

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

Proszek o barwie białej do żółtej

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy CRESEMBA jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu

- inwazyjnej aspergilozy,
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane (patrz punkty 4.4. i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Do momentu potwierdzenia choroby na podstawie określonych badań diagnostycznych można wdrożyć wczesną terapię celowaną (prewencyjną lub opartą na wstępnej diagnostyce). Natomiast po uzyskaniu wyników tych badań należy odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

#### *Dawka nasycająca*

Zalecana dawka nasycająca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) podawana co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin (łącznie 6 podań).

#### *Dawka podtrzymująca*

Zalecana dawka podtrzymująca to jedna fiolka po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) raz na dobę, zaczynając podawanie po 12 do 24 godzinach od podania ostatniej dawki nasycającej.

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

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

#### *Zmiana na izawukonazol podawany doustnie*

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

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to również pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

#### *Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego*

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

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego CRESEMBA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

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

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

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

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Nadwrażliwość

Nadwrażliwość na izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, takimi jak: reakcja anafilaktyczna, niedociśnienie, niewydolność oddechowa, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypka (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji anafilaktycznej należy bezzwłocznie zaprzestać stosowania izawukonazolu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność, przepisując izawukonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwwgrzybicze z grupy azoli.

##### Reakcje na infuzję

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

##### Ciężkie niepożądane reakcje skórne

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

##### Układ sercowo-naczyniowy

###### *Skrócenie odstępu QT*

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

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

Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu izawukonazolu pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takie jak rufinamid.

##### Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych lub zapalenie wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania izawukonazolu. Należy rozważyć kontrolowanie aktywności enzymów wątrobowych gdy jest to klinicznie wskazane. Zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia wątroby w związku ze stosowaniem leków przeciwwgrzybiczych z grupy azoli, w tym izawukonazolu.

##### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

## Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

### *Inhibitory cytochromu CYP3A4/5*

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

### *Induktory cytochromu CYP3A4/5*

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

### *Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne*

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

### *Substraty cytochromu CYP2B6*

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

### *Substraty glikoproteiny P*

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

## Ograniczenia danych klinicznych

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

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu

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

#### Produkty lecznicze będące inhibitorami cytochromu CYP3A4/5

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

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

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

#### Produkty lecznicze będące induktorami cytochromu CYP3A4/5

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

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

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

### Możliwy wpływ izawukonazolu na ekspozycję na inne leki

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP3A4/5

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

### Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP2B6

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

### Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp); jednoczesne podanie z izawukonazolem, może skutkować zwiększeniem stężenia substratów glikoproteiny P w osoczu.

### Produkty lecznicze transportowane przez BCRP

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

### Produkty lecznicze wydalone przez nerki z udziałem białka transportowego

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

### Substraty glukoronylotransferaz urydynodifosforanów (UGT)

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

### Tabela interakcji

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

**Tabela 1 Interakcje**

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

<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Ryfabutyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i ryfabutyny jest przeciwwskazane.
Nafcylina (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i nafcyliny jest przeciwwskazane.
Klarytromycyna (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.
<b><i>Leki przeciwgrzybicze</i></b>		
Ketokonazol (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422% C <sub>max</sub> : ↑ 9%  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i ketokonazolu jest przeciwwskazane.
<b><i>Leki ziołowe</i></b>		
Dziurawiec (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4).	Jednoczesne podanie izawukonazolu i dziurawca jest przeciwwskazane.
<b><i>Leki immunosupresyjne</i></b>		
Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Cyklosporyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 6%  Sirolimus: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84% C <sub>max</sub> : ↑ 65%  Takrolimus: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125% C <sub>max</sub> : ↑ 42%  (hamowanie CYP3A4)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus: monitorowanie stężenia w osoczu i odpowiednie dostosowanie dawki, jeśli konieczne.



<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Mykofenolan mofetylu (MMF) (substrat UGT)	Kwas mykofenolowy (MPA, aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  (hamowanie cytochromu UGT)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. MMF: zaleca się monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie MPA.
Prednizon (substrat cytochromu CYP3A4)	Prednizolon (aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 4%  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<b>Opioidy</b>		
Krótko działające opiaty (alfentanył, fentanył) (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie krótko działających opiatów może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Krótko działające opioidy (alfentanył, fentanył): ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (nieaktywny izomer opiatu) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↑ 1% 40% zmniejszenie okresu półtrwania w fazie eliminacji  R-metadon (aktywny izomer opiatu). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↑ 4%  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metadon: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) (substraty glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie alkaloidów Vinca może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Alkaloidy Vinca: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.

<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Cyklofosfamid (substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie cyklofosfamid może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Cyklofosfamid: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hydroksymetabolit: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Mechanizm działania nieznan)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metotreksat: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Inne leki przeciwnowotworowe (daunorubicyna, dokсорubicyna, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substraty BCRP)	Brak badań. Stężenia daunorubicyny, dokсорubicyny, imatinibu, irinotekanu, lapatinibu, mitoksantronu, topotekanu mogą ulec zwiększeniu.  (hamowanie BCRP)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Daunorubicyna, dokсорubicyna, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
<b><i>Leki o działaniu przeciwwymiotnym</i></b>		
Aprepitant (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uzna się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<b><i>Leki przeciwcukrzycowe</i></b>		
Metformina (substrat OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformina: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%  (hamowanie OCT2)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metformina: może być wymagane zmniejszenie dawki.
Repaglinid (substrat CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Repaglinid: dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>		
Eteksylen dabigatranu (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie eteksylenu dabigatranu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P).	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Eteksylen dabigatranu ma wąski indeks terapeutyczny i należy monitorować jego stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Warfaryna (substrat CYP2C9)	S-warfaryna AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12% R-warfaryna AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 7%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Warfaryna: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Leki antyretrowirusowe</b>		
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg (silne inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	Lopinawir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 23% C <sub>min</sub> , ss: ↓ 16%a) Rytonawir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 33%  (Mechanizm działania nieznany)  Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96% C <sub>max</sub> : ↑ 74%  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.  Lopinawir/rytonawir: dostosowanie dawki dla lopinawiru 400 mg / rytonawiru 100 mg co 12 godzin nie jest konieczne, jednak konieczne jest ścisłe monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej.
Rytonawir (w dawkach >200 mg co 12 godzin) (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Rytonawir w dużej dawce może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia izawukonazolu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i rytonawiru w dużej dawce (> 200 mg co 12 godzin) jest przeciwwskazane.
Efawirenz (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5 i substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie efawirenu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP2B6)  Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i efawirenu jest przeciwwskazane.

<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Etrawiryna (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i etrawiryny jest przeciwwskazane.
Indynawir (silny inhibitor i substrat cytochromu CYP3A4/5)	Indynawir:b) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36% C <sub>max</sub> : ↓ 52%  (Mechanizm działania nieznany)  Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Indynawir: ścisłe monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Sakwinawir (silny inhibitor cytochromu CYP3A4)	Brak badań. Stężenie sakwinawiru może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Sakwinawir: ścisłe monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne
Inne inhibitory proteazy (np. fosamprenawir) (silne lub umiarkowane inhibitory i substraty CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie inhibitora proteazy może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Inhibitory proteazy: ścisłe monitorowanie, czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeśli to konieczne.
Inne leki NNRTI (np. newirapina) (induktory i substraty cytochromu CYP3A4/5 i 2B6)	Brak badań. Stężenia leków NNRTI mogą ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP2B6 przez izawukonazol) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. NNRTI: ścisłe monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie produktu i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne.

<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
<b><i>Leki zobojętniające</i></b>		
Esomeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Esomeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Omeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Omeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b><i>Leki zmniejszające stężenie lipidów</i></b>		
Atorwastatyna i inne statyny (substraty cytochromu CYP3A4, np. symwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna) (substraty cytochromu CYP3A4/5 i/lub BCRP))	Atorwastatyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Nie prowadzono badań nad innymi statynami. Stężenie statyn może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5 lub BCRP)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Na podstawie wyników badań nad atorwastatyną, dostosowanie dawki statyn nie jest konieczne. Zalecane jest monitorowanie działań niepożądanych typowych dla statyn.
Pioglitazon (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<b><i>Leki przeciwaritmiczne</i></b>		
Digoksyna (substrat glikoproteiny P)	Digoksyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Digoksyna: należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy, będące punktem odniesienia przy dostosowaniu dawki digoksyny.
<b><i>Doustne środki antykoncepcyjne</i></b>		
Etynyloestradiol i noretyndron (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Etynyloestradiol AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretyndron AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Etynyloestradiol i noretyndron: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b><i>Leki przeciwkaszłowe</i></b>		
Dekstrometorfan (substrat cytochromu CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dekstrorfan (aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Dekstrometorfan: dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b><i>Benzodiazepiny</i></b>		
Midazolam (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Midazolam w podaniu doustnym: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Midazolam: zalecane jest ścisłe monitorowanie oznak i objawów klinicznych oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
<b><i>Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej</i></b>		
Kolchicyna (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie kolchicyny może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jej stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
<b><i>Produkty pochodzenia naturalnego</i></b>		
Kofeina (substrat cytochromu CYP1A2)	Kofeina: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Kofeina: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b><i>Leki wspomagające zaprzestanie palenia tytoniu</i></b>		
Bupropion (substrat cytochromu CYP2B6)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31%  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Bupropion: zwiększenie dawki, jeżeli jest to konieczne.

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

a) % zmniejszenie średnich najmniejszych wartości

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

AUC<sub>inf</sub> = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ekstrapolowane do nieskończoności; AUC<sub>tau</sub> = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w odstępie 24-godzinny w stanie stacjonarnym; C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie w osoczu; C<sub>min,ss</sub> = najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

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

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

## Kobiety w okresie rozrodczym

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

## Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania produktu CRESEMBA.

## Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

<sup>^</sup> Oznacza zgrupowanie właściwych preferowanych terminów (nazw) pod jednym pojęciem medycznym.

\* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

# Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.



## Opis wybranych działań niepożądanych

Majaczenie obejmuje reakcje występujące w stanie splątania.

Zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby obejmują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemię, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

## Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Leczenie w przypadku przedawkowania

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

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

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

### Mikrobiologia

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

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

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

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

### Mechanizm(y) oporności

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

### Wartości graniczne wyznaczone przez EUCAST

Gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i>	Wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) (mg/l)	
	≤ S (wrażliwy)	> R (oporny)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Leczenie inwazyjnej aspergilozy*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność izawukonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą aktywną u 516

pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*, ITT), 258 pacjentom podano izawukonazol, a 258 pacjentom podano worykonazol. Izawukonazol podawano dożylnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin, a następnie raz na dobę dożylnie lub doustnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu). Maksymalny czas trwania leczenia określony w protokole wynosił 84 dni. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 45 dni.

Ogólna odpowiedź w populacji ITT z zakażeniem grzybiczym (pacjenci z potwierdzoną i prawdopodobną inwazyjną aspergilozą na podstawie badania cytologicznego, histologicznego, posiewu lub testu galaktomannan) została oceniona na zakończenie leczenia przy zaślepienych danych przez niezależny komitet oceniający dane. Populacja ITT z zakażeniem grzybiczym obejmowała 123 pacjentów przyjmujących izawukonazol i 108 pacjentów przyjmujących worykonazol. Ogólna odpowiedź w tej populacji wynosiła  $n = 43$  (35%) dla izawukonazolu i  $n = 42$  (38,9%) dla worykonazolu. Dostosowana różnica w leczeniu (worykonazol-izawukonazol) wynosiła 4,0% (95% przedział ufności: 7,9; 15,9).

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

#### *Leczenie mukormykozy*

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu CRESEMBA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

## Wchłanianie

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

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

Parametr Statystyczny	Izawukonazol 200 mg (n = 37)	Izawukonazol 600 mg (n = 32)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>		
Średni	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Mediana	3,0	4,0
Zakres	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>		
Średni	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

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

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

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

### *Wpływ na wchłanianie pokarmów*

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

## Dystrybucja

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

## Metabolizm

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

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

## Eliminacja

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

Wydalanie przez nerki niezmienionego izawukonazolu wynosiło mniej niż 1% podanej dawki.

Nieaktywne produkty rozkładu są głównie wydalone na drodze metabolizmu, a następnie metabolity są wydalone przez nerki.

## Liniowość lub nieliniowość

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

## Właściwości farmakokinetyczne w populacjach szczególnych

### *Dzieci i młodzież*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w całkowitym  $C_{max}$  i AUC izawukonazolu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Z 403 pacjentów, którzy otrzymali izawukonazol w badaniach fazy 3, u 79 (20%) pacjentów szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GRF) wynosił poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Izawukonazol nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na szczurach i królikach, narażenie ogólnoustrojowe na izawukonazol w dawkach poniżej poziomu terapeutycznego kojarzono z zależnym od dawki zwiększeniem częstości

występowania anomalii układu szkieletowego (szczątkowe nadliczbowe żebra) u potomstwa. U szczurów odnotowano również zależne od dawki zwiększenie częstości występowania zrośnięcia łuku jarzmowego u potomstwa (patrz punkt 4.6).

Podanie siarczanu izawukonazonium szczurom w dawce 90 mg/kg mc./dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu) podczas ciąży i aż do czasu odstawienia od piersi, wykazały zwiększoną śmiertelność okołoporodową potomstwa. Narażenie w okresie prenatalnym na substancję czynną - izawukonazol nie miało wpływu na płodność potomstwa, które przeżyło.

Po dożylnym podaniu szczurom w okresie laktacji siarczanu izawukonazonium znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  stwierdzono radioaktywność w mleku.

Izawukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustne dawki do 90 mg/kg mc./dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu).

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

Podczas dwuletnich badań dotyczących rakotwórczości prowadzonych na gryzoniach wykazano rakotwórcze działanie izawukonazolu. Nowotwory wątroby i tarczycy powstają prawdopodobnie na skutek mechanizmu specyficznego dla gryzoni, który nie odnosi się do ludzi. U samców szczura zaobserwowano przypadki włókniaków i włókniakomięsaków skóry. Mechanizm leżący u podstaw tego działania jest nieznany. U samic szczura zaobserwowano przypadki gruczolaków endometrium oraz nowotworów złośliwych macicy, które prawdopodobnie rozwinęły się na skutek zaburzeń hormonalnych. Nie określono marginesu bezpieczeństwa tych działań. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia nowotworów skóry i macicy u ludzi.

Izawukonazol blokował kanał potasowy hERG oraz kanał wapniowy typu L przy IC $_{50}$  z odpowiednio 5,82  $\mu\text{M}$  i 6,57  $\mu\text{M}$  [odpowiednio 34- krotność i 38-krotność niezwiązanego z białkiem C $_{\text{max}}$  u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce do stosowania u ludzi (ang. *Maximum recommended human dose*, MRHD)]. Trwające 39 tygodni badania toksyczności *in vivo* z podaniem wielokrotnym na małpach, nie wykazały przedłużenia odstępu QTcF w dawkach do 40 mg/kg mc./dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu).

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E421)

Kwas siarkowy (do dostosowania pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

### 6.3 Okres ważności

4 lata

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, chyba że rozpuszczenie i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).

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

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

#### Rekonstytucja

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

#### Rozcieńczenie i podanie

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1036/001

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2020

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

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



## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy CRESEMBA jest wskazany u osób dorosłych w leczeniu

- inwazyjnej aspergilozy
- mukormykozy u pacjentów, u których leczenie amfoterycyną B nie jest wskazane (patrz punkty 4.4. i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego zastosowania leków przeciwgrzybiczych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Do momentu potwierdzenia choroby na podstawie określonych badań diagnostycznych można wdrożyć wczesną terapię celowaną (prewencyjną lub opartą na wstępnej diagnostyce). Natomiast po uzyskaniu wyników tych badań należy odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

#### *Dawka nasycająca*

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

#### *Dawka podtrzymująca*

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

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

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

#### *Zmiana na infuzję dożylną*

Produkt CRESEMBA jest również dostępny w postaci proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawierającego 200 mg izawukonazolu.

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

#### *Osoby w podeszłym wieku*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to również pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### Sposób podawania

Kapsułki CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

Kapsułki CRESEMBA należy połykać w całości. Kapsulek nie należy żuć, zginać, rozpuszczać ani otwierać.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Jednoczesne podawanie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

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

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadwrażliwość

Nadwrażliwość na izawukonazol może skutkować działaniami niepożądanymi, obejmującymi: reakcję anafilaktyczną, niedociśnienie, niewydolność oddechową, duszność, wykwit polekowy, świąd i wysypkę (patrz punkt 4.8). W przypadku reakcji anafilaktycznej należy bezzwłocznie zaprzestać stosowania izawukonazolu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Należy zachować ostrożność, przepisując izawukonazol pacjentom z nadwrażliwością na inne leki przeciwgrzybicze z grupy azoli.

#### Ciężkie niepożądane reakcje skórne

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

#### Układ sercowo-naczyniowy

##### *Skrócenie odstępu QT*

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

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

Konieczna jest ostrożność przy przepisywaniu izawukonazolu pacjentom przyjmującym inne produkty lecznicze, które skracają odstęp QT, takie jak rufinamid.

#### Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych lub zapalenie wątroby

W badaniach klinicznych zgłaszano zwiększoną aktywność aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zwiększona aktywność aminotransferaz w rzadkich przypadkach wymuszała przerwanie stosowania izawukonazolu. Należy rozważyć monitorowanie enzymów wątrobowych gdy jest to klinicznie wskazane. Zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia wątroby w związku ze stosowaniem leków przeciwgrzybiczych z grupy azoli, w tym izawukonazolu.

#### Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

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

#### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

##### *Inhibitory cytochromu CYP3A4/5*

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

##### *Induktory cytochromu CYP3A4/5*

Jednoczesne podawanie z łagodnymi induktorami cytochromu CYP3A4/5, jak aprepitant, prednizon i pioglitazon, może skutkować zmniejszeniem stężenia izawukonazolu w osoczu w stopniu od łagodnego do umiarkowanego; nie należy więc stosować go jednocześnie z łagodnymi induktorami

cytochromu CYP3A4/5, o ile nie uzna się, że korzyści z leczenia przewyższają ryzyko (patrz punkt 4.5).

#### *Substraty cytochromu CYP3A4/5, w tym leki immunosupresyjne*

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

#### *Substraty cytochromu CYP2B6*

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

#### *Substraty glikoproteiny P*

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

### Ograniczenia danych klinicznych

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

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne izawukonazolu

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

### Produkty lecznicze będące inhibitorami cytochromu CYP3A4/5

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

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

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

### Produkty lecznicze będące induktorami cytochromu CYP3A4/5

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

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

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

### Możliwy wpływ izawukonazolu na ekspozycję na inne leki

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP3A4/5

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

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP2B6

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

#### Produkty lecznicze transportowane przez glikoproteinę P w jelicie

Izawukonazol jest łagodnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp); jednoczesne podanie z izawukonazolem może skutkować zwiększeniem stężenia substratów glikoproteiny P w osoczu.

### Produkty lecznicze transportowane przez BCRP

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

### Produkty lecznicze wydalone przez nerki z udziałem białka transportowego

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

### Substraty glukoronozylotransferaz urydynodifosforanów (UGT)

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

### Tabela interakcji

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

**Tabela 1 Interakcje**

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b><i>Leki przeciwdrgawkowe</i></b>		
Karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (silne induktory cytochromu CYP3A4/5)	Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP3A przez karbamazepinę, fenytoinę i długo-działające barbiturany, takie jak fenobarbital).	Jednoczesne podanie izawukonazolu i karbamazepiny, fenytoiny i długo działających barbituranów, takich jak fenobarbital, jest przeciwwskazane.
<b><i>Leki przeciwbakteryjne</i></b>		
Ryfampicyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90% C <sub>max</sub> : ↓ 75%  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i ryfampicyny jest przeciwwskazane.
Ryfabutyna (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i ryfabutyiny jest przeciwwskazane.
Nafcylina (umiarkowany induktor cytochromu CY3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i nafcyliny jest przeciwwskazane.
Klarytromycyna (silny inhibitor cytochromu	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne;

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
CYP3A4/5)	zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.
<b>Leki przeciwgrzybicze</b>		
Ketokonazol (silny inhibitor cytochromu CYP3A4/5)	Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422% C <sub>max</sub> : ↑ 9%  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Jednoczesne podanie izawukonazolu i ketokonazolu jest przeciwwskazane.
<b>Leki żółowe</b>		
Dziurawiec (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4).	Jednoczesne podanie izawukonazolu i dziurawca jest przeciwwskazane.
<b>Leki immunosupresyjne</b>		
Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Cyklosporyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 6%  Sirolimus: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84% C <sub>max</sub> : ↑ 65%  Takrolimus: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125% C <sub>max</sub> : ↑ 42%  (hamowanie CYP3A4)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Cyklosporyna, sirolimus, takrolimus: monitorowanie stężeń w osoczu i odpowiednie dostosowanie dawki jeśli konieczne.
Mykofenolan mofetylu (MMF) (substrat UGT)	Kwas mykofenolowy (MPA, aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  (hamowanie cytochromu UGT)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. MMF: zaleca się monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie MPA.
Prednizon (substrat cytochromu CYP3A4)	Prednizolon (aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 4%  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b>Opioidy</b>		
Krótko działające opiaty (alfentanyl, fentanyl) (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie krótko działających opiatów może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5).	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Krótko działające opioidy (alfentanyl, fentanyl): ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (nieaktywny izomer opiatu) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↑ 1% 40% zmniejszenie okresu półtrwania w fazie eliminacji  R-metadon (aktywny izomer opiatu). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↑ 4%  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metadon: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Leki przeciwnowotworowe</b>		
Alkaloidy Vinca (winkrystyna, winblastyna) (substraty glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie alkaloidów Vinca może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Alkaloidy Vinca: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
Cyklofosfamid (substrat cytochromu CYP2B6)	Brak badań. Stężenie cyklofosfamidu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Cyklofosfamid: ściśle monitorowanie pod kątem braku skuteczności i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hydroksymetabolit: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Mechanizm działania nieznany)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metotreksat: dostosowanie dawki nie jest konieczne.



<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Inne leki przeciwnowotworowe (daunorubicyna, doksorubicyna, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substraty BCRP)	Brak badań. Stężenia daunorubicyny, doksorubicyny, imatinibu, irynotekanu, lapatynibu, mitoksantronu, topotekanu mogą ulec zwiększeniu.  (hamowanie BCRP)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Daunorubicyna, doksorubicyna, imatinib, irynotekan, lapatynib, mitoksantron, topotekan: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.
<b><i>Leki o działaniu przeciwwymiotnym</i></b>		
Aprepitant (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<b><i>Leki przeciwcukrzycowe</i></b>		
Metformina (substrat OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformina: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%  (hamowanie OCT2)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Metformina: może być wymagane zmniejszenie dawki.
Repaglinid (substrat CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Repaglinid: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b><i>Leki przeciwzakrzepowe</i></b>		
Eteksylen dabigatranu (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie eteksylenu dabigatranu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P).	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Eteksylen dabigatranu ma wąski indeks terapeutyczny i należy monitorować jego stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
Warfaryna (substrat CYP2C9)	S-warfaryna AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12% R-warfaryna AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 7%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Warfaryna: dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b>Leki antyretrowirusowe</b>		
Lopinawir 400 mg / rytonawir 100 mg (silne inhibitory i substraty cytochromu CYP3A4/5)	<p>Lopinawir: AUC<sub>tau</sub>: ↓ 27% C<sub>max</sub>: ↓ 23% C<sub>min</sub>, ss: ↓ 16%a) Rytonawir: AUC<sub>tau</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 33%</p> <p>(Mechanizm działania nieznany)</p> <p>Izawukonazol: AUC<sub>tau</sub>: ↑ 96% C<sub>max</sub>: ↑ 74%</p> <p>(hamowanie cytochromu CYP3A4/5)</p>	<p>Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ może wzrosnąć częstość występowania niepożądanych reakcji na lek.</p> <p>Lopinawir/rytonawir: dostosowanie dawki dla lopinawiru 400 mg / rytonawiru 100 mg co 12 godzin nie jest konieczne, jednak konieczne jest ścisłe monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej.</p>
Rytonawir (w dawkach >200 mg co 12 godzin) (silny induktor cytochromu CYP3A4/5)	<p>Brak badań. Rytonawir w dużej dawce może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia izawukonazolu.</p> <p>(indukcja cytochromu CYP3A4/5)</p>	Jednoczesne podanie izawukonazolu i rytonawiru w dużej dawce (>200 mg co 12 godzin) jest przeciwwskazane.
Efawirenz (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5 i substrat cytochromu CYP2B6)	<p>Brak badań. Stężenie efawirenu może ulec zmniejszeniu.</p> <p>(indukcja cytochromu CYP2B6)</p> <p>Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.</p> <p>(indukcja cytochromu CYP3A4/5)</p>	Jednoczesne podanie izawukonazolu i efawirenu jest przeciwwskazane.
Etrawiryna (umiarkowany induktor cytochromu CYP3A4/5)	<p>Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec znacznemu zmniejszeniu.</p> <p>(indukcja cytochromu CYP3A4/5)</p>	Jednoczesne podanie izawukonazolu i etrawiryny jest przeciwwskazane.
Indynawir (silny inhibitor i substrat cytochromu CYP3A4/5)	<p>Indynawir:b) AUC<sub>inf</sub>: ↓ 36% C<sub>max</sub>: ↓ 52%</p> <p>(Mechanizm działania nieznany)</p> <p>Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.</p> <p>(hamowanie cytochromu CYP3A4/5)</p>	<p>Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek.</p> <p>Indynawir: ścisłe monitorowanie pod kątem braku skuteczności przeciwwirusowej i zwiększenie dawki, jeżeli to konieczne.</p>

<b>Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego</b>	<b>Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C<sub>max</sub> (Mechanizm działania)</b>	<b>Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania</b>
Sakwinawir (silny inhibitor cytochromu CYP3A4)	Brak badań. Stężenie sakwinawiru może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne; jednak zaleca się ostrożność, ponieważ mogą się nasilić reakcje niepożądane na lek. Sakwinawir: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne
Inne inhibitory proteazy (np. fosamprenawir) (silne lub umiarkowane inhibitory i substraty CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie inhibitora proteazy może ulec zmniejszeniu (jak odnotowano dla lopinawiru/rytonawiru) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4)  Stężenie izawukonazolu może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Inhibitory proteazy: ściśle monitorowanie, czy nie występuje toksyczne działanie leku i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeśli to konieczne.
Inne leki NNRTI (np. newirapina) (induktory i substraty cytochromu CYP3A4/5 i 2B6)	Brak badań. Stężenia leków NNRTI mogą ulec zmniejszeniu (indukcja cytochromu CYP2B6 przez izawukonazol) lub zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. NNRTI: ściśle monitorowanie czy nie występuje toksyczne działanie produktu i (lub) brak skuteczności przeciwwirusowej oraz dostosowanie dawki, jeżeli to konieczne.
<b><i>Leki zubożniające</i></b>		
Esomeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Izawukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Esomeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
Omeprazol (substrat cytochromu CYP2C19 i pH żołądka ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Omeprazol: dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b>Leki zmniejszające stężenie lipidów</b>		
Atorwastatyna i inne statyny (substraty cytochromu CYP3A4, np. symwastatyna, lowastatyna, rosuwastatyna) (substraty cytochromu CYP3A4/5 i/lub BCRP))	Atorwastatyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Nie prowadzono badań nad innymi statynami. Stężenie statyn może ulec zwiększeniu.  (hamowanie cytochromu CYP3A4/5 lub BCRP)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Na podstawie wyników badań nad atorwastatyną, dostosowanie dawki statyn nie jest konieczne. Zalecane jest monitorowanie działań niepożądanych typowych dla statyn.
Pioglitazon (łagodny induktor cytochromu CYP3A4/5)	Brak badań. Stężenie izawukonazolu może ulec zmniejszeniu.  (indukcja cytochromu CYP3A4/5)	Należy unikać jednoczesnego podania, o ile nie uznaje się, że potencjalna korzyść przewyższa ryzyko.
<b>Leki przeciwartmyczne</b>		
Digoksyna (substrat glikoproteiny P)	Digoksyna: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Digoksyna: należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy, będące punktem odniesienia przy dostosowaniu dawki digoksyny.
<b>Doustne środki antykoncepcyjne</b>		
Etynyloestradiol i noretyndron (substraty cytochromu CYP3A4/5)	Etynyloestradiol AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretyndron AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Etynyloestradiol i noretyndron: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Leki przeciwkaszłowe</b>		
Dekstrometorfan (substrat cytochromu CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dekstrorfan (aktywny metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Dekstrometorfan: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Benzodiazepiny</b>		
Midazolam (substrat cytochromu CYP3A4/5)	Midazolam w podaniu doustnym: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (hamowanie cytochromu CYP3A4)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Midazolam: zalecane jest ścisłe monitorowanie oznak i objawów klinicznych oraz zmniejszenie dawki, jeżeli to konieczne.

Jednocześnie podawany produkt leczniczy według działania terapeutycznego	Wpływ na stężenia leków / zmianę średniej geometrycznej (%) w AUC, C <sub>max</sub> (Mechanizm działania)	Zalecenie dotyczące jednoczesnego podania
<b>Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej</b>		
Kolchicyna (substrat glikoproteiny P)	Brak badań. Stężenie kolchicyny może ulec zwiększeniu.  (hamowanie glikoproteiny P)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Kolchicyna ma wąski indeks terapeutyczny i należy nadzorować jej stosowanie oraz zmniejszyć dawkę, jeżeli to konieczne.
<b>Produkty pochodzenia naturalnego</b>		
Kofeina (substrat cytochromu CYP1A2)	Kofeina: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Kofeina: dostosowanie dawki nie jest konieczne.
<b>Leki wspomagające zaprzestanie palenia tytoniu</b>		
Bupropion (substrat cytochromu CYP2B6)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31%  (indukcja cytochromu CYP2B6)	Dostosowanie dawki izawukonazolu nie jest konieczne. Bupropion: zwiększenie dawki, jeżeli jest to konieczne.

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

<sup>a)</sup> % zmniejszenie średnich najmniejszych wartości

<sup>b)</sup> Badania nad indynawirem prowadzono jedynie z zastosowaniem pojedynczej dawki 400 mg izawukonazolu.

AUC<sub>inf</sub> = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu ekstrapolowane do nieskończoności; AUC<sub>tau</sub> = pole pod krzywą zależności stężenia leku w osoczu od czasu w odstępie 24-godzinny w stanie stacjonarnym; C<sub>max</sub> = maksymalne stężenie w osoczu; C<sub>min,ss</sub> = najmniejsze stężenie w stanie stacjonarnym.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

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

### Kobiety w okresie rozrodczym

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

### Karmienie piersią

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

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków i niemowląt.

Należy zaprzestać karmienia piersią podczas stosowania produktu CRESEMBA.

### Płodność

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

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Częstość występowania działań niepożądanych jest określona następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

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

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

<sup>^</sup> Oznacza zgrupowanie właściwych preferowanych terminów (nazw) pod jednym pojęciem medycznym.

\* Działanie niepożądane zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu do obrotu.

# Patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej.

## Opis wybranych działań niepożądanych

Majaczenie obejmuje reakcje występujące w stanie splątania.

Zwiększone wartości wyników badań biochemicznych wątroby obejmują zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększone stężenie bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, hiperbilirubinemię, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.

## Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Leczenie w przypadku przedawkowania

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

### Mechanizm działania

Izawukonazol jest substancją czynną powstałą w wyniku doustnego lub dożylnego podania siarczanu



izawukonazonium (patrz punkt 5.2).

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

### Mikrobiologia

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

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

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

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

### Mechanizm(y) oporności

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

### Wartości graniczne wyznaczone przez EUCAST

Gatunki z rodzaju <i>Aspergillus</i>	Wartości graniczne minimalnych stężeń hamujących (MIC) (mg/l)	
	≤ S (wrażliwy)	> R (oporny)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Leczenie inwazyjnej aspergilozy*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność izawukonazolu w leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergilozą oceniono w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym z kontrolą aktywną u 516 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym wywołanych grzybem z rodzaju *Aspergillus* lub innym gatunkiem grzyba strzępkowego. W populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intent-to-treat*, ITT), 258 pacjentom podano izawukonazol, a 258 pacjentom podano worykonazol. Izawukonazol podawano dożylnie (co odpowiada 200 mg izawukonazolu dożylnie lub

doustnie u w podaniu dożylnym lub doustnym) co 8 godzin przez pierwsze 48 godzin, a następnie raz na dobę (co odpowiada 200 mg izawukonazolu). Maksymalny czas trwania leczenia określony w protokole wynosił 84 dni. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 45 dni.

Ogólna odpowiedź w populacji ITT z zakażeniem grzybiczym (pacjenci z potwierdzoną i prawdopodobną inwazyjną aspergilozą na podstawie badania cytologicznego, histologicznego, posiewu lub testu galaktomannan) została oceniona na zakończenie leczenia przy zaślepienych danych przez niezależny komitet oceniający dane. Populacja ITT z zakażeniem grzybiczym obejmowała 123 pacjentów przyjmujących izawukonazol i 108 pacjentów przyjmujących worykonazol. Ogólna odpowiedź w tej populacji wynosiła  $n = 43$  (35%) dla izawukonazolu i  $n = 42$  (38,9%) dla worykonazolu. Dostosowana różnica w leczeniu (worykonazol-izawukonazol) wynosiła 4,0% (95% przedział ufności: 7,9; 15,9).

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

#### *Leczenie mukormykozy*

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu CRESEMBA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu inwazyjnej aspergilozy i mukormykozy (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

#### Wchłanianie

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

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

Parametr Statystyczny	Izawukonazol 200 mg (n = 37)	Izawukonazol 600 mg (n = 32)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>		
Średni	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Mediana	3,0	4,0
Zakres	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>		
Średni	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

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

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

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

#### *Wpływ na wchłanianie pokarmów*

Doustne podanie produktu CRESEMBA, w dawce 400 mg izawukonazolu z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu powodowało zmniejszenie C<sub>max</sub> izawukonazolu o 9% i zwiększenie AUC o 9%. Produkt CRESEMBA można przyjmować z jedzeniem lub bez niego.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

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

#### Eliminacja

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

Wydalanie przez nerki niezmiennego izawukonazolu wynosiło mniej niż 1% podanej dawki.

Nieaktywne produkty rozkładu są głównie wydalone na drodze metabolizmu, a następnie metabolity są wydane przez nerki.

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Właściwości farmakokinetyczne w populacjach specjalnych

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w całkowitym  $C_{max}$  i AUC izawukonazolu u uczestników z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Z 403 pacjentów, którzy otrzymali izawukonazol w badaniach fazy 3, u 79 (20%) pacjentów szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GRF) wynosił poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pc. Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne; obejmuje to pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Izawukonazol nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

Podanie siarczanu izawukonazonium szczurom w dawce 90 mg/kg mc./dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu) podczas ciąży i aż do czasu odstawienia od piersi, wykazały zwiększoną śmiertelność

okołoporodową potomstwa. Narażenie w okresie prenatalnym na substancję czynną - izawukonazol nie miało wpływu na płodność potomstwa, które przeżyło.

Po dożylnym podaniu szczurom w okresie laktacji siarczaniu izawukonazonium znakowanego izotopem  $^{14}\text{C}$  stwierdzono radioaktywność w mleku.

Izawukonazol nie wpływał na płodność samców ani samic szczurów, którym podawano doustne dawki do 90 mg/kg mc/dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu).

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

Podczas dwuletnich badań dotyczących rakotwórczości prowadzonych na gryzoniach wykazano rakotwórcze działanie izawukonazolu. Nowotwory wątroby i tarczycy powstają prawdopodobnie na skutek mechanizmu specyficznego dla gryzoni, który nie odnosi się do ludzi. U samców szczura zaobserwowano przypadki włókniaków i włókniakomięsaków skóry. Mechanizm leżący u podstaw tego działania jest nieznany. U samic szczura zaobserwowano przypadki gruczolaków endometrium oraz nowotworów złośliwych macicy, które prawdopodobnie rozwinęły się na skutek zaburzeń hormonalnych. Nie określono marginesu bezpieczeństwa tych działań. Nie można wykluczyć możliwości wystąpienia nowotworów skóry i macicy u ludzi.

Izawukonazol blokował kanał potasowy hERG oraz kanał wapniowy typu L przy  $\text{IC}_{50}$  z odpowiednio 5,82  $\mu\text{M}$  i 6,57  $\mu\text{M}$  [odpowiednio 34- krotność i 38-krotność niezwiązanego z białkiem  $\text{C}_{\text{max}}$  u ludzi przy maksymalnej zalecanej dawce do stosowania u ludzi (ang. *Maximum recommended human dose* MRHD)]. Trwające 39 tygodni badania toksyczności *in vivo* z podaniem wielokrotnym na małpach nie wykazały przedłużenia odstępu QTcF w dawkach do 40 mg/kg mc/dobę (około 1,0-krotna ekspozycja ogólnoustrojowa po zastosowaniu klinicznej dawki podtrzymującej u człowieka 200 mg izawukonazolu).

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

magnezu cytrynian bezwodny  
celuloza mikrokrystaliczna  
talk  
krzemionka koloidalna bezwodna  
kwas stearynowy

#### Otoczka kapsułki

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

sodu laurylosiarczan

Tusz

szelak

glikol propylenowy

potasu wodorotlenek

żelaza tlenek czarny (E172)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1036/002

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2020

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

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

## **ANEKS II**

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



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

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

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****Pudełko na fiolkę na proszek 200 mg do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji  
izawukonazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: mannitol (E421) i kwas siarkowy.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.  
1 fiolka

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.  
Do infuzji stosować wbudowany filtr.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1036/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

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

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

CRESEMBA 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

izawukonazol

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

200 mg

**6. INNE**

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

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde  
izawukonazol

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

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

14 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

Blister zawiera również środek osuszający. Nie połykać środka osuszającego.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/15/1036/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**100 mg blister na kapsułki twarde**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CRESEMBA 100 mg kapsułki twarde  
izawukonazol

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Nie połykać środka osuszającego.

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cresemba 200 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji izawukonazol

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

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

#### Spis treści ulotki

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

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

##### Co to jest lek Cresemba

Cresemba jest lekiem przeciwgrzybiczym, zawierającym substancję czynną izawukonazol.

##### Jak działa lek Cresemba

Izawukonazol działa grzybobójczo lub hamuje wzrost komórek grzyba, które wywołały zakażenie.

##### W jakim celu stosuje się lek Cresemba

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

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

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba

##### Kiedy nie stosować leku Cresemba

- jeśli pacjent ma uczulenie na izawukonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę serca, zwaną „rodzinnym zespołem krótkiego QT”,
- **w przypadku stosowania następujących leków:**
  - ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
  - rytonawir w dużej dawce (więcej niż 200 mg co 12 godzin) stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
  - ryfampicyna, ryfabutyna stosowane w leczeniu gruźlicy,
  - karbamazepina stosowana w leczeniu padaczki,
  - barbiturany, takie jak fenobarbital stosowane w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
  - fenytoina stosowana w leczeniu padaczki,
  - ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w depresji,
  - efawirenz, etrawiryna stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
  - nafcylina stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

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

### **Zwrócenie uwagi na działania niepożądane**

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

- nagłe pojawienie się świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka, silny świąd, pocenie się, zawroty głowy lub omdlenia, szybkie bicie serca lub kołatanie w klatce piersiowej – mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji).

### **Problemy podczas podawania leku Cresemba dożylnie w kroplówce**

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

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

### **Zmiany czynności wątroby**

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

### **Reakcje skórne**

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Lek Cresemba a inne leki**

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

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

- ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- rytonawir w dużej dawce (więcej niż 200 mg co 12 godzin) stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- ryfampicyna, ryfabutyna stosowane w leczeniu gruźlicy,
- karbamazepina stosowana w leczeniu padaczki,
- barbiturany, takie jak fenobarbital stosowane w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
- fenytoina stosowana w leczeniu padaczki,
- ziele dziurawca, lek ziołowy stosowany w depresji,
- efawirenz, etrawiryna stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- nafcylina stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

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

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

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

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

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

Podczas stosowania leku Cresemba nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Stosowanie leku Cresemba może spowodować splątanie (dezorientację), zmęczenie lub senność. Może również spowodować omdlenie. Z tych względów podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy zachować szczególną ostrożność.

## **3. Jak stosować lek Cresemba**

Lek Cresemba będzie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę.

### **Dawka początkowa przez pierwsze dwie doby (48 godzin)**

Zalecana dawka to jedna fiołka co 8 godzin.

### **Podtrzymująca dawka po pierwszych dwóch dobach**

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

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

Lek zostanie podany pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę dożylnie w kroplówce.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cresemba**

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

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

#### **Pominięcie zastosowania leku Cresemba**

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

#### **Przerwanie stosowania leku Cresemba**

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

- ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja), w tym nagłe pojawienie się świszczącego oddechu, problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust lub języka, silny świąd, pocenie się, zawroty głowy lub omdlenia, szybkie bicie serca lub kołatanie w klatce piersiowej.

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

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

#### **Inne działania niepożądane**

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

**Częste:** mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

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

- ból w klatce piersiowej, uczucie zmęczenia lub senności,
- problemy w miejscu wstrzyknięcia.

**Niezbyt częste:** mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

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

**Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania:**

- anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Cresemba**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C).

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Cresemba**

- Substancją czynną leku jest izawukonazol. Każda fiolka zawiera 200 mg izawukonazolu (w postaci 372,6 mg siarczanu izawukonazonium).
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to mannitol (E421) i kwas siarkowy.

### **Jak wygląda lek Cresemba i co zawiera opakowanie**

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

### **Podmiot odpowiedzialny:**

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

### **Wytwórca:**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610



**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

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

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

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

### Rekonstytucja

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

### Rozcieńczenie i podanie

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

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

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

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem produktu odpowiada użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania w temperaturze od 2°C do 8°C nie powinien być dłuższy niż 24 godziny, chyba że rekonstytucja i rozcieńczenie zostały przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

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

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

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

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Cresemba 100 mg kapsułki twarde izawukonazol

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

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

#### Spis treści ulotki

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

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

##### Co to jest lek Cresemba

Cresemba jest lekiem przeciwgrzybiczym, zawierającym substancję czynną izawukonazol.

##### Jak działa lek Cresemba

Izawukonazol działa grzybobójczo lub hamuje wzrost komórek grzyba, które wywołały zakażenie.

##### W jakim celu stosuje się lek Cresemba

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

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

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cresemba

##### Kiedy nie stosować leku Cresemba

- jeśli pacjent ma uczulenie na izawukonazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma chorobę serca, zwaną „rodzinnym zespołem krótkiego QT”,
- **w przypadku stosowania następujących leków:**
  - ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
  - rytonawir w dużej dawce (więcej niż 200 mg co 12 godzin) stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
  - ryfampicyna, ryfabutyna stosowane w leczeniu gruźlicy,
  - karbamazepina stosowana w leczeniu padaczki,
  - barbiturany, takie jak fenobarbital, stosowane w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
  - fenytoina stosowana w leczeniu padaczki,
  - dziurawiec lek ziołowy stosowany w depresji,
  - efawirenz, etrawiryna stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
  - nafcylina stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

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

### **Zwrócenie uwagi na działania niepożądane**

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

- nagłe pojawienie się świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub języka, silny świąd, pocenie się, zawroty głowy lub omdlenia, szybkie bicie serca lub kołatanie w klatce piersiowej – mogą to być objawy ciężkiej reakcji alergicznej (anafilaksji).

### **Zmiany czynności wątroby**

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

### **Reakcje skórne**

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

### **Dzieci i młodzież**

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

### **Lek Cresemba a inne leki**

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

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

- ketokonazol stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych,
- rytonawir w dużej dawce (więcej niż 200 mg co 12 godzin) stosowany w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- ryfampicyna, ryfabutyna stosowane w leczeniu gruźlicy,
- karbamazepina stosowana w leczeniu padaczki,
- barbiturany, takie jak fenobarbital stosowane w leczeniu padaczki i zaburzeń snu,
- fenytoina stosowana w leczeniu padaczki,
- dziurawiec, lek ziołowy stosowany w depresji,
- efawirenz, etrawiryna stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
- nafcylina stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

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

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

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

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

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

Podczas stosowania leku Cresemba nie należy karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Stosowanie leku Cresemba może spowodować splątanie (dezorientację), zmęczenie lub senność. Może również spowodować omdlenie. Z tych względów podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy zachować szczególną ostrożność.

## **3. Jak stosować lek Cresemba**

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

### **Dawka początkowa przez pierwsze dwie doby (48 godzin)**

Zalecana dawka to dwie kapsułki przyjmowane co 8 godzin.

### **Podtrzymująca dawka po pierwszych dwóch dobach**

Stosowanie podtrzymującej dawki zaczyna się po upływie 12 do 24 godzin po zastosowaniu ostatniej dawki początkowej. Zalecana dawka to dwie kapsułki przyjmowane raz na dobę.

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

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

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Cresemba**

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

Podczas stosowania leku mogą pojawić się następujące działania niepożądane:

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

### **Pominięcie zastosowania leku Cresemba**

Należy zażyć kapsułkę tak szybko jak to możliwe. Jeśli jednak do pory zażycia następnej dawki pozostało niewiele czasu, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

### **Przerwanie stosowania leku Cresemba**

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

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

## **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

- ciężka reakcja alergiczna (anafilaksja), w tym nagłe pojawienie się świszczącego oddechu, problemy z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, ust lub języka, silny świąd, pocenie się, zawroty głowy lub omdlenia, szybkie bicie serca lub kołatanie w klatce piersiowej.

### **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia któregośkolwiek z następujących działań niepożądanych:**

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

### **Inne działania niepożądane**

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

**Częste:** mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób

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

**Niezbyt częste:** mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób

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

**Działania niepożądane o nieznanej częstości występowania:**

- anafilaksja (ciężka reakcja alergiczna).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Cresemba**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Cresemba**

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

### **Jak wygląda lek Cresemba i co zawiera opakowanie**

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

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

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

Nie należy przekłuwać blistra ze środkiem osuszającym.

Nie połykać ani nie używać środka osuszającego.

### **Podmiot odpowiedzialny:**

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

### **Wytwórca:**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000



**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

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

#### **ANEKS IV**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **Wnioski naukowe**

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji izawukonazol, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących reakcji anafilaktycznej, pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych, obejmujących także przypadki bliskiego związku czasowego, ustąpienia działania niepożądanego po odstawieniu produktu leczniczego i (lub) jego wznowienia po ponownym zastosowaniu produktu, sprawozdawca komitetu PRAC uważa, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem izawukonazolu a reakcją anafilaktyczną. W związku z tym komitet PRAC stwierdził, że należy wprowadzić odpowiednie zmiany do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających izawukonazol.

Do punktów 4.4 i 4.8 ChPL należy dodać działanie niepożądane – reakcję anafilaktyczną o nieznanym częstości występowania – oraz ostrzeżenie o możliwości reakcji anafilaktycznej. Należy również odpowiednio zaktualizować ulotkę dołączoną do opakowania.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

## **Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu**

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji izawukonazol komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną izawukonazol pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.