https://vnras.com/drug/

Rx Pfizer

CRESEMBA®

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

1. TÊN THUỐC

CRESEMBA

2. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC

Thành phần hoạt chất:
Mỗi viên nang có chứa 100 mg isavuconazole (dưới dạng 186,3 mg isavuconazonium sulfate).
Thành phần tá dược: xem mục 6.1.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng
Thân nang màu nâu đỏ có in "100" bằng mực đen và nắp nang màu trắng có in chữ "C" bằng mực đen.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

CRESEMBA được chỉ định ở người lớn để điều trị
- nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn
- nhiễm nấm *Mucorales* ở bệnh nhân không thích hợp với amphotericin B (xem các mục 4.4 và 5.1)

Cần xem thêm hướng dẫn chính thức về việc sử dụng thích hợp các thuốc kháng nấm.

4.2 Liều dùng và cách dùng

Liều dùng
Liều tấn công (lọ)
Liều tấn công được khuyến nghị là một lọ sau khi hoàn nguyên và pha loãng (tương đương với 200 mg isavuconazole) mỗi 8 giờ trong 48 giờ đầu tiên (tổng cộng 6 lần sử dụng).
Liều duy trì
Liều duy trì được khuyến nghị là một lọ sau khi hoàn nguyên và pha loãng (tương đương với 200 mg isavuconazole) ngày một lần, bắt đầu 12 đến 24 giờ sau liều tấn công cuối cùng.
Thời gian điều trị cần được quyết định theo đáp ứng lâm sàng (xem mục 5.1).

Để điều trị dài hạn quá 6 tháng, cần phải cân nhắc cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ (xem các mục 5.1 và 5.3)
Chuyển sang isavuconazole dạng uống
CRESEMBA cũng được cung cấp dưới dạng viên nang cứng chứa 100 mg isavuconazole.
Liều tấn công (viên nang cứng)
Liều tấn công được khuyến nghị là 2 viên uống (tương đương với 200 mg isavuconazole) mỗi 8 giờ trong 48 giờ đầu tiên (tổng cộng 6 lần sử dụng).
Liều duy trì
Liều duy trì được khuyến nghị là 2 viên uống (tương đương với 200 mg isavuconazole) ngày một lần, bắt đầu 12 đến 24 giờ sau liều tấn công cuối cùng.
Thời gian điều trị cần được quyết định theo đáp ứng lâm sàng (xem mục 5.1).
Để điều trị dài hạn quá 6 tháng, cần phải cân nhắc cẩn thận cân bằng lợi ích/nguy cơ (xem các mục 5.1 và 5.3).
Chuyển sang truyền tĩnh mạch
CRESEMBA cũng được cung cấp dưới dạng bột pha dung dịch đậm đặc để pha dung dịch truyền có chứa 200 mg isavuconazole.
Trên cơ sở sinh khả dụng qua đường uống cao (98%, xem mục 5.2), chuyển đổi giữa việc dùng qua tĩnh mạch và dùng qua đường uống là thích hợp khi có chỉ định lâm sàng.
Người cao tuổi
Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi; tuy nhiên, kinh nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế.
Suy giảm chức năng thận
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bao gồm bệnh nhân suy thận thời kỳ cuối (xem mục 5.2).
Suy giảm chức năng gan
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ hoặc vừa (Child-Pugh loại A và B) (xem các mục 4.4 và 5.2).
Isavuconazole chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (Child-Pugh loại C). Không khuyến nghị sử dụng ở những bệnh nhân này trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ (xem các mục 4.4, 4.8 và 5.2).
Bệnh nhân nhi
Tính hiệu quả và an toàn của CRESEMBA ở trẻ em dưới 18 tuổi chưa được thiết lập. Không có thông tin.
Cách dùng (lọ)
Dùng đường tĩnh mạch.
Các thận trọng trước khi xử lý hoặc cho dùng thuốc
CRESEMBA phải được hoàn nguyên và sau đó pha loãng tiếp đến nồng độ tương ứng khoảng 0,8 mg/mL isavuconazole trước khi truyền tĩnh mạch trong tối thiểu 1 giờ để giảm nguy cơ gặp phải các phản ứng liên quan đến truyền thuốc. Dịch truyền phải được truyền qua một bộ dây truyền dịch có bộ lọc trong đường truyền với màng lọc làm bằng polyethersulfone (PES) và kích thước lỗ lọc từ 0,2 µm đến 1,2 µm. Chỉ được dùng CRESEMBA bằng cách truyền tĩnh mạch.
Cách dùng (viên nang cứng)
Viên nang CRESEMBA có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Phải nuốt nguyên viên nang CRESEMBA. Không nhai, nghiền, hòa tan hay mở viên thuốc.

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào liệt kê ở mục 6.1.
Dùng đồng thời với ketoconazole (xem mục 4.5).
Dùng đồng thời với ritonavir liều cao (> 200 mg mỗi 12 giờ) (xem mục 4.5).
Dùng đồng thời với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh như là rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturate tác dụng kéo dài (ví dụ: phenobarbital), phenytoin và St. John's wort hoặc với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình như là efavirenz, nafcillin và etravirine (xem mục 4.5).
Bệnh nhân có hội chứng khoảng QT ngắn có tính gia đình (xem mục 4.4).

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Quá mẫn
Cần thận trọng khi kê đơn isavuconazole cho bệnh nhân quá mẫn với các thuốc kháng nấm nhóm azole khác. Quá mẫn với isavuconazole có thể dẫn đến các phản ứng bất lợi bao gồm: hạ huyết áp, suy hô hấp, khó thở, ban đỏ nhiễm sắc do thuốc, ngứa và phát ban.
Phản ứng bất lợi nặng trên da
Các phản ứng bất lợi nặng trên da, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson, đã được báo cáo trong quá trình điều trị bằng thuốc kháng nấm nhóm azole. Nếu bệnh nhân gặp phải phản ứng bất lợi nặng trên da, cần ngưng dùng CRESEMBA.
Tim mạch
Rút ngắn khoảng QT
Chống chỉ định dùng isavuconazole ở bệnh nhân có hội chứng khoảng QT ngắn có tính gia đình (xem mục 4.3).
Trong một nghiên cứu QT ở đối tượng người khỏe mạnh, isavuconazole làm rút ngắn khoảng QTc có liên quan đến nồng độ. Với phác đồ liều 200 mg, chênh lệch giá trị trung bình theo phương pháp bình phương tối thiểu (Least Squares Mean - LSM) so với giả dược là 13,1 ms 2 giờ sau khi dùng thuốc [CI 90%: 17,1; 9,1 ms]. Tăng liều lên 600 mg cho kết quả chênh lệch LSM so với giả dược là 24,6 ms 2 giờ sau khi dùng thuốc [CI 90%: 28,7; 20,4 ms].
Phải thận trọng khi kê đơn isavuconazole cho bệnh nhân đang dùng các thuốc khác được biết là làm giảm khoảng QT, chẳng hạn như rufinamide.
Tăng transaminase gan hoặc viêm gan
Tăng transaminase gan đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng (xem mục 4.8). Các trường hợp tăng transaminase gan hiếm khi cần phải ngưng dùng isavuconazole. Cần cân nhắc theo dõi men gan, khi được chỉ định lâm sàng. Viêm gan đã được báo cáo với các thuốc kháng nấm nhóm azole bao gồm cả isavuconazole.

Suy giảm chức năng gan nặng
Isavuconazole chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (Child-Pugh loại C). Không khuyến nghị sử dụng ở những bệnh nhân này trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ. Phải theo dõi cẩn thận khả năng nhiễm độc thuốc ở những bệnh nhân này (xem các mục 4.2, 4.8 và 5.2).
Dùng đồng thời với các thuốc khác
Các thuốc ức chế CYP3A4/5
Chống chỉ định dùng ketoconazole (xem mục 4.3). Đối với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh là lopinavir/ritonavir, đã quan sát thấy mức độ phơi nhiễm isavuconazole tăng gấp 2 lần. Đối với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác, có thể xảy ra ảnh hưởng ít rõ ràng hơn. Không cần điều chỉnh liều isavuconazole khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh, tuy nhiên, cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên (xem mục 4.5).
Các thuốc cảm ứng CYP3A4/5
Dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ như aprepitant, prednisone, và pioglitazone, có thể làm giảm nhẹ đến vừa nồng độ isavuconazole trong huyết tương; cần tránh dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ (xem mục 4.5).
Các chất nền của CYP3A4/5 bao gồm các thuốc ức chế miễn dịch
Isavuconazole có thể được xem là một thuốc ức chế CYP3A4/5 trung bình, và mức độ phơi nhiễm toàn thân với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4 có thể tăng khi dùng đồng thời với isavuconazole. Dùng đồng thời isavuconazole với các chất nền của CYP3A4 như các thuốc ức chế miễn dịch tacrolimus, sirolimus hoặc ciclosporin có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm toàn thân với những thuốc này. Có thể cần điều chỉnh liều và theo dõi thuốc điều trị thích hợp trong khi dùng đồng thời (xem mục 4.5).
Các chất nền của CYP2B6
Isavuconazole là một thuốc cảm ứng CYP2B6. Mức độ phơi nhiễm toàn thân với các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2B6 có thể giảm khi dùng đồng thời với isavuconazole. Do đó, phải thận trọng khi các chất nền của CYP2B6, đặc biệt là các thuốc có khoảng điều trị hẹp như cyclophosphamide, được dùng đồng thời với isavuconazole. Chống chỉ định sử dụng chất nền của CYP2B6 là efavirenz với isavuconazole vì efavirenz là một thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình (xem mục 4.3).
Các chất nền của P-gp
Isavuconazole có thể làm tăng mức độ phơi nhiễm các thuốc là chất nền của P-gp. Có thể cần điều chỉnh liều của thuốc là chất nền của P-gp, đặc biệt là các thuốc có khoảng điều trị hẹp như digoxin, colchicine và dabigatran etexilate, khi dùng đồng thời với isavuconazole (xem mục 4.5).
Các hạn chế của dữ liệu lâm sàng
Dữ liệu lâm sàng về isavuconazole trong điều trị nhiễm nấm *Mucorales* chỉ giới hạn ở một nghiên cứu lâm sàng tiến cứu không có đối chứng ở 37 bệnh nhân có bằng chứng hoặc có thể nhiễm nấm *Mucorales* đã dùng isavuconazole để điều trị ban đầu, hoặc do các phương pháp điều trị kháng nấm khác (chủ yếu là amphotericin B) không thích hợp.

Đối với các loài *Mucorales* cụ thể, có rất ít dữ liệu về hiệu quả lâm sàng, thường chỉ ở một hoặc hai bệnh nhân (xem mục 5.1). Dữ liệu về độ nhạy của thuốc chỉ có ở một nhóm nhỏ các trường hợp. Những dữ liệu này cho biết rằng nồng độ của isavuconazole cần để ức chế *in vitro* rất khác nhau giữa các giống/loài trong bộ *Mucorales*, và thường cao hơn nồng độ cần để ức chế các loài *Aspergillus*. Cần lưu ý rằng không có nghiên cứu dò liều nào cho bệnh nhiễm nấm *Mucorales*, và bệnh nhân được dùng isavuconazole với liều giống như để điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Khả năng ảnh hưởng của các thuốc khác đến dược động học của isavuconazole
Isavuconazole là một chất nền của CYP3A4 và CYP3A5 (xem mục 5.2). Dùng đồng thời với các thuốc ức chế CYP3A4 và/hoặc CYP3A5 có thể làm tăng nồng độ isavuconazole trong huyết tương. Dùng đồng thời các thuốc cảm ứng CYP3A4 và/hoặc CYP3A5 có thể làm giảm nồng độ isavuconazole trong huyết tương.
Các thuốc ức chế CYP3A4/5
Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole với thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh là ketoconazole, vì thuốc này có thể làm tăng đáng kể nồng độ isavuconazole trong huyết tương (xem các mục 4.3 và 4.5).
Đối với thuốc ức chế CYP3A4 mạnh là lopinavir/ritonavir, đã quan sát thấy mức độ phơi nhiễm isavuconazole tăng gấp 2 lần. Đối với các thuốc ức chế CYP3A4 mạnh khác, như clarithromycin, indinavir và saquinavir, có thể xảy ra ảnh hưởng ít rõ ràng hơn, căn cứ trên hoạt lực tương đối của thuốc. Không cần điều chỉnh liều isavuconazole khi dùng đồng thời với thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh, tuy nhiên, cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên (xem mục 4.4).
Không cần điều chỉnh liều đối với các thuốc ức chế CYP3A4/5 nhẹ.
Các thuốc cảm ứng CYP3A4/5
Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh như rifampicin, rifabutin, carbamazepine, barbiturate tác dụng kéo dài (ví dụ: phenobarbital), phenytoin và St. John's wort, hoặc với các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình như là efavirenz, nafcillin và etravirine, vì các thuốc này có thể làm giảm đáng kể nồng độ isavuconazole trong huyết tương (xem mục 4.3).
Dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ như aprepitant, prednisone, và pioglitazone, có thể làm giảm nhẹ đến vừa nồng độ isavuconazole trong huyết tương; cần tránh dùng đồng thời với thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ (xem mục 4.4).
Chống chỉ định dùng đồng thời với ritonavir liều cao (> 200 mg, 2 lần một ngày), vì ritonavir liều cao có thể cảm ứng CYP3A4/5 và làm giảm nồng độ isavuconazole trong huyết tương (xem mục 4.3).
Khả năng isavuconazole ảnh hưởng đến mức độ phơi nhiễm các thuốc khác
Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP3A4/5
Isavuconazole là một thuốc ức chế CYP3A4/5 trung bình; dùng đồng thời isavuconazole với các thuốc là chất nền của CYP3A4/5 có thể làm tăng nồng độ của những thuốc này trong huyết tương.
Các thuốc được chuyển hóa bởi CYP2B6
Isavuconazole là một thuốc cảm ứng CYP2B6 nhẹ; dùng đồng thời isavuconazole có thể làm giảm nồng độ các thuốc là chất nền của CYP2B6 trong huyết tương.
Các thuốc được vận chuyển bởi P-gp trong ruột
Isavuconazole là một thuốc ức chế P-glycoprotein (P-gp) nhẹ; dùng đồng thời với isavuconazole có thể làm tăng nồng độ các thuốc là chất nền của P-gp trong huyết tương.
Các thuốc được vận chuyển bởi BCRP
Isavuconazole là một thuốc ức chế BCRP *in vitro*, và do đó, nồng độ các thuốc là chất nền của BCRP trong huyết tương có thể tăng lên. Phải thận trọng khi dùng isavuconazole đồng thời với các chất nền của BCRP.
Các thuốc được bài tiết ở thận thông qua protein vận chuyển
Isavuconazole là một thuốc ức chế nhẹ chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (Organic Cation Transporter 2 - OCT2). Dùng đồng thời isavuconazole với các thuốc là chất nền của OCT2 có thể làm tăng nồng độ của những thuốc này trong huyết tương.
Các chất nền của uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT)
Isavuconazole là một thuốc ức chế nhẹ UGT. Dùng đồng thời isavuconazole với các thuốc là chất nền của UGT có thể làm tăng nhẹ nồng độ của những thuốc này trong huyết tương.
Bảng tương tác thuốc
Các tương tác giữa isavuconazole và thuốc dùng đồng thời được liệt kê trong Bảng 1 (tăng được biểu thị bằng dấu "↑", giảm là dấu "↓"), sắp xếp theo nhóm thuốc điều trị. Trừ khi có ghi chú khác, các nghiên cứu trình bày trong Bảng 1 đã được tiến hành với liều isavuconazole được khuyến nghị.

Bảng 1 Tương tác

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	**Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)**	**Khuyến nghị về việc dùng đồng thời**
Thuốc chống co giật		
Carbamazepine, phenobarbital và phenytoin (các thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh)	Nồng độ isavuconazole có thể giảm (Cảm ứng CYP3A bởi carbamazepine, phenytoin và barbiturate tác dụng kéo dài như phenobarbital).	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và carbamazepine, phenytoin và barbiturate tác dụng kéo dài như phenobarbital.

https://vnras.com/drug/

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Thuốc kháng khuẩn		
Rifampicin (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh)	Isavuconazole: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 75% (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và rifampin.
Rifabutin (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm đáng kể. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và rifabutin.
Nafcillin (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm đáng kể. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và nafcillin.
Clarithromycin (thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể tăng. (Ức chế CYP3A4/5)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole; cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên.
Thuốc kháng nấm		
Ketoconazole (thuốc ức chế CYP3A4/5 mạnh)	Isavuconazole: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (Ức chế CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và ketoconazole.
Thuốc thảo dược		
St. John's wort (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm đáng kể. (Cảm ứng CYP3A4).	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và St. John's wort.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Các thuốc ức chế miễn dịch		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (chất nền của CYP3A4/5)	Ciclosporin: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (Ức chế CYP3A4)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: theo dõi nồng độ trong huyết tương và điều chỉnh liều thích hợp nếu cần.
Mycophenolate mofetil (MMF) (chất nền của UGT)	Acid mycophenolic (MPA, chất chuyển hoá có hoạt tính) AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (Ức chế UGT)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. MMF: cần phải theo dõi các tình trạng nhiễm độc liên quan đến MPA.
Prednisone (chất nền của CYP3A4)	Prednisolone (chất chuyển hoá có hoạt tính): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (Ức chế CYP3A4) Nồng độ isavuconazole có thể giảm. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Cần tránh dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ.
Opioid		
Opiate tác dụng ngắn (alfentanyl, fentanyl) (chất nền của CYP3A4/5)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ opiate tác dụng ngắn có thể tăng. (Ức chế CYP3A4/5).	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Các opiate tác dụng ngắn (alfentanyl, fentanyl): theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc nào, và giảm liều nếu cần.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Methadone (chất nền của CYP3A4/5, 2B6 và 2C9)	S-methadone (đồng phân opiate không có hoạt tính) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% Giảm 40% thời gian bán thải cuối R-methadone (đồng phân opiate có hoạt tính). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (Cảm ứng CYP2B6)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Methadone: không cần điều chỉnh liều.
Thuốc chống ung thư		
Vinca alkaloid (vincristine, vinblastine) (chất nền của P-gp)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ của vinca alkaloid có thể tăng. (Ức chế P-gp)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Vinca alkaloid: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc nào, và giảm liều nếu cần.
Cyclophosphamide (chất nền của CYP2B6)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ cyclophosphamide có thể giảm. (Cảm ứng CYP2B6)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Cyclophosphamide: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng giảm hiệu quả nào, và tăng liều nếu cần.
Methotrexate (chất nền của BCRP, OAT1, OAT3)	Methotrexate: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-hydroxymetabolite: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Chưa rõ cơ chế)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Methotrexate: không cần điều chỉnh liều.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Các thuốc chống ung thư khác (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (chất nền của BCRP)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan có thể tăng. (Ức chế BCRP)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone hoặc topotecan: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc nào, và giảm liều nếu cần.
Thuốc chống nôn		
Aprepitant (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Cần tránh dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ.
Thuốc chống đái tháo đường		
Metformin (chất nền của OCT1, OCT2 và MATE1)	Metformin: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23% (Ức chế OCT2)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Metformin: có thể cần giảm liều.
Repaglinide (chất nền của CYP2C8 và OATP1B1)	Repaglinide: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Repaglinide: không cần điều chỉnh liều.
Thuốc chống đông máu		
Dabigatran etexilate (chất nền của P-gp)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ dabigatran etexilate có thể tăng. (Ức chế P-gp).	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Dabigatran etexilate có khoảng điều trị hẹp và cần được theo dõi và giảm liều nếu cần.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Warfarin (chất nền của CYP2C9)	S-warfarin AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-warfarin AUC_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Warfarin: không cần điều chỉnh liều.
Các thuốc kháng retrovirus		
Lopinavir 400 mg/ Ritonavir 100 mg (Thuốc ức chế mạnh và chất nền của CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a]) Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Chưa rõ cơ chế) Isavuconazole: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (Ức chế CYP3A4/5)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole; cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên. Lopinavir/ritonavir: không cần điều chỉnh liều đối với lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg mỗi 12 giờ, mà cần theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng giảm hiệu quả kháng virus nào.
Ritonavir (tại liều > 200 mg mỗi 12 giờ) (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 mạnh)	Chưa được nghiên cứu. Ritonavir tại liều cao có thể làm giảm đáng kể nồng độ isavuconazole. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và ritonavir liều cao (> 200 mg mỗi 12 giờ).
Efavirenz (thuốc cảm ứng trung bình CYP3A4/5 và chất nền của CYP2B6)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ efavirenz có thể giảm. (Cảm ứng CYP2B6) Nồng độ thuốc isavuconazole có thể giảm đáng kể. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và efavirenz.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Etravirine (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 trung bình)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm đáng kể. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Chống chỉ định dùng đồng thời isavuconazole và etravirine.
Indinavir (Thuốc ức chế mạnh và chất nền của CYP3A4/5)	Indinavir:[b]) AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Chưa rõ cơ chế) Nồng độ isavuconazole có thể tăng. (Ức chế CYP3A4/5)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole; cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên. Indinavir: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng giảm hiệu quả kháng virus nào, và tăng liều nếu cần.
Saquinavir (thuốc ức chế CYP3A4 mạnh)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ saquinavir có thể giảm (như quan sát thấy với lopinavir/ritonavir) hoặc tăng (ức chế CYP3A4). Nồng độ isavuconazole có thể tăng. (Ức chế CYP3A4/5).	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole; cần phải thận trọng vì các phản ứng bất lợi của thuốc có thể tăng lên. Saquinavir: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc và/hoặc giảm hiệu quả kháng virus nào, và điều chỉnh liều nếu cần
NNRTI khác (ví dụ: nevirapine) (thuốc cảm ứng và chất nền của CYP3A4/5 và 2B6)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ NNRTI có thể giảm (cảm ứng CYP2B6 bởi isavuconazole) hoặc tăng. (Ức chế CYP3A4/5)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. NNRTI: theo dõi cẩn thận sự xuất hiện của bất kỳ tình trạng nhiễm độc thuốc và/hoặc giảm hiệu quả kháng virus nào, và điều chỉnh liều nếu cần.

https://vnras.com/drug/

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Thuốc kháng acid		
Esomeprazole (chất nền của CYP2C19 và pH dạ dày ↑)	Isavuconazole: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Esomeprazole: không cần điều chỉnh liều.
Omeprazole (chất nền của CYP2C19 và pH dạ dày ↑)	Omeprazole: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Omeprazole: không cần điều chỉnh liều.
Thuốc hạ lipid		
Atorvastatin và các statin khác (chất nền của CYP3A4, ví dụ: simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (chất nền của CYP3A4/5 và/hoặc BCRP)	Atorvastatin: AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% Các statin khác không được nghiên cứu. Nồng độ statin có thể tăng. (Ức chế CYP3A4/5 hoặc BCRP)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Dựa trên kết quả với atorvastatin, không cần điều chỉnh liều statin. Cần phải theo dõi các phản ứng bất lợi điển hình của statin.
Pioglitazone (thuốc cảm ứng CYP3A4/5 nhẹ)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ isavuconazole có thể giảm. (Cảm ứng CYP3A4/5)	Cần tránh dùng đồng thời trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ.
Thuốc chống loạn nhịp tim		
Digoxin (chất nền của P-gp)	Digoxin: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (Ức chế P-gp)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Digoxin: cần theo dõi nồng độ digoxin trong huyết thanh và sử dụng kết quả thu được để chuẩn độ liều digoxin.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Các thuốc tránh thai đường uống		
Ethinyl oestradiol và norethindrone (chất nền của CYP3A4/5)	Ethinyl oestradiol AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Norethindrone AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Ethinyl oestradiol và norethindrone: không cần điều chỉnh liều.
Thuốc chống ho		
Dextromethorphan (chất nền của CYP2D6)	Dextromethorphan: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Dextrorphan (chất chuyển hoá có hoạt tính): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Dextromethorphan: không cần điều chỉnh liều.
Benzodiazepine		
Midazolam (chất nền của CYP3A4/5)	Midazolam dùng qua đường uống: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (Ức chế CYP3A4)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Midazolam: khuyến nghị theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng, và giảm liều nếu cần.
Thuốc chống gút		
Colchicine (chất nền của P-gp)	Chưa được nghiên cứu. Nồng độ colchicine có thể tăng. (Ức chế P-gp)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Colchicine có chỉ số điều trị hẹp và cần được theo dõi, giảm liều nếu cần.

Thuốc dùng đồng thời theo nhóm điều trị	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc/ Mức thay đổi trung bình nhân (%) của AUC, C_{max} (Cơ chế tương tác)	Khuyến nghị về việc dùng đồng thời
Các sản phẩm tự nhiên		
Caffeine (chất nền của CYP1A2)	Caffeine: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Caffeine: không cần điều chỉnh liều.
Thuốc hỗ trợ cai thuốc lá		
Bupropion (chất nền của CYP2B6)	Bupropion: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (Cảm ứng CYP2B6)	Không cần điều chỉnh liều isavuconazole. Bupropion: tăng liều nếu cần.

NNRTI, thuốc ức chế enzym phiên mã ngược không nucleoside; P-gp, P-glycoprotein.

a) % giảm của các giá trị mức đáy trung bình

b) Indinavir chỉ được nghiên cứu sau khi dùng liều đơn 400 mg isavuconazole.

AUC_{inf} = diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian được ngoại suy đến vô cực; AUC_{tau} = diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian trong khoảng thời gian 24 giờ ở trạng thái ổn định; C_{max} = nồng độ đỉnh trong huyết tương; $C_{min,ss}$ = mức đáy ở trạng thái ổn định.

4.6 Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Mang thai

Không có dữ liệu từ việc sử dụng CRESEMBA ở phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu ở động vật đã cho thấy độc tính lên sự sinh sản (xem mục 5.3). Chưa xác định được nguy cơ tiềm ẩn trên người.

Không được sử dụng CRESEMBA trong khi mang thai ngoại trừ ở bệnh nhân nhiễm nấm nặng hoặc có khả năng đe doạ tính mạng mà có thể sử dụng isavuconazole ở người đó nếu lợi ích dự kiến lớn hơn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Phụ nữ có khả năng sinh con

Không khuyến nghị sử dụng CRESEMBA cho phụ nữ có khả năng sinh con không sử dụng biện pháp tránh thai.

Cho con bú

Dữ liệu dược lực học/độc tính hiện có ở động vật đã cho thấy hiện tượng tiết isavuconazole/chất chuyển hoá vào sữa (xem mục 5.3).

Nguy cơ cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ không thể được loại trừ.

Cần ngừng cho con bú trong khi điều trị bằng CRESEMBA.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu về ảnh hưởng của isavuconazole lên khả năng sinh sản ở người. Các nghiên cứu ở động vật không có thấy suy giảm khả năng sinh sản ở chuột cống đực hoặc cái (xem mục 5.3).

4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Isavuconazole có khả năng ảnh hưởng trung bình lên khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Bệnh nhân cần tránh lái xe hoặc vận hành máy móc nếu gặp phải các triệu chứng của tình trạng lú lẫn, ngủ gà, ngất, và/hoặc chóng mặt.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Tóm tắt tính an toàn

Các phản ứng bất lợi liên quan đến điều trị thường gặp nhất là tăng kết quả chỉ số xét nghiệm về gan (7,9%), buồn nôn (7,4%), nôn (5,5%), khó thở (3,2%), đau bụng (2,7%), tiêu chảy (2,7%), phản ứng tại chỗ tiêm (2,2%), đau đầu (2,0%), giảm kali máu (1,7%) và phát ban (1,7%).

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất dẫn đến phải ngưng vĩnh viễn điều trị bằng isavuconazole là tình trạng lú lẫn (0,7%), suy thận cấp tính (0,7%), tăng bilirubin trong máu (0,5%), co giật (0,5%), khó thở (0,5%), động kinh (0,5%), suy hô hấp (0,5%) và nôn (0,5%).

Bảng danh sách các phản ứng bất lợi

Bảng 2 trình bày các phản ứng bất lợi khi sử dụng isavuconazole trong điều trị nhiễm nấm xâm lấn, theo phân loại hệ cơ quan và tần suất.

Tần suất của các phản ứng bất lợi được định nghĩa như sau: rất thường gặp (≥ 1/10); thường gặp (≥ 1/100 đến < 1/10); và ít gặp (≥ 1/1000 đến < 1/100).

Trong mỗi nhóm tần suất, các phản ứng bất lợi được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Bảng 2 Tóm tắt các phản ứng bất lợi theo Phân loại hệ cơ quan của MedDRA và tần suất

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính; giảm tiểu cầu^; giảm ba dòng tế bào máu; giảm bạch cầu^; thiếu máu^
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Quá mẫn^
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Giảm kali máu; chán ăn
Ít gặp	Giảm magnesi máu; hạ đường huyết; giảm albumin máu; suy dinh dưỡng^;

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Mê sảng^#
Ít gặp	Trầm cảm; mất ngủ^
Rối loạn hệ thần kinh	
Thường gặp	Đau đầu; ngủ gà
Ít gặp	Co giật^; ngất; chóng mặt; dị cảm^; Bệnh não; tiền ngất xỉu; bệnh thần kinh ngoại biên; rối loạn vị giác;
Rối loạn tai và mê lộ	
Ít gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	
Ít gặp	Rung nhĩ; nhịp tim nhanh; nhịp tim chậm^; đánh trống ngực Cuồng động nhĩ; rút ngắn khoảng QT trên điện tâm đồ; nhịp tim nhanh trên thất; ngoại tâm thu thất; ngoại tâm thu trên thất
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Viêm tắc tĩnh mạch^
Ít gặp	Trụy tuần hoàn; hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
Thường gặp	Khó thở;^ suy hô hấp cấp^
Ít gặp	Co thắt phế quản; thở nhanh; ho ra máu; chảy máu cam
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn; tiêu chảy; buồn nôn; đau bụng^
Ít gặp	Khó tiêu; táo bón; chướng bụng
Rối loạn gan mật	
Thường gặp	Tăng kết quả chỉ số xét nghiệm hóa học về gan^#

Phân loại hệ cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Ít gặp	Gan lách phì đại; viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Thường gặp	Phát ban^; ngứa
Ít gặp	Đốm xuất huyết; rụng tóc; ban đỏ nhiễm sắc do thuốc; viêm da^
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Ít gặp	Đau lưng
Rối loạn thận và tiết niệu	
Thường gặp	Suy thận
Rối loạn chung và tình trạng tại nơi sử dụng thuốc	
Thường gặp	Đau ngực^; mệt mỏi
Ít gặp	khó chịu; suy nhược

^ Biểu thị rằng đã nhóm các thuật ngữ được ưu tiên thích hợp vào một khái niệm y khoa duy nhất.

Xem mục Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc dưới đây.

Mô tả các phản ứng bất lợi chọn lọc

Mê sảng bao gồm các phản ứng của tình trạng lú lẫn.

Tăng kết quả chỉ số xét nghiệm hóa học về gan bao gồm các biến cố tăng alanine aminotransferase, tăng aspartate aminotransferase, tăng phosphatase kiềm trong máu, tăng bilirubin trong máu, tăng lactate dehydrogenase trong máu, tăng gamma-glutamyltransferase, tăng men gan, chức năng gan bất thường, tăng bilirubin trong máu, kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường, và tăng transaminase.

Ảnh hưởng lên kết quả xét nghiệm

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, chọn ngẫu nhiên, có đối chứng với thuốc thật ở 516 bệnh nhân bị bệnh nấm xâm lấn do các loài *Aspergillus* hoặc nấm sợi khác gây ra, tăng transaminase gan (alanine aminotransferase hoặc aspartate aminotransferase) > 3 × Giới hạn trên của trị số bình thường (Upper Limit of Normal, ULN) đã được báo cáo ở cuối quá trình điều trị nghiên cứu ở 4,4% bệnh nhân dùng isavuconazole. Đã gặp phải hiện tượng tăng rõ rệt transaminase gan > 10 × ULN ở 1,2% bệnh nhân dùng isavuconazole.

https://vnras.com/drug/

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ
Việc báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Nhân viên y tế được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng bất lợi nghi ngờ nào.

4.9 Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng
Các triệu chứng được báo cáo thường xuyên hơn ở các liều isavuconazole cao hơn liều điều trị (tương đương với isavuconazole 600 mg/ngày) được đánh giá trong một nghiên cứu QT so với ở nhóm liều điều trị (tương đương với liều isavuconazole 200 mg/ngày) bao gồm: đau đầu; chóng mặt, dị cảm, ngủ gà, rối loạn chú ý, rối loạn vị giác, khô miệng, tiêu chảy, giảm xúc giác miệng, nôn ói, nóng bừng mặt, lo âu, bồn chồn, đánh trống ngực, nhịp tim nhanh, sợ ánh sáng và đau khớp.
Xử trí quá liều
Isavuconazole không bị loại bỏ bằng cách thẩm tách máu. Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho isavuconazole. Trong trường hợp dùng quá liều, nên tiến hành điều trị hỗ trợ.

5. ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc kháng nấm dùng toàn thân, dẫn xuất triazole, mã ATC: J02AC05
Cơ chế tác dụng
Isavuconazole là phần phân tử có hoạt tính được hình thành sau khi dùng isavuconazonium sulfate qua đường uống hoặc qua tĩnh mạch (xem mục 5.2).
Isavuconazole thể hiện tác dụng kháng nấm bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp ergosterol, một thành phần chính của màng tế bào nấm, thông qua ức chế enzym phụ thuộc cytochrome P-450 lanosterol 14-alpha-demethylase, chịu trách nhiệm chuyển đổi lanosterol thành ergosterol. Điều này dẫn đến sự tích lũy các tiền chất sterol đã methyl hóa và cạn kiệt ergosterol bên trong màng tế bào, từ đó làm suy yếu cấu trúc và chức năng của màng tế bào nấm.
Vi sinh
Trong các mô hình động vật bị nhiễm nấm *Aspergillus* lan tỏa và ở phổi, thông số dược lực học (Pharmacodynamic, PD) quan trọng trong tính hiệu quả là mức độ phơi nhiễm chia cho nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) (AUC/MIC).
Không thể thiết lập mối tương quan rõ ràng giữa MIC *in vitro* và đáp ứng lâm sàng đối với các loài khác nhau (*Aspergillus* và *Mucorales*).
Nồng độ của isavuconazole cần để ức chế các loài *Aspergillus* và các giống/loài trong bộ *Mucorales in vitro* rất khác nhau. Nói chung, nồng độ isavuconazole cần để ức chế *Mucorales* cao hơn nồng độ cần để ức chế phần lớn các loài *Aspergillus*.
Hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh đối với các loài *Aspergillus* sau: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, và *A. terreus (xem thêm dưới đây).*

(Các) cơ chế kháng thuốc
Hiện tượng giảm độ nhạy với các thuốc kháng nấm triazole đã thấy có liên quan đến các đột biến trong các gen *cyp51A* và *cyp51B* của nấm mã hóa protein đích là lanosterol 14-alpha-demethylase tham gia vào quá trình sinh tổng hợp ergosterol. Các chủng nấm giảm độ nhạy *in vitro* với isavuconazole đã được báo cáo, và không thể loại trừ khả năng kháng chéo với voriconazole và các thuốc kháng nấm nhóm triazole khác.
Điểm gãy
Điểm gãy MIC EUCAST đã được xác định cho các loài sau (S nhạy; R kháng):

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

Hiện không đủ dữ liệu để thiết lập điểm gãy lâm sàng cho các loài *Aspergillus*.
Tính hiệu quả và tính an toàn lâm sàng
Điều trị nhiễm nấm Aspergillus xâm lấn
Tính an toàn và hiệu quả của isavuconazole trong điều trị bệnh nhân bị nhiễm nấm xâm lấn đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng với thuốc thật ở 516 bệnh nhân bị bệnh nấm xâm lấn do các loài *Aspergillus* hoặc nấm sợi khác gây ra. Trong nhóm phân tích theo phân bố ngẫu nhiên ban đầu (ITT), 258 bệnh nhân dùng isavuconazole và 258 bệnh nhân dùng voriconazole. Isavuconazole được dùng qua tĩnh mạch (tương đương với 200 mg isavuconazole) mỗi 8 giờ trong 48 giờ đầu tiên, sau đó là một liều mỗi ngày qua tĩnh mạch hoặc qua đường uống (tương đương với 200 mg isavuconazole). Thời gian điều trị tối đa được xác định theo phác đồ là 84 ngày. Thời gian điều trị trung vị là 45 ngày.
Đáp ứng tổng thể ở cuối quá trình điều trị (End-Of-Treatment - EOT) trong quần thể myITT (các bệnh nhân có bằng chứng và có thể nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn dựa trên nghiên cứu tế bào, nghiên cứu mô, nuôi cấy hoặc xét nghiệm galactomannan) đã được đánh giá bởi một Ủy ban đánh giá dữ liệu độc lập không biết về nghiên cứu. Quần thể myITT bao gồm 123 bệnh nhân dùng isavuconazole và 108 bệnh nhân dùng voriconazole. Đáp ứng tổng thể trong quần thể này là n = 43 (35%) đối với isavuconazole và n = 42 (38,9%) đối với voriconazole. Chênh lệch điều trị đã điều chỉnh (voriconazole–isavuconazole) là 4,0% (khoảng tin cậy 95%: -7,9; 15,9).
Tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân ở Ngày 42 trong quần thể này là 18,7% đối với isavuconazole và 22,2% đối với voriconazole. Chênh lệch điều trị đã điều chỉnh (isavuconazole–voriconazole) là -2,7% (khoảng tin cậy 95%: -12,9; 7,5).
Điều trị nhiễm nấm Mucorales
Trong một nghiên cứu nhãn mở, không có đối chứng, 37 bệnh nhân có bằng chứng hoặc có thể nhiễm nấm *Mucorales* đã dùng isavuconazole với cùng phác đồ liều giống như phác đồ dùng để điều trị nhiễm nấm *Aspergillus* xâm lấn. Thời gian điều trị trung vị là 84 ngày cho toàn bộ quần thể bệnh nhân nhiễm nấm *Mucorales*, và 102 ngày cho 21 bệnh nhân chưa từng được điều trị nhiễm nấm *Mucorales* trước đó. Đối với các bệnh nhân có bằng chứng hoặc có thể nhiễm nấm *Mucorales* như được xác định bởi Ủy ban đánh giá dữ liệu (Data Review Committee - DRC) độc lập,

tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân tại Ngày 84 là 43,2% (16/37) với toàn thể quần thể bệnh nhân, 42,9% (9/21) với những bệnh nhân nhiễm nấm *Mucorales* dùng isavuconazole làm biện pháp điều trị ban đầu, và 43,8% (7/16) với những bệnh nhân nhiễm nấm *Mucorales* dùng isavuconazole là người đã bị kháng thuốc, không dung nạp liệu pháp kháng nấm trước đó (chủ yếu là các phương pháp điều trị sử dụng amphotericin B). Tỷ lệ thành công tổng thể theo đánh giá của DRC vào EOT là 11/35 (31,4%), với 5 bệnh nhân được xem là khỏi hoàn toàn và 6 bệnh nhân khỏi một phần. Đã quan sát thấy đáp ứng ổn định ở thêm 10/35 bệnh nhân (28,6%). Ở 9 bệnh nhân nhiễm nấm *Mucorales* do các loài *Rhizopus*, 4 bệnh nhân biểu hiện đáp ứng thuận lợi cho isavuconazole. Ở 5 bệnh nhân nhiễm nấm *Mucorales* do các loài *Rhizomucor*, không quan sát thấy đáp ứng thuận lợi. Có rất ít kinh nghiệm lâm sàng ở các loài khác (các loài *Lichtheimia* n = 2, các loài *Cunninghamella* n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

5.2 Đặc tính dược động học

Isavuconazonium sulfate là một tiền dược tan trong nước có thể dùng dưới dạng truyền tĩnh mạch hoặc uống dưới dạng viên nang cứng. Sau khi dùng thuốc, isavuconazonium sulfate nhanh chóng bị thủy phân bởi các esterase trong huyết tương thành phần phân tử có hoạt tính là isavuconazole; nồng độ trong huyết tương của tiền dược rất thấp, và chỉ phát hiện được trong một thời gian ngắn sau khi dùng thuốc qua tĩnh mạch.
Hấp thu
Sau khi dùng CRESEMBA qua đường uống ở đối tượng khoẻ mạnh, phần phân tử có hoạt tính là isavuconazole được hấp thu và đạt nồng độ tối đa trong huyết tương (C_{max}) khoảng 2–3 giờ sau khi dùng liều đơn và đa (xem Bảng 3).

Bảng 3 Các thông số dược động học ở trạng thái ổn định của isavuconazole sau khi dùng CRESEMBA qua đường uống

Thông số Thống kê	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Trung bình SD CV %	7499 1893,3 25,2	20028 3584,3 17,9
t_{max} (h)		
Trung vị Khoảng	3,0 2,0–4,0	4,0 2,0–4,0
AUC (h•ng/mL)		
Trung bình SD CV %	121402 35768,8 29,5	352805 72018,5 20,4

Như trình bày trong bảng 4 dưới đây, sinh khả dụng tuyệt đối của isavuconazole sau khi uống liều đơn CRESEMBA là 98%. Căn cứ trên những phát hiện này, có thể hoán đổi giữa cách dùng thuốc qua tĩnh mạch và qua đường uống.

Bảng 4 So sánh dược động học cho liều dùng qua tĩnh mạch và qua đường uống (Giá trị trung bình)

	ISA 400 mg qua đường uống	ISA 400 mg qua tĩnh mạch
AUC (h•ng/mL)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Thời gian bán thải (giờ)	110	115

Ảnh hưởng của thức ăn lên sự hấp thu
Uống CRESEMBA tương đương với 400 mg isavuconazole cùng với bữa ăn nhiều chất béo làm giảm 9% C_{max} và tăng 9% AUC của isavuconazole. CRESEMBA có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.
Phân bố
Isavuconazole được phân bố rộng khắp, với thể tích phân bố trung bình ở trạng thái ổn định (V_{ss}) là khoảng 450 L. Isavuconazole liên kết mạnh (> 99%) với các protein huyết tương người, chủ yếu là albumin.
Chuyển hóa sinh học
Các nghiên cứu *in vitro/in vivo* cho thấy rằng CYP3A4, CYP3A5, và sau đó là uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT), tham gia vào quá trình chuyển hóa isavuconazole.
Sau khi dùng liều đơn [cyano-^{14}C] isavuconazonium và [pyridinylmethyl-^{14}C] isavuconazonium sulfate ở người, ngoài phần phân tử có hoạt tính (isavuconazole) và sản phẩm phân hủy không có hoạt tính ra, một số chất chuyển hoá phụ đã được phát hiện. Ngoại trừ phần phân tử có hoạt tính là isavuconazole, không quan sát thấy chất chuyển hoá riêng lẻ nào có AUC > 10% tổng lượng thuốc được đánh dấu phóng xạ.
Thải trừ
Sau khi cho đối tượng khoẻ mạnh uống isavuconazonium sulfate được đánh dấu phóng xạ, trung bình 46,1% liều phóng xạ được tìm thấy trong phân và 45,5% được tìm thấy trong nước tiểu.
Dưới 1% liều đã dùng được bài tiết qua thận dưới dạng isavuconazole nguyên vẹn.
Sản phẩm phân hủy không có hoạt tính được thải trừ chủ yếu bởi quá trình chuyển hóa và sau đó bài tiết chất chuyển hoá qua thận.
Tính tuyến tính/phi tuyến tính
Các nghiên cứu ở đối tượng khoẻ mạnh đã cho thấy dược động học của isavuconazole tuyến tính tới mức liều 600 mg/ngày.
Dược động học ở các nhóm đối tượng đặc biệt
Bệnh nhân nhi
Dược động học ở bệnh nhân nhi (< 18 tuổi) chưa được đánh giá. Không có thông tin.

Suy giảm chức năng thận
Không quan sát thấy thay đổi liên quan lâm sàng nào về tổng C_{max} và AUC của isavuconazole ở các đối tượng suy giảm chức năng thận nhẹ, vừa hoặc nặng so với các đối tượng có chức năng thận bình thường. Trong số 403 bệnh nhân dùng isavuconazole trong các nghiên cứu Pha 3, 79 (20%) bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận (Glomerular Filtration Rate - GFR) ước tính thấp hơn 60 mL/phút/1,73 m^2. Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bao gồm cả bệnh nhân suy thận thời kỳ cuối. Isavuconazole không dễ thẩm tách (xem mục 4.2).
Suy giảm chức năng gan
Sau khi dùng liều đơn 100 mg isavuconazole cho 32 bệnh nhân suy gan nhẹ (Child-Pugh loại A) và 32 bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh loại B) (16 bệnh nhân dùng đường tĩnh mạch và 16 bệnh nhân dùng đường uống ở mỗi loại Child-Pugh), mức độ phơi nhiễm toàn thân (AUC) trung bình theo phương pháp bình phương tối thiểu tăng 64% trong nhóm Child-Pugh loại A, và 84% trong nhóm Child-Pugh loại B, so với 32 đối tượng khoẻ mạnh cùng độ tuổi và cân nặng có chức năng gan bình thường. Nồng độ trung bình trong huyết tương (C_{max}) thấp hơn 2% trong nhóm Child-Pugh loại A và thấp hơn 30% trong nhóm Child-Pugh loại B. Đánh giá dược động học nhóm đối tượng của isavuconazole ở các đối tượng khoẻ mạnh và bệnh nhân rối loạn chức năng gan nhẹ hoặc vừa cho thấy rằng các nhóm đối tượng suy giảm chức năng gan nhẹ và vừa có giá trị độ thanh thải (Clearance - CL) isavuconazole thấp hơn lần lượt là 40% và 48% so với nhóm đối tượng khoẻ mạnh.
Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nhẹ đến vừa.
Isavuconazole chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan nặng (Child-Pugh loại C). Không khuyến nghị sử dụng ở những bệnh nhân này trừ khi lợi ích tiềm năng được cân nhắc là lớn hơn nguy cơ (xem các mục 4.2 và 4.4).

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Ở chuột cống và thỏ, isavuconazole tại các mức phơi nhiễm toàn thân dưới mức điều trị có liên quan đến hiện tượng tăng tỷ lệ mắc mới các bất thường về xương liên quan đến liều (các xương sườn non dư) ở con non. Ở chuột cống, cũng ghi nhận hiện tượng tăng tỷ lệ mắc mới tình trạng gắn liền cung gò má liên quan đến liều ở con non (xem mục 4.6).
Cho chuột cống dùng isavuconazonium sulfate ở liều 90 mg/kg/ngày (gấp 2,3 lần liều duy trì ở người [200 mg] tính theo mg/m^2/ngày) trong thời kỳ mang thai cho đến thời kỳ cai sữa đã cho thấy tăng tỷ lệ tử vong chu sinh của chuột con. Mức độ phơi nhiễm *trong tử cung* với phần phân tử có hoạt tính là isavuconazole không có ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của chuột con còn sống.
Đã thấy tìm thấy thuốc được đánh dấu phóng xạ trong sữa của chuột cống cho con bú dùng qua tĩnh mạch isavuconazonium sulfate được đánh dấu ^{14}C.
Isavuconazole không ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của chuột cống đực hoặc cái được điều trị bằng liều dùng qua đường uống cho đến 90 mg/kg/ngày (gấp 2,3 lần liều duy trì lâm sàng dựa trên các so sánh mg/m^2/ngày).
Isavuconazole không có khả năng gây đột biến hoặc độc tính trên gen có thể thấy rõ. Isavuconazole âm tính trong thử nghiệm đột biến ngược trên vi khuẩn, gây đột biến yếu tại nồng độ gây độc tế bào trong thử nghiệm sai hình nhiễm sắc thể u lympho ở chuột L5178Y tk+/-và không thể hiện tình trạng tăng tần suất gặp vi nhân có ý nghĩa thống kê hoặc có liên quan về mặt sinh học trong một thử nghiệm vi nhân *in vivo* ở chuột cống.
Chưa có nghiên cứu nào về khả năng gây ung thư được tiến hành.
Isavuconazole ức chế kênh kali hERG và kênh calci loại L với IC_{50} lần lượt là 5,82 µM và 6,57 µM (lần lượt gấp 34 và 38 lần C_{max} không liên kết với protein ở người tại nồng độ tối đa được khuyến nghị cho người [Maximum Recommended Human Dose - MRHD]). Các nghiên cứu độc tính liều lặp lại trong 39 tuần *in vivo* ở khỉ không cho thấy kéo dài QTcF tại các liều cho đến 40 mg/kg/ngày (gấp 2,1 lần liều duy trì lâm sàng được khuyến nghị, dựa trên các so sánh mg/m^2/ngày).
Đánh giá nguy cơ lên môi trường đã cho thấy rằng CRESEMBA có thể có nguy cơ đối với môi trường thủy sinh.

6. ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Thành phần của viên nang
magnesi citrate (khan)
cellulose vi tinh thể
bột talc
silica, keo khan
acid stearic
Vỏ nang
hypromellose
nước tinh khiết
oxid sắt đỏ (chỉ ở thân viên nang)
titan dioxid
gôm gellan
kali acetate
dinatri edetate
natri laurilsulfate
Mực in (10A2 Black) chứa: shellac, propylene glycol, dung dịch ammoniac đậm đặc, kali hydroxid, oxid sắt đen

6.2 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Hạn dùng

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, trong bao bì gốc để tránh ẩm.

6.5 Quy cách đóng gói

Hộp 2 vỉ x 7 viên nang cứng.