

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRESEMBA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η πρώιμη στοχευμένη θεραπεία (πρώιμη (pre-emptive) ή κατευθυνόμενη από τη διάγνωση (diagnostic-driven) θεραπεία) μπορεί να ξεκινήσει εν αναμονή της επιβεβαίωσης της νόσου από ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις. Ωστόσο, μόλις αυτά τα αποτελέσματα γίνουν διαθέσιμα, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Δόση εφόδου

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

Δόση συντήρησης

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

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

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

Μετάβαση στην από του στόματος χορήγηση ισαβουκοναζόλης

Το CRESEMBA είναι επίσης διαθέσιμο ως σκληρά καψάκια που περιέχουν 100 mg ισαβουκοναζόλης.

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

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CRESEMBA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χρήση.

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

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

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

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

Η συγχορήγηση με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η ριφαμπικίνη, η ριφαμπουτίνη, η καρβαμαζεπίνη, τα μακράς δράσης βαρβιτουρικά (π.χ. φαινοβαρβιτάλη), η φαινοτοΐνη και το St. John's

wort (βαλσαμόχορτο) ή με μέτριους επαγωγείς του CYP3A4/5, όπως η εφαιβιρένζη, η ναφκιλλίνη και η ετραβιρίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

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

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

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

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

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

Καρδιαγγειακά προβλήματα

Βράχυνση διαστήματος QT

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

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

Αυξημένες τρανσαμινάσες ήπατος ή ηπατίτιδα

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

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

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς του CYP3A4/5

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

Επαγωγείς του CYP3A4/5

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

Υποστρώματα του CYP3A4/5 συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών

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

Υποστρώματα του CYP2B6

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

Υποστρώματα της P-gp

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

Περιορισμοί κλινικών δεδομένων

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα για τα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4/5

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

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4/5

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

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

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

Πιθανότητα για την ισαβουκοναζόλη να επηρεάσει την έκθεση άλλων φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4/5

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6

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

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη BCRP

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

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

Υποστρώματα ουριδινό-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT)

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

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

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

Πίνακας 1 Αλληλεπιδράσεις

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

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
(Υπόστρωμα CYP3A4)	μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	αποφεύγεται, εκτός αν το δυνατό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Οπιοειδή		
Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιντανύλη, φαιντανύλη) (υποστρώματα CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των βραχείας δράσης οπιοειδών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Βραχείας δράσης οπιοειδή (αλφαιντανύλη, φαιντανύλη): προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Μεθαδόνη (υπόστρωμα CYP3A4/5, 2B6 και 2C9)	S-μεθαδόνη (ανενεργό ισομερές οπιοειδών) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Μείωση κατά 40% στον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής R-μεθαδόνη (ενεργό ισομερές οπιοειδών). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Μεθαδόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντικαρκινικοί παράγοντες		
Αλκαλοειδή της Vinca (βινκριστίνη, βινμπλαστίνη) (Υποστρώματα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της Vinca μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Αλκαλοειδή της Vinca: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου, και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Κυκλοφωσφαμίδη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Κυκλοφωσφαμίδη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση έλλειψης αποτελεσματικότητας και αύξηση της δόσης εάν απαιτείται.
Μεθοτρεξάτη (Υπόστρωμα BCRP, OAT1, OAT3)	Μεθοτρεξάτη: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Μεθοτρεξάτη: δεν απαιτείται

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
	7-υδροξυμεταβολίτη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Άγνωστος μηχανισμός)	ρύθμιση της δόσης.
Άλλοι αντικαρκινικοί παράγοντες (νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμη, μιτοξαντρόνη, τοποτεκάνη) (Υποστρώματα BCRP)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις νταουνορουμπικίνης, δοξορουμπικίνης, ιματινίμης, ιρινοτεκάνης, λαπατινίμης, μιτοξαντρόνης, τοποτεκάνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Νταουνορουμπικίνη, δοξορουμπικίνη, ιματινίμη, ιρινοτεκάνη, λαπατινίμη, μιτοξαντρόνη ή τοποτεκάνη: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και μείωση δόσης εάν απαιτείται.
Αντιεμετικά		
Απρεπιτάνη (Ηπιος επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνητικό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Αντιδιαβητικά		
Μετφορμίνη (Υπόστρωμα OCT1, OCT2 και MATE1)	Μετφορμίνη: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Αναστολή OCT2)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Μετφορμίνη: μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης.
Ρεπαγλινίδη (υπόστρωμα CYP2C8 και OATP1B1)	Ρεπαγλινίδη: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Ρεπαγλινίδη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιπηκτικά		
Dabigatran etexilate (Υπόστρωμα της P-gp)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις dabigatran etexilate μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gp).	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Η dabigatran etexilate έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και πρέπει να παρακολουθείται και να μειώνεται η δόση εάν αυτό απαιτείται.
Βαρφαρίνη (Υπόστρωμα CYP2C9)	S-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-βαρφαρίνη AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Βαρφαρίνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αντιρετροϊκοί παράγοντες		
Λοπιναβίρη 400 mg / Ριτοναβίρη 100 mg (ισχυροί αναστολείς και	Λοπιναβίρη: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Συνιστάται προσοχή καθώς οι

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του CRESEMBA στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το CRESEMBA δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ισαβουκοναζόλης/ μεταβολίτες στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνήτα και τα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

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

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

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

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

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

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

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Το παραλήρημα περιλαμβάνει τις αντιδράσεις συγχυτικής κατάστασης.

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

Εργαστηριακές επιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης

οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Μικροβιολογία

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

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

Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνταν για την *in vitro* αναστολή των ειδών *Aspergillus* και των γενών/ειδών εντός της τάξης των *Mucorales* ήταν πολύ μεταβλητές. Σε γενικές

γραμμές, οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης που απαιτούνται για την αναστολή των *Mucorales* είναι υψηλότερες από αυτές που απαιτούνται για την αναστολή των περισσότερων ειδών *Aspergillus*.

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

Μηχανισμός(οί) αντίστασης

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

Όρια ευαισθησίας κατά EUCAST

Είδη <i>Aspergillus</i>	Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (MIC) Όριο ευαισθησίας (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο)	>R (Ανθεκτικό)
<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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αντιμετώπιση της διηθητικής ασπεργίλλωσης

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

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

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

Αντιμετώπιση της μουκορμύκωσης

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

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

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

SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

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

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

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

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

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

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

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Η χορήγηση θεικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους σε δόση 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200 mg ισαβουκοναζόλης) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και την περίοδο του απογαλακτισμού έδειξε αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών. Η ενδομήτρια έκθεση στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των επιζώντων νεογνών.

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

Η ισαβουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων που έλαβαν από του στόματος δόσεις έως 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200 mg ισαβουκοναζόλης).

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

Η ισαβουκοναζόλη έχει καταδείξει καρκινογόνο δυναμικό σε μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών σε τρωκτικά. Ηπατικοί όγκοι και όγκοι θυρεοειδούς είναι πιθανό να προκαλούνται από έναν ειδικό για τα τρωκτικά μηχανισμό που δεν είναι σχετικός για τους ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν δερματικά ινώματα και ινοσαρκώματα σε αρσενικούς αρουραίους. Ο υποκείμενος μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος. Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν αδενώματα του ενδομητρίου και καρκινώματα της μήτρας, τα οποία είναι πιθανό να οφείλονται σε ορμονική διαταραχή. Δεν υπάρχει όριο ασφάλειας για αυτές τις επιδράσεις. Η σημασία των όγκων του δέρματος και της μήτρας για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ισαβουκοναζόλη αδρανοποίησε το κανάλι καλίου hERG και το κανάλι ασβεστίου τύπου L με IC₅₀ 5,82 μM και 6,57 μM αντίστοιχα (34 και 38 φορές την ανθρώπινη μη δεσμευμένη με πρωτεΐνη C_{max} στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD), αντίστοιχα). Οι *in vivo* τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων 39 εβδομάδων σε πθήκους δεν έδειξαν παράταση QTcF σε δόσεις μέχρι και 40 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200mg ισαβουκοναζόλης).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Θειικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

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

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ανασύσταση

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

Αραιώση και χορήγηση

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

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

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

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

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

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

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Αυγούστου 2020.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2021

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

CRESEMBA 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το CRESEMBA ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία

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

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η πρώιμη στοχευμένη θεραπεία (πρώιμη (pre-emptive) ή κατευθυνόμενη από τη διάγνωση (diagnostic-driven) θεραπεία) μπορεί να ξεκινήσει εν αναμονή της επιβεβαίωσης της νόσου από ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις. Ωστόσο, μόλις αυτά τα αποτελέσματα γίνουν διαθέσιμα, η αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Δοσολογία

Δόση εφόδου

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

Δόση συντήρησης

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

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

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

Αλλαγή σε ενδοφλέβια έγχυση

Το CRESEMBA διατίθεται επίσης ως κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που περιέχει 200 mg ισαβουκοναζόλης.

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

Ηλικιωμένοι

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

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

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

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του CRESEMBA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Τα καψάκια CRESEMBA μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Η συγχορήγηση με κετοκοναζόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

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

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

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπερευαισθησία

Πρέπει να δίνεται προσοχή στη συνταγογράφηση της ισαβουκοναζόλης σε ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλους αζολικούς αντιμυκητιασικούς παράγοντες. Η υπερευαισθησία στην ισαβουκοναζόλη μπορεί να οδηγήσει στην εκδήλωση ανεπιθύμητων ενεργειών που

συμπεριλαμβάνουν: υπόταση, αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, φαρμακευτικό εξάνθημα, κνησμό και εξάνθημα.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις

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

Καρδιαγγειακά προβλήματα

Βράχυνση διαστήματος QT

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

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

Αυξημένες τρανσαμινάσες ήπατος ή ηπατίτιδα

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

Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

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

Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς του CYP3A4/5

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

Επαγωγείς του CYP3A4/5

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

Υποστρώματα του CYP3A4/5 συμπεριλαμβανομένων των ανοσοκατασταλτικών

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

Υποστρώματα του CYP2B6

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

Υποστρώματα της P-gr

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

Περιορισμοί κλινικών δεδομένων

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

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα για τα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της ισαβουκοναζόλης

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP3A4/5

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

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP3A4/5

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

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

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

Πιθανότητα για την ισαβουκοναζόλη να επηρεάσει την έκθεση άλλων φαρμάκων

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4/5

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2B6

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

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

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που μεταφέρονται από τη BCRP

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

Φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς μέσω πρωτεϊνών μεταφοράς

Η ισαβουκοναζόλη είναι ένας ήπιος αναστολέας του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2). Η συγχωρήγηση της ισαβουκοναζόλης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι υποστρώματα του

OCT2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα.

Υποστρώματα ουριδίνου διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT)

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

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

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

Πίνακας 1 Αλληλεπιδράσεις

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Αντιμικητιασικά		
Κετοконаζόλη (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4/5)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Αναστολή CYP3A4/5)	Η ταυτόχρονη χορήγηση ισαβουκοναζόλης και κετοконаζόλης αντενδείκνυται.
Φυτικά προϊόντα		
St John's wort (βαλσαμόχορτο) (ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν σημαντικά. (Επαγωγή CYP3A4).	Η ταυτόχρονη χορήγηση ισαβουκοναζόλης και St John's wort αντενδείκνυται.
Ανοσοκατασταλτικά		
Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους (υποστρώματα CYP3A4/5)	Κυκλοσπορίνη: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Σιρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Τακρόλιμους: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους: παρακολούθηση των επιπέδων πλάσματος και κατάλληλη ρύθμιση της δόσης, εάν απαιτείται.
Μυκοφαινόλη μοφετίλ (MMF) (υπόστρωμα UGT)	Μυκοφαινόλη οξύ (MPA, ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Αναστολή της UGT)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. MMF: συνιστάται παρακολούθηση για τοξικότητες που σχετίζονται με το MPA.
Πρεδνιζόνη (Υπόστρωμα CYP3A4)	Πρεδνιζολόνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Αναστολή CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνατό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.

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

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

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C_{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
Άλλοι αναστολείς πρωτεασών (π.χ. φουσαμπρεναβίρη) (Ισχυροί ή μέτριοι αναστολείς CYP3A4/5 και υποστρώματα)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις των αναστολέων πρωτεασών μπορεί να μειωθούν (όπως παρατηρείται με τη λοπιναβίρη/ριτοναβίρη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή του CYP3A4) Οι συγκεντρώσεις της ισαβουκοναζόλης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή του CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Αναστολείς πρωτεασών: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης αντιικικής αποτελεσματικότητας και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Άλλοι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs) (π.χ. νεβιραπίνη) (Επαγωγείς και υποστρώματα CYP3A4/5 και 2B6)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις NNRTI μπορεί να μειωθούν (επαγωγή CYP2B6 από την ισαβουκοναζόλη) ή να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. NNRTIs: προσεκτική παρακολούθηση για τυχόν εμφάνιση τοξικότητας του φαρμάκου και/ή έλλειψης αντι- ικικής αποτελεσματικότητας, και ρύθμιση της δόσης εάν απαιτείται.
Αντιόξινα		
Εσομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ισαβουκοναζόλη: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Εσομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Ομεπραζόλη (υπόστρωμα CYP2C19 και γαστρικό pH ↑)	Ομεπραζόλη: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Ομεπραζόλη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Υπολιπιδαιμικοί Παράγοντες		
Ατορβαστατίνη και άλλες στατίνες (υποστρώματα του CYP3A4 π.χ. σιμβαστατίνη, λοβαστατίνη, ροσουβαστατίνη) (υποστρώματα CYP3A4/5 και/ή BCRP)	Ατορβαστατίνη: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Δεν μελετήθηκαν άλλες στατίνες. Οι συγκεντρώσεις στατινών μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή CYP3A4/5 ή BCRP)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Με βάση τα αποτελέσματα με την ατορβαστατίνη, δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της στατίνης. Συνιστάται η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που χαρακτηρίζουν τις στατίνες.
Πιογλιταζόνη (Ηπιοις επαγωγέας CYP3A4/5)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις ισαβουκοναζόλης μπορεί να μειωθούν. (Επαγωγή CYP3A4/5)	Η συγχορήγηση πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν το δυνατό όφελος θεωρείται ότι υπερτερεί των κινδύνων.
Αντιαρρυθμικά		
Διγοξίνη (Υπόστρωμα της P-gp)	Διγοξίνη: AUC _{inf} : ↑ 25%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
	C _{max} : ↑ 33% (Αναστολή της P-gr)	Διγοξίνη: Οι συγκεντρώσεις διγοξίνης στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και να χρησιμοποιηθούν για την τιτλοποίηση της δόσης της διγοξίνης.
Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά		
Αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη (υποστρώματα CYP3A4/5)	Αιθινυλοιστραδιόλη AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Νορεθινδρόνη AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθινδρόνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Αναβηχικά		
Δεξτρομεθορφάνη (Υπόστρωμα CYP2D6)	Δεξτρομεθορφάνη: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Δεξτρορφάνη (ενεργός μεταβολίτης): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Δεξτρομεθορφάνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Βενζοδιαζεπίνες		
Μιδαζολάμη (υπόστρωμα CYP3A4/5)	Από του στόματος μιδαζολάμη: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Αναστολή CYP3A4)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Μιδαζολάμη: συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών σημείων και συμπτωμάτων και μείωση της δόσης εάν απαιτείται.
Παράγοντας κατά της ουρικής αρθρίτιδας		
Κολχικίνη (Υπόστρωμα της P-gr)	Δεν έχει μελετηθεί. Οι συγκεντρώσεις κολχικίνης μπορεί να αυξηθούν. (Αναστολή της P-gr)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Η κολχικίνη έχει στενό θεραπευτικό δείκτη και θα πρέπει να παρακολουθείται ενώ η δόση θα πρέπει να μειωθεί εάν απαιτείται.
Φυσικά προϊόντα		
Καφεΐνη (Υπόστρωμα CYP1A2)	Καφεΐνη: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Καφεΐνη: δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης.
Βοηθήματα διακοπής καπνίσματος		
Βουπροπιόνη (Υπόστρωμα CYP2B6)	Βουπροπιόνη: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Επαγωγή CYP2B6)	Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δόσης της ισαβουκοναζόλης. Βουπροπιόνη: αύξηση δόσης, εάν απαιτείται.

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

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

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία	Επιδράσεις στις συγκεντρώσεις φαρμάκων / Γεωμετρική Μέση Μεταβολή (%) σε AUC, C _{max} (Τρόπος δράσης)	Σύσταση σχετικά με τη συγχορήγηση
--	--	--------------------------------------

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

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

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του CRESEMBA σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το CRESEMBA δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας οι οποίες δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά / τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της ισαβουκοναζόλης/ μεταβολίτες στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα και τα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

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

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

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

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

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

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Όχι συχνές	Ουδετεροπενία, Θρομβοπενία [^] , Πανκυτταροπενία, Λευκοπενία [^] , Αναιμία [^]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Όχι συχνές	Υπερευαισθησία [^]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Συχνές	Υποκαλιαιμία, Μειωμένη όρεξη
Όχι συχνές	Υπομαγνησιαιμία, Υπογλυκαιμία, Υπολευκωματιναιμία, Υποσιτισμός [^]
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές	Παραλήρημα ^{^#}
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, Αϋπνία [^]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Συχνές	Κεφαλαλγία, Υπνηλία
Όχι συχνές	Σπασμοί [^] , Συγκοπή, Ζάλη, Παισθησία [^] , Εγκεφαλοπάθεια, Προσυγκοπή, Περιφερική νευροπάθεια, Δυσγευσία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Όχι συχνές	Τίγγος
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές	Κολπική μαρμαρυγή, Ταχυκαρδία, Βραδυκαρδία [^] , Αίσθημα παλμών Κολπικός πτερυγισμός, Βράχυνση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, Κοιλιακές εκτακτοσυστολές, Υπερκοιλιακές εκτακτοσυστολές
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Θρομβοφλεβίτιδα [^]
Όχι συχνές	Κυκλοφορική κατέρρευση, Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές	Δύσπνοια [^] , Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια [^]
Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, Ταχύπνοια, Αιμόπτυση, Επίσταξη

Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Συχνές	Έμετος, Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος [^]
Όχι συχνές	Δυσπεψία, Δυσκοιλιότητα, Διάταση της κοιλίας
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Συχνές	Αυξημένες ηπατικές βιοχημικές τιμές ^{^#}
Όχι συχνές	Ηπατομεγαλία, Ηπατίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Συχνές	Εξάνθημα [^] , Κνησμός
Όχι συχνές	Πετέχειες, Αλωπεκία, Φαρμακευτικό εξάνθημα, Δερματίτιδα [^]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Όχι συχνές	Πόνος στην πλάτη
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Πόνος στο στήθος [^] , Κόπωση
Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα, [^] Κακουχία, Εξασθένιση
[^] Επισήμανση της ομαδοποίησης των κατάλληλων προτιμώμενων όρων σε μια ενιαία ιατρική έννοια. [#] Βλ. παράγραφο με τίτλο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Εργαστηριακές επιδράσεις

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

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

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

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

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

Μηχανισμός δράσης

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

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

Μικροβιολογία

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

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

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

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

Μηχανισμός(οί) αντίστασης

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

να αποκλειστεί η διασταυρούμενη αντοχή με τη βορικοναζόλη και άλλους αντιμυκητιασικούς παράγοντες τριαζόλης.

Όρια ευαισθησίας κατά EUCAST

Είδη <i>Aspergillus</i>	Ελάχιστη Ανασταλτική Πυκνότητα (MIC) Όριο ευαισθησίας (mg/L)	
	≤S (Ευαίσθητο)	>R (Ανθεκτικό)
<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

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Αντιμετώπιση της διηθητικής ασπεργίλλωσης

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

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

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

Αντιμετώπιση της μουκορμύκωσης

Σε μια ανοικτής επισήμανσης, μη-ελεγχόμενη μελέτη, 37 ασθενείς με αποδεδειγμένη ή πιθανή μουκορμύκωση έλαβαν ισαβουκοναζόλη στο ίδιο δοσολογικό σχήμα, όπως αυτό που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της διηθητικής ασπεργίλλωσης. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν 84 ημέρες για το σύνολο του πληθυσμού των ασθενών με μουκορμύκωση και 102 ημέρες για τους 21 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τη μουκορμύκωση. Για τους ασθενείς με πιθανή ή αποδεδειγμένη μουκορμύκωση, όπως ορίστηκε από την ανεξάρτητη Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων, η θνησιμότητα από κάθε αίτιο κατά την Ημέρα 84 ήταν 43,2% (16/37) για το συνολικό πληθυσμό των ασθενών, 42,9% (9/21) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη ως βασική (primary treatment) θεραπεία και 43,8% (7/16) για τους ασθενείς με μουκορμύκωση που λάμβαναν ισαβουκοναζόλη και είτε ήταν ανθεκτικοί είτε δεν ανέχονταν την προηγούμενη αντιμυκητιασική θεραπεία (κυρίως θεραπείες με βάση -την αμφοτερικίνη

B). Η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων αξιολόγησε το συνολικό ποσοστό επιτυχίας στο τέλος της θεραπείας ως 11/35 (31,4%), με 5 ασθενείς να θεωρούνται ότι έχουν επιτύχει πλήρη θεραπεία και 6 ασθενείς μερική θεραπεία. Μια σταθερή απόκριση παρατηρήθηκε σε επιπλέον 10/35 ασθενείς (28,6%). Από 9 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizopus* spp., 4 ασθενείς έδειξαν ευνοϊκή ανταπόκριση στην ισαβουκοναζόλη. Σε 5 ασθενείς με μουκορμύκωση από *Rhizomucor* spp., δεν παρατηρήθηκαν ευνοϊκές αποκρίσεις. Η κλινική εμπειρία σε άλλα είδη είναι πολύ περιορισμένη (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomicor elegans* n=1).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

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

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

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

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

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

Χρόνος ημίσειας ζωής (h)	110	115
--------------------------	-----	-----

Επίδραση της τροφής στην απορρόφηση

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

Κατανομή

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

Βιομετασχηματισμός

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

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

Αποβολή

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

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

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Παιδιατρικοί ασθενείς

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Η ισαβουκοναζόλη δεν είναι εύκολα διυλίσιμη (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

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

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

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

Η χορήγηση θειικού ισαβουκοναζόνιου σε αρουραίους σε δόση 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200mg ισαβουκοναζόλης) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης έως και την περίοδο του απογαλακτισμού έδειξε αυξημένη περιγεννητική θνησιμότητα των νεογνών. Η ενδομήτρια έκθεση στο δραστικό τμήμα, την ισαβουκοναζόλη, δεν είχε καμία επίδραση στη γονιμότητα των επιζώντων νεογνών.

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

Η ισαβουκοναζόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών αρουραίων που έλαβαν από του στόματος δόσεις έως 90 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200mg ισαβουκοναζόλης).

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

Η ισαβουκοναζόλη έχει καταδείξει καρκινογόνο δυναμικό σε μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών σε τρωκτικά. Ηπατικοί όγκοι και όγκοι θυρεοειδούς είναι πιθανό να προκαλούνται από έναν ειδικό για τα τρωκτικά μηχανισμό που δεν είναι σχετικός για τους ανθρώπους. Παρατηρήθηκαν δερματικά ινώματα και ινοσαρκώματα σε αρσενικούς αρουραίους. Ο υποκείμενος μηχανισμός αυτής της επίδρασης είναι άγνωστος. Σε θηλυκούς αρουραίους παρατηρήθηκαν αδενώματα του ενδομητρίου και καρκινώματα της μήτρας, τα οποία είναι πιθανό να οφείλονται σε ορμονική διαταραχή. Δεν υπάρχει όριο ασφάλειας

για αυτές τις επιδράσεις. Η σημασία των όγκων του δέρματος και της μήτρας για τους ανθρώπους δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Η ισαβουκοναζόλη αδρανοποίησε το κανάλι καλίου hERG και το κανάλι ασβεστίου τύπου L με IC₅₀ 5,82 μM και 6,57 μM αντίστοιχα (34 και 38 φορές την ανθρώπινη μη δεσμευμένη με πρωτεΐνη C_{max} στη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο (MRHD), αντίστοιχα). Οι *in vivo* τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν έδειξαν παράταση QTcF σε δόσεις μέχρι και 40 mg/kg/ημέρα (περίπου 1,0 φορά τη συστηματική έκθεση στην ανθρώπινη κλινική δόση συντήρησης των 200mg ισαβουκοναζόλης).

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου

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

Κέλυφος καψακίου

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

Μελάνι εκτύπωσης

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/15/1036/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Οκτωβρίου 2015
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 13 Αυγούστου 2020.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

10/2021

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