε φλέβα

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- χαμηλή αρτηριακή πίεση, αίσθημα δύσπνοιας, ναυτία, ζάλη, κεφαλαλγία, μούδιασμα (μυρμήγκιασμα) – ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σταματήσει την έγχυση.

Αλλαγές στη λειτουργία του ήπατος

Το Cresemba μπορεί μερικές φορές να επηρεάσει την ηπατική σας λειτουργία. Ο γιατρός σας μπορεί να διεξάγει εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο.

Δερματικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σοβαρές φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια ή τα γεννητικά όργανα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cresemba δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών, διότι δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με τη χρήση σε άτομα αυτής της ηλικιακής ομάδας.

Άλλα φάρμακα και το Cresemba

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Cresemba ή το Cresemba μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν άλλα φάρμακα, εάν ληφθούν ταυτόχρονα.

Ειδικότερα, μην πάρετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- κετοконаζόλη που χρησιμοποιείται για μυκητιάσεις,
- υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg κάθε 12 ώρες) που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV,
- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη που χρησιμοποιούνται για τη φυματίωση,
- καρβαμαζεπίνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιείται για την επιληψία και τις διαταραχές του ύπνου,
- φαινυτοΐνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- St John's wort (βαλσαμόχορτο), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη.
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,

- ναφκιλλίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Εκτός αν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά, μην πάρετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ρουφινamide ή άλλα φάρμακα που μειώνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ),
- απρεπιτάντη που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου από τη θεραπεία του καρκίνου,
- πρεδνιζόνη που χρησιμοποιείται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα,
- πιογλιταζόνη που χρησιμοποιείται για το διαβήτη.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης ή παρακολούθηση για να διαπιστωθεί εάν τα φάρμακα εξακολουθούν να έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους, που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμόσχευση και ονομάζονται «ανοσο-κατασταλτικά»,
- κυκλοφωσφαμίδη που χρησιμοποιείται για τον καρκίνο,
- διγοξίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού,
- κολχικίνη που χρησιμοποιείται για επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας,
- dabigatran etexilate που χρησιμοποιείται για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων στο αίμα μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος,
- κλαριθρομυκίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις,
- σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη, δελαβιρδίνη, νεβιραπίνη, συνδυασμός λοπιναβίρης/ ριτοναβίρης που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,
- αλφαιτανύλη, φαιτανύλη που χρησιμοποιούνται ενάντια στον ισχυρό πόνο,
- βινκριστίνη, βινμπλαστίνη που χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο,
- μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF) που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς,
- μιδαζολάμη που χρησιμοποιείται για τη σοβαρή αϋπνία και το άγχος,
- βουπροπιόνη που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη.
- μετφορμίνη που χρησιμοποιείται για το διαβήτη,
- δαουνορουβικίνη, δοξορουβικίνη, ιματινίμη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη, που χρησιμοποιούνται για διάφορα είδη καρκίνου.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Cresemba εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει ή να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Μην θηλάζετε εάν παίρνετε το Cresemba.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cresemba μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε σύγχυση, κούραση ή υπνηλία. Μπορεί επίσης να σας προκαλέσει λιποθυμία. Εάν συμβαίνει αυτό, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Cresemba

Το Cresemba θα σας δοθεί από γιατρό ή νοσοκόμο.

Δόση έναρξης για τις πρώτες δύο ημέρες (48 ώρες)

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα φιαλίδιο τρεις φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες).

Συνήθης δόση μετά από τις δύο πρώτες ημέρες

Ξεκινά 12 έως 24 ώρες μετά την τελευταία δόση έναρξης. Η συνιστώμενη δόση είναι ένα φιαλίδιο μία φορά την ημέρα.

Θα σας δίνεται αυτή η δοσολογία έως ότου ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά. Η διάρκεια της θεραπείας με το Cresemba μπορεί να είναι μεγαλύτερη από 6 μήνες, εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει αναγκαίο.

Το φιαλίδιο θα σας χορηγηθεί με έγχυση σε φλέβα από το γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cresemba από την κανονική

Αν νομίζετε ότι σας δόθηκε μεγαλύτερη δόση Cresemba, μιλήστε με το γιατρό ή το νοσοκόμο σας αμέσως. Μπορεί να εκδηλώσετε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως:

- κεφαλαλγία, ζάλη, ανησυχία ή υπνηλία,
- μυρμήγκιασμα, μειωμένη αίσθηση της αφής ή αίσθηση στο στόμα,
- προβλήματα στην επίγνωση των πραγμάτων, εξάψεις, άγχος, πόνος στις αρθρώσεις,
- αλλαγές στη γεύση, ξηροστομία, διάρροια, εμετός,
- αίσθηση του παλμού της καρδιάς σας, ταχυπαλμία, μεγαλύτερη ευαισθησία στο φως.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Cresemba

Καθώς το φάρμακο αυτό θα σας δίνεται υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, είναι απίθανο να χαθεί μια δόση. Ωστόσο, ενημερώστε το γιατρό ή το νοσοκόμο σας εάν νομίζετε ότι έχει ξεχαστεί μια δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Cresemba

Η θεραπεία με το Cresemba θα συνεχιστεί για όσο διάστημα επιλέξει ο γιατρός σας. Αυτό γίνεται ώστε να διασφαλιστεί η αποδρομή της μυκητιασικής λοίμωξης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Cresemba και ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρές φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια ή τα γεννητικά όργανα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας,
- μειωμένη όρεξη,
- ψευδαισθήσεις (παραλήρημα),
- πονοκέφαλος,
- υπνηλία,
- φλεγμονή στις φλέβες που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σχηματισμό θρόμβων στο αίμα,

- δύσπνοια ή ξαφνική και σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή,
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι,
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας,
- εξάνθημα, κνησμός,
- νεφρική ανεπάρκεια,
- πόνος στο στήθος, αίσθημα κόπωσης ή υπνηλία,
- προβλήματα στο σημείο της ένεσης.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια - μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης και πυρετού,
- μειωμένα κύτταρα του αίματος που ονομάζονται «αιμοπετάλια» - μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για αιμορραγία ή μώλωπες,
- μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια - μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία ή δυσκολία στην αναπνοή ή να γίνει το δέρμα σας ωχρο(χλωμό),
- σοβαρή μείωση των κυττάρων του αίματος - μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία, να εμφανίσετε μώλωπες ή να είστε περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις,
- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή (υπερευαισθησία),
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα,
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα,
- χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης που ονομάζεται «λευκωματίνη» στο αίμα,
- μη λήψη απαραίτητων στοιχείων από τη διατροφή σας (υποσιτισμός),
- κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο,
- επιληπτική κρίση, λιποθυμία ή αίσθημα λιποθυμίας, ζάλη,
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος, φαγούρας ή βελόνων στο δέρμα (παραισθησία),
- διαταραγμένη ψυχική κατάσταση (εγκεφαλοπάθεια),
- αλλαγές στη γεύση (δυσγευσία),
- αίσθημα στριφογυρίσματος ή ζάλη (ίλιγγος),
- προβλήματα καρδιακού παλμού - μπορεί να είναι πολύ γρήγορος ή άνισος ή έκτακτοι καρδιακοί παλμοί - αυτό μπορεί να εμφανίζεται στην καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ),
- προβλήματα στην κυκλοφορία του αίματος,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- συριγγός, πολύ γρήγορη αναπνοή, βήχας με αίμα ή αίμα στα πτύελα, ρινορραγία,
- δυσπεψία,
- δυσκοιλιότητα,
- αίσθημα τυμπανισμού (διάταση κοιλίας),
- διόγκωση του ήπατος,
- φλεγμονή του ήπατος,
- προβλήματα με το δέρμα, κόκκινες ή μοβ κηλίδες στο δέρμα (πετέχειες), φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα), απώλεια μαλλιών,
- πόνος στην πλάτη,
- πρήξιμο των άκρων,
- αίσθημα αδυναμίας, έντονη κούραση, ή υπνηλία ή γενικά κακουχία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως φυλάσσεται το Cresemba

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cresemba

- Η δραστική ουσία είναι η ισαβουκοναζόλη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 372,6 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου, που αντιστοιχεί σε 200 mg ισαβουκοναζόλης.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι η μαννιτόλη (E421) και το θειικό οξύ.

Εμφάνιση του Cresemba και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Cresemba 200 mg κυκλοφορεί σε γυάλινο φιαλίδιο μιας χρήσης ως κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf: 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, 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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι προς άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Το Cresemba 200 mg κόκκινα για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από την έγχυση.

Ανασύσταση

Ένα φιαλίδιο σκόνης για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να

ανασυσταθεί με την προσθήκη 5 mL ύδατος για ενέσιμα στο φιαλίδιο. Το φιαλίδιο πρέπει να ανακινηθεί για να διαλυθεί πλήρως η σκόνη. Το ανασυσταθέν διάλυμα θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν πυκνό διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και χωρίς ορατά σωματίδια. Θα πρέπει να αραιωθεί περαιτέρω πριν από τη χορήγηση.

Αραίωση και χορήγηση

Μετά την ανασύσταση, όλο το περιεχόμενο του ανασυσταθέντος πυκνού διαλύματος θα πρέπει να αφαιρεθεί από το φιαλίδιο και να προστεθεί σε ένα σάκο έγχυσης που περιέχει τουλάχιστον 250 mL είτε 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου είτε 50 mg/mL (5%) διαλύματος δεξτρόζης. Το διάλυμα έγχυσης περιέχει περίπου 1,5 mg/mL θειικού ισαβουκοναζόنيου (που αντιστοιχεί σε περίπου 0,8 mg ισαβουκοναζόλης ανά mL). Μετά την περαιτέρω αραίωση του ανασυσταμένου πυκνού διαλύματος, το αραιωμένο διάλυμα μπορεί να εμφανίσει μικρά λευκά έως ημιδιαφανή σωματίδια ισαβουκοναζόλης, που δεν δημιουργούν ίζημα (αλλά θα αφαιρεθούν μέσω φίλτρου εν σειρά). Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αναμιγνύεται ήπια ή ο σάκος πρέπει να περιστρέφεται για την ελαχιστοποίηση σχηματισμού σωματιδίων. Θα πρέπει να αποφεύγονται άσκοποι κραδασμοί ή έντονη ανατάραξη του διαλύματος. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω ενός σετ έγχυσης με φίλτρο εν σειρά (μέγεθος πόρων 0,2 μm έως 1,2 μm) από πολυαιθεροσουλφόνη (PES).

Η ισαβουκοναζόλη δεν πρέπει να εγχέεται στην ίδια γραμμή ή κάνουλα ταυτόχρονα με άλλα ενδοφλέβια προϊόντα.

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση μετά την ανασύσταση και την αραίωση έχει καταδειχθεί για 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, ή 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση και η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Εάν είναι δυνατόν, η ενδοφλέβια χορήγηση της ισαβουκοναζόλης θα πρέπει να ολοκληρωθεί μέσα σε 6 ώρες μετά την ανασύσταση και αραίωση σε θερμοκρασία δωματίου. Αν αυτό δεν είναι δυνατόν, το διάλυμα για έγχυση πρέπει να ψύχεται αμέσως μετά την αραίωση και η έγχυση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 24 ωρών.

Σε υπάρχουσα ενδοφλέβια γραμμή θα πρέπει να γίνεται έκπλυση της γραμμής με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ή με ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 50 mg/mL (5%).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Απορρίψτε μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Cresemba 100 mg σκληρά καψάκια

Ισαβουκοναζόλη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Cresemba και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cresemba
3. Πώς να πάρετε το Cresemba
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Cresemba
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Cresemba και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Cresemba

Το Cresemba είναι ένα αντι-μυκητιασικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ισαβουκοναζόλη.

Πώς λειτουργεί το Cresemba

Η ισαβουκοναζόλη δρα σκοτώνοντας ή σταματώντας την ανάπτυξη του μύκητα που προκαλεί τη λοίμωξη.

Ποια είναι η χρήση του Cresemba

Το Cresemba χρησιμοποιείται σε ενήλικες για τη θεραπεία των παρακάτω μυκητιασικών λοιμώξεων:

- διηθητική ασπεργίλλωση, που προκαλείται από έναν μύκητα της ομάδας «Aspergillus»,
- μουκορμύκωση, που προκαλείται από έναν μύκητα της ομάδας «Mucorales» σε ασθενείς για τους οποίους η θεραπεία με αμφοτερικίνη Β δεν είναι κατάλληλη.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Cresemba

Μην πάρετε το Cresemba:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ισαβουκοναζόλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- εάν αντιμετωπίζετε ένα πρόβλημα του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται «οικογενές σύνδρομο βραχέος QT»,
- **εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:**
 - κετοκοναζόλη που χρησιμοποιείται για μυκητιάσεις,
 - υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg κάθε 12 ώρες) που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV,
 - ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη που χρησιμοποιούνται για τη φυματίωση,

- καρβαμαζεπίνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιείται για την επιληψία και τις διαταραχές του ύπνου,
- φαινυτοΐνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- St John's wort (βαλσαμόχορτο), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη,
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,
- ναφκιλλίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Cresemba:

- αν είχατε αλλεργική αντίδραση σε άλλες αντι-μυκητιασικές θεραπείες με «αζόλες» στο παρελθόν, όπως η κετοконаζόλη, η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη ή η ποσακοναζόλη,
- εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική νόσο. Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας παρακολουθεί για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες,

Προσοχή στις ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να παίρνετε το Cresemba και ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).

Αλλαγές στη λειτουργία του ήπατος

Το Cresemba μπορεί μερικές φορές να επηρεάσει την ηπατική σας λειτουργία. Ο γιατρός σας μπορεί να διεξάγει εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο.

Δερματικά προβλήματα

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν έχετε σοβαρές φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια ή τα γεννητικά όργανα.

Παιδιά και έφηβοι

Το Cresemba δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών, διότι δεν υπάρχει καμία πληροφορία σχετικά με τη χρήση σε άτομα αυτής της ηλικιακής ομάδας.

Άλλα φάρμακα και το Cresemba

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που λειτουργεί το Cresemba ή το Cresemba μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που λειτουργούν άλλα φάρμακα, εάν ληφθούν ταυτόχρονα.

Ειδικότερα, μην πάρετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- κετοконаζόλη που χρησιμοποιείται για μυκητιάσεις,
- υψηλές δόσεις ριτοναβίρης (400 mg κάθε 12 ώρες) που χρησιμοποιείται για τον ιό HIV,
- ριφαμπικίνη, ριφαμπουτίνη που χρησιμοποιούνται για τη φυματίωση,
- καρβαμαζεπίνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- βαρβιτουρικά όπως η φαινοβαρβιτάλη που χρησιμοποιείται για την επιληψία και τις διαταραχές του ύπνου,
- φαινυτοΐνη που χρησιμοποιείται για την επιληψία,
- St John's wort (βαλσαμόχορτο), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη,
- εφαιβιρένζη, ετραβιρίνη που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,
- ναφκιλλίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις.

Εκτός αν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά, μην πάρετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα φάρμακα:

- ρουφιναμίδη ή άλλα φάρμακα που μειώνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ),
- απρεπιτάντη που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου από τη θεραπεία του καρκίνου,
- πρεδνιζόνη που χρησιμοποιείται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα,
- πιογλιταζόνη που χρησιμοποιείται για το διαβήτη.

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα, καθώς μπορεί να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης ή παρακολούθηση για να διαπιστωθεί εάν τα φάρμακα εξακολουθούν να έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα:

- κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους και σιρόλιμους, που χρησιμοποιούνται μετά από μεταμόσχευση και ονομάζονται «ανοσο-κατασταλτικά»,
- κυκλοφωσφαμίδη που χρησιμοποιείται για τον καρκίνο,
- διγοξίνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας ή του ανώμαλου καρδιακού ρυθμού,
- κολχικίνη που χρησιμοποιείται για επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας,
- dabigatran etexilate που χρησιμοποιείται για την αποφυγή σχηματισμού θρόμβων στο αίμα μετά από χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος,
- κλαριθρομυκίνη που χρησιμοποιείται σε βακτηριακές λοιμώξεις,
- σακουιναβίρη, αμπρεναβίρη, νελφίναβίρη, ινδιναβίρη, δελαβιρδίνη, νεβιραπίνη, συνδυασμός λοπιναβίρης/ ριτοναβίρης που χρησιμοποιούνται για τον ιό HIV,
- αλφαιτανύλη, φαιτανύλη που χρησιμοποιούνται ενάντια στον ισχυρό πόνο,
- βινκριστίνη, βινμπλαστίνη που χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο,
- μυκοφαινολάτη μοφετίλ (MMF) που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς,
- μιδαζολάμη που χρησιμοποιείται για τη σοβαρή αϋπνία και το άγχος,
- βουπροπιόνη που χρησιμοποιείται για την κατάθλιψη,
- μετφορμίνη που χρησιμοποιείται για το διαβήτη,
- δαουνορουβικίνη, δοξορουβικίνη, ιματινίμη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη, που χρησιμοποιούνται για διάφορα είδη καρκίνου.

Εγκυμοσύνη και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Μην πάρετε το Cresemba εάν είστε έγκυος, εκτός εάν ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό αν το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει ή να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.

Μην θηλάζετε εάν παίρνετε το Cresemba.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Cresemba μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε σύγχυση, κούραση ή υπνηλία. Μπορεί επίσης να σας προκαλέσει λιποθυμία. Εάν συμβαίνει αυτό, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς να πάρετε το Cresemba

Να παίρνετε πάντοτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Δόση έναρξης για τις πρώτες δύο ημέρες (48 ώρες)

Η συνιστώμενη δόση είναι δυο καψάκια τρεις φορές την ημέρα (κάθε 8 ώρες).

Συνήθης δόση μετά από τις δύο πρώτες ημέρες

Ξεκινά 12 έως 24 ώρες μετά την τελευταία δόση έναρξης. Η συνιστώμενη δόση είναι δύο καψάκια μία φορά την ημέρα.

Θα παραμείνετε σε αυτή τη δοσολογία έως ότου ο γιατρός σας σας συμβουλεύσει διαφορετικά. Η διάρκεια της θεραπείας με το Cresemba μπορεί να είναι μεγαλύτερη από 6 μήνες, εάν ο γιατρός σας το θεωρήσει αναγκαίο.

Τα καψάκια μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή. Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα. Μη μασάτε, σπάτε, διαλύετε ή ανοίγετε τα καψάκια.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Cresemba από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Cresemba από την κανονική, επικοινωνήστε με ένα γιατρό ή πηγαίστε αμέσως σε νοσοκομείο. Πάρτε τη συσκευασία του φαρμάκου μαζί σας έτσι ώστε ο γιατρός να γνωρίζει τι έχετε πάρει.

Μπορεί να εκδηλώσετε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως:

- κεφαλαλγία, ζάλη, ανησυχία ή υπνηλία,
- μυρμήγκιασμα, μειωμένη αίσθηση της αφής ή αίσθηση στο στόμα,
- προβλήματα στην επίγνωση των πραγμάτων, εξάψεις, άγχος, πόνος στις αρθρώσεις,
- αλλαγές στη γεύση, ξηροστομία, διάρροια, εμετός,
- αίσθηση του παλμού της καρδιάς σας, ταχυπαλμία, μεγαλύτερη ευαισθησία στο φως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Cresemba

Πάρτε τα καψάκια αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Cresemba

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Cresemba εκτός και αν ο γιατρός σας έχει πει να το πράξετε. Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας. Αυτό γίνεται ώστε να διασφαλιστεί η αποδρομή της μυκητιασικής λοίμωξης.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σταματήστε να παίρνετε το Cresemba και ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού μαζί με δυσκολία στην αναπνοή - αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις αλλεργικής αντίδρασης (υπερευαισθησία).

Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- σοβαρές φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τα μάτια ή τα γεννητικά όργανα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα σας,
- μειωμένη όρεξη,
- ψευδαισθήσεις (παραλήρημα),
- πονοκέφαλος,
- υπνηλία,
- φλεγμονή στις φλέβες που θα μπορούσε να οδηγήσει σε σχηματισμό θρόμβων στο αίμα,
- δύσπνοια ή ξαφνική και σοβαρή δυσκολία στην αναπνοή,
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια, πόνος στο στομάχι,
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος της ηπατικής λειτουργίας,
- εξάνθημα, κνησμός,
- νεφρική ανεπάρκεια,
- πόνος στο στήθος, αίσθημα κόπωσης ή υπνηλία.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- μειωμένα λευκά αιμοσφαίρια - μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης και πυρετού,
- μειωμένα κύτταρα του αίματος που ονομάζονται «αιμοπετάλια» - μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για αιμορραγία ή μώλωπες,
- μειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια - μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία ή δυσκολία στην αναπνοή ή να γίνει το δέρμα σας ωχρο(χλωμό),
- σοβαρή μείωση των κυττάρων του αίματος - μπορεί να αισθανθείτε αδυναμία, να εμφανίσετε μώλωπες ή να είστε περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις,
- εξάνθημα, πρήξιμο των χειλιών, του στόματος, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην αναπνοή (υπερευαισθησία),
- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα,
- χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα,
- χαμηλά επίπεδα της πρωτεΐνης που ονομάζεται «λευκωματίνη» στο αίμα,
- μη λήψη απαραίτητων στοιχείων από τη διατροφή σας (υποσιτισμός),
- κατάθλιψη, δυσκολία στον ύπνο,
- επιληπτική κρίση, λιποθυμία ή αίσθημα λιποθυμίας, ζάλη,
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος, φαγούρας ή βελόνων στο δέρμα (παραίσθησία),
- διαταραγμένη ψυχική κατάσταση (εγκεφαλοπάθεια),
- αλλαγές στη γεύση (δυσγευσία),
- αίσθημα στριφογυρίσματος ή ζάλη (ίλιγγος),
- προβλήματα καρδιακού παλμού - μπορεί να είναι πολύ γρήγορος ή άνισος ή έκτακτοι καρδιακοί παλμοί - αυτό μπορεί να εμφανίζεται στην καταγραφή του καρδιακού ρυθμού (ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ΗΚΓ),
- προβλήματα στην κυκλοφορία του αίματος,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση,
- συριγγμός, πολύ γρήγορη αναπνοή, βήχας με αίμα ή αίμα στα πτύελα, ρινορραγία,
- δυσπεψία,
- δυσκοιλιότητα,
- αίσθημα τυμπανισμού (διάταση κοιλίας),
- διόγκωση του ήπατος,
- φλεγμονή του ήπατος,
- προβλήματα με το δέρμα, κόκκινες ή μοβ κηλίδες στο δέρμα (πετέχειες), φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα), απώλεια μαλλιών,
- πόνος στην πλάτη,
- αίσθημα αδυναμίας, έντονη κούραση, ή υπνηλία ή γενικά κακουχία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πως φυλάσσεται το Cresemba

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Cresemba

- Η δραστική ουσία είναι η ισαβουκοναζόλη. Κάθε καψάκιο περιέχει 186,3 mg θειικού ισαβουκοναζόνιου, που αντιστοιχεί σε 100 mg ισαβουκοναζόλης.
- Τα υπόλοιπα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο καψακίου: κιτρικό μαγνήσιο (άνυδρο), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, τάλκης, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, στεατικό οξύ.
 - Κέλυφος καψακίου: υπρομελλόζη, ύδωρ, ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172) (το σώμα του καψακίου μόνο), διοξείδιο του τιτανίου (E171), κόμμι γελλάνης, οξικό κάλιο, αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό δινάτριο άλας, λαουρυλοθειικό νάτριο.
 - Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκας, προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του καλίου, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E172).

Εμφάνιση του Cresemba και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Cresemba 100 mg είναι καψάκια με κοκκινωπό-καφέ σώμα με την ένδειξη «100» με μαύρο μελάνι και λευκό κάλυμμα με την ένδειξη «C» με μαύρο μελάνι.

Το Cresemba διατίθεται σε κουτιά που περιέχουν 14 κάψουλες. Κάθε κουτί περιέχει συσκευασία 2 κυψέλων αλουμινίου, με 7 καψάκια η καθεμία.

Κάθε θέση καψακίου είναι συνδεδεμένη σε μια θήκη που περιέχει «αφυγραντική ουσία» για την προστασία του καψακίου από την υγρασία.

Μην τρυπάτε την κυψέλη που περιέχει την αφυγραντική ουσία.

Μην καταπίνετε και μη χρησιμοποιήσετε την αφυγραντική ουσία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Παρασκευαστής:

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate,
Craigavon, County Armagh
BT63 5UA
Ηνωμένο Βασίλειο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Τελ.: +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, 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

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

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

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι προς άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.