

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

200 mg izavukonazol injekciós üvegenként (372,6 mg izavukonazonium-szulfát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

Fehér vagy sárga színű por

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

A CRESEMBA felnőttek esetében az alábbiak kezelésére javallt:

- invazív aspergillosis
- mucormycosis olyan betegek esetében, akiknél az amfotericin B alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.4 és 5.1 pont)

A gombaellenes szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

#### Adagolás

##### *Telítő adag*

A javasolt telítő adag az első 48 órában 8 óránként egy injekciós üveg (amely 200 mg izavukonazolnak felel meg) feloldás és hígítás után (összesen 6 alkalmazás).

##### *Fenntartó adag*

A javasolt fenntartó adag naponta egyszer egy injekciós üveg (amely 200 mg izavukonazolnak felel meg) feloldás és hígítás után, 12-24 órával az utolsó telítő adag alkalmazását követően megkezdve.

A kezelés időtartamát a klinikai válasz alapján kell meghatározni (lásd 5.1 pont).

6 hónapnál hosszabb ideig tartó hosszú távú kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 5.1 és 5.3 pont).

### *Átállás szájon át alkalmazott izavukonazolra*

A CRESEMBA kemény kapszula formájában is rendelkezésre áll, amely 100 mg izavukonazol tartalmaz (186 mg izavukonazonium-szulfátnak felel meg).

A magas biohasznosulás alapján (98%, lásd 5.2 pont), az intravénás alkalmazásról a szájon át történő alkalmazásra való átállás klinikailag indokolt esetben megfelelő.

### *Idősek*

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására, idős betegeknél azonban korlátozottak a klinikai tapasztalatok.

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A és B) nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CRESEMBA alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont.

### *Gyermekek és serdülők*

A CRESEMBA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

### *Óvintézkedések a gyógyszer kezelése vagy annak alkalmazása előtt*

A CRESEMBA készítményt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani körülbelül 0,8 mg/ml izavukonazolnak megfelelő koncentrációra, mielőtt intravénás infúzióban, legalább 1 óra időtartam alatt beadják, ezzel csökkentve az infúzióval összefüggő reakciók kockázatát. Az infúziót poliéterszulfonból (PES) készült, 0,2-1,2 µm pórusméretű, mikropórusos membránt tartalmazó beépített szűrővel ellátott infúziós szettel kell beadni. A CRESEMBA kizárólag intravénás infúzióban adható be.

A CRESEMBA beadás előtti feloldására és hígítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ketokonazollal való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Nagy-dózisú ritonavirral (>200 mg 12 óránként) való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4/5-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal (pl. fenobarbitál), fenitoinnal és orbáncfűvel vagy közepesen erős CYP3A4/5-induktorokkal, például efavirenzzel, nafcillinnel és etravirinnel való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Örökletes rövid QT-szindrómás betegek (lásd 4.4 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Túlérzékenység

Az izavukonazol felírásakor körültekintéssel kell eljárni más azol típusú gombaellenes szerekre túlérzékeny betegek esetében. Az izavukonazzal szembeni túlérzékenység a következő mellékhatásokat eredményezheti: hypotonia, légzési elégtelenség, dyspnoe, gyógyszer okozta kiütés, viszketés és bőrkkiütés.

##### Infúzióval összefüggő reakciók

Az izavukonazol intravénás alkalmazása során infúzióval összefüggő reakciók, így hypotonia, dyspnoe, szédülés, paraesthesia, hányinger és fejfájás előfordulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Ilyen reakciók kialakulása esetén az infúziót le kell állítani.

##### Bőrt érintő súlyos mellékhatások

A bőrt érintő súlyos mellékhatások, például Stevens-Johnson-szindróma előfordulásáról számoltak be azol típusú gombaellenes szerekkel való kezelés során. Amennyiben a betegnél a bőrt érintő súlyos mellékhatás alakul ki, a CRESEMBA alkalmazását le kell állítani.

##### Cardiovascularis reakciók

###### *A QT-szakasz megrövidülése*

A CRESEMBA alkalmazása ellenjavallt örökletes rövid QT-szindrómás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett QT-vizsgálatban az izavukonazol koncentráció-függő módon a QT-szakasz megrövidülését okozta. A 200 mg-os adagolási séma esetében a placebohoz viszonyított különbség legkisebb négyzetes átlaga (LSM) 13,1 ms volt 2 órával az adag alkalmazása után [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Az adag 600 mg-ra növelése a placebohoz viszonyított különbség LSM értékének 24,6 ms-ra növekedését eredményezte 2 órával az adag alkalmazása után [90% CI: 28,7, 20,4 ms].

A CRESEMBA felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni olyan betegek esetében, akik más, a QT-szakaszt ismertén csökkentő gyógyszert szednek, pl. rufinamidot.

###### A máj transzaminázok szintjének emelkedése

Klinikai vizsgálatokban a máj transzaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A máj transzaminázok szintjének emelkedése ritkán a CRESEMBA kezelés megszakítását tette szükségessé. Klinikailag indokolt esetben mérlegelni kell a májenzimek monitorozását.

###### Súlyos májkárosodás

A CRESEMBA alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges gyógyszermérgezés tekintetében. Lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont.

## Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

### *CYP3A4/5-gátlók*

A ketokonazol használata ellenjavalt (lásd 4.3 pont). Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. Más erős CYP3A4/5-gátlók esetében kevésbé kifejezett hatás várható. Erős CYP3A4/5-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges a CRESEMBA adagjának módosítása, de fokozott körültekintéssel kell eljárni, mivel a mellékhatások növekedhetnek (lásd 4.5 pont).

### *CYP3A4/5-induktorok*

Enyhe CYP3A4/5-induktorokkal, például aprepitanttal, prednizzonnal és pioglitazonnal való egyidejű alkalmazása az izavukonazol plazmaszintjének enyhe vagy közepes mértékű csökkenését eredményezheti. Az enyhe CYP3A4/5-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.5 pont).

### *CYP3A4/5-szubsztrátok, beleértve az immunszuppresszív szereket is*

Az izavukonazol közepesen erős CYP3A4/5-gátlónak tekinthető, és a CYP3A4 enzimen metabolizálódó gyógyszerek szisztémás expozíciója a CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazásuk esetén megnövekedhet. A CRESEMBA egyidejű alkalmazása CYP3A4-szubsztrátokkal, például az immunszuppresszív trakrolimusszal, sziirolimusszal vagy ciklosporinnal, megnövelheti ezen gyógyszerek szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő terápiás gyógyszer-monitorozás és az adag módosítása válhat szükségessé (lásd 4.5 pont).

### *CYP2B6-szubsztrátok*

Az izavukonazol egy CYP2B6-induktor. A CYP2B6 enzimen metabolizálódó gyógyszerek szisztémás expozíciója csökkenhet a CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazás esetén. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CYP2B6-szubsztrátokat, különösen szűk terápiás indexű gyógyszereket, például ciklofoszfamidot, alkalmaznak a CRESEMBA-val egyidejűleg. A CYP2B6-szubsztrát efavirenz CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazása ellenjavalt, mert az efavirenz közepesen erős CYP3A4/5-induktor (lásd 4.3 pont).

### *P-gp-szubsztrátok*

Az izavukonazol megnövelheti a P-gp-szubsztrát gyógyszerek expozícióját. A P-gp-szubsztrát gyógyszerek, különösen a szűk terápiás indexű készítmények, például a digoxin, a kolhicin és a dabigatran-etexilát adagjának módosítása válhat szükségessé, amikor azokat a CRESEMBA-val egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

## A klinikai adatok korlátai

A mucormycosis kezelésére alkalmazott izavukonazol klinikai adatai egy kontroll csoport nélküli prospektív klinikai vizsgálatra korlátozódnak, amelyben 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazolt kaptak.

Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus* fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt a izavukonazol dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére használtak.

## 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

### Az izavukonazol farmakokinetikáját lehetségesen befolyásoló gyógyszerek

Az izavukonazol a CYP3A4 és a CYP3A5 szubsztrátja (lásd 5.2 pont). Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek CYP3A4 és/vagy CYP3A5-gátlók, megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját. Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek CYP3A4- és/vagy CYP3A5-induktorok, csökkentheti az izavukonazol plazmakoncentrációját.

### CYP3A4/5-gátló gyógyszerek

A CRESEMBA egyidejű alkalmazása az erős CYP3A4/5-gátló ketokonazzal ellenjavallt, mert ez a gyógyszer jelentősen megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. A többi erős CYP3A4-gátló esetében, mint a klaritromicin, indinavir és szakinavir, a relatív hatékonyságuk alapján kevésbé erőteljes hatás várható. Erős CYP3A4/5-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges a CRESEMBA adagjának módosítása, de fokozott körültekintéssel kell eljárni, mivel a mellékhatások növekedhetnek (lásd 4.4 pont).

Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4/5-gátlók esetén az adag módosítása nem szükséges.

### CYP3A4/5-induktor gyógyszerek

A CRESEMBA egyidejű alkalmazása erős CYP3A4/5-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal (pl. fenobarbitál), fenitoinnal és orbáncfűvel vagy közepesen erős CYP3A4/5-induktorokkal, például efavirenzzel, nafcillinnel és etravirinrel ellenjavallt, mert ezek a gyógyszerek jelentősen lecsökkenthetik az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 pont).

Enyhe CYP3A4/5-induktorokkal, például aprepitanttal, prednizzonnal és pioglitazonnal való egyidejű alkalmazása az izavukonazol plazmaszintjének enyhe vagy közepes mértékű csökkenését eredményezheti. Az enyhe CYP3A4/5-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Nagy dózisu ritonavirral (>200 mg napi kétszer) való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert a ritonavir indukálhatja a CYP3A4/5 enzimet és ez csökkentheti az izavukonazol plazmaszintjét (lásd 4.3 pont).

### A CRESEMBA egyéb gyógyszerek expozíciójára gyakorolt lehetséges hatása

#### A CYP3A4/5 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős CYP3A4/5-gátló; a CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek CYP3A4/5-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

#### A CYP2B6/5 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős CYP2B6-induktor, a CRESEMBA-val történő egyidejű alkalmazása a CYP2B6-szubsztrátok plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti.

### A bélben P-gp által szállított gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős P-glikoprotein-gátló, a CRESEMBA P-gp-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása annak plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti.

### A bélben BCRP által szállított gyógyszerek

Az izavukonazol egy *in vitro* BCRP-gátló, ezért a BCRP-szubsztrátok plazmakoncentrációja megnövekedhet. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CRESEMBA-t BCRP-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmaznak.

### A vesén keresztül transzportfehérjék által kiürülő gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős szerves kation transzporter-2 (OCT2) gátló. A CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek OCT2-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

### Uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) szubsztrátok

Az izavukonazol egy közepesen erős UGT-gátló. A CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek UGT-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának enyhe emelkedéséhez vezethet.

### Interakciós táblázat

Az izavukonazol és az azzal egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az 1. táblázat terápiás csoportok szerint tartalmazza (növekedés „↑“, csökkenés „↓“). Ha másként nincs jelölve, az 1. táblázatban részletezett vizsgálatokat a CRESEMBA ajánlott adagjával végezték.

### 1. táblázat Kölcsönhatások

<b>Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint</b>	<b>Gyógyszer-koncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC értékében, C<sub>max</sub> (Hatásmechanizmus)</b>	<b>Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b>Görcsoldók</b>		
Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (erős CYP3A4/5-induktorok)	Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek (CYP3A indukció karbamazepin, fenitoin és a hosszú-hatású barbiturátok, például a fenobarbitál) hatására.	A CRESEMBA karbamazepinnel, fenitoinnal és hosszú-hatású barbiturátokkal (például a fenobarbitál) történő együttes adása ellenjavallt.
<b>Antibiotikumok</b>		
Rifampicin (erős CYP3A4/5-induktor)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90% C <sub>max</sub> : ↓ 75%  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA rifampicinnel történő együttes adása ellenjavallt.
Rifabutin (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA rifabutinnal történő együttes adása ellenjavallt.
Nafcillin (közepesen erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.	A CRESEMBA nafcillinnel történő együttes adása ellenjavallt.

	(CYP3A4/5-indukció)	
Klaritromicin (erős CYP3A4/5-gátló)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.
<b>Gombaellenes szerek</b>		
Ketokonazol (erős CYP3A4/5-gátló)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422% C <sub>max</sub> : ↑ 9%  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA ketokonazollal történő együttes adása ellenjavallt.
<b>Gyógynövénykészítmények</b>		
Orbánfű (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4-indukció).	A CRESEMBA orbánfűvel történő együttes adása ellenjavallt.
<b>Immunszuppresszív szerek</b>		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Ciklosporin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 6%  Szirolimusz: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84% C <sub>max</sub> : ↑ 65%  Takrolimusz: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125% C <sub>max</sub> : ↑ 42%  (CYP3A4-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz: a plazmaszinteket monitorozni, és ha szükséges az adagolást módosítani kell.
Mikofenolát mofetil (MMF) (UGT-szubsztrát)	Mikofenolsav (MPA, aktív metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  (UGT gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. MMF: tanácsos az MPA-val összefüggő toxicitást monitorozni.
Prednizon (CYP3A4-szubsztrát)	Prednizolon (aktív szubsztrát): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 4%  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Opioidok</b>		
Rövid hatású opiátok (alfentanil, fentanil) (CYP3A4/5-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A rövid hatású opiátok koncentrációja emelkedhet.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Rövid hatású opiátok (alfentanil, fentanil): minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és



		szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Metadon (CYP3A4/5, 2B6 és 2C9 szubsztrát)	S-metadon (inaktív ópiát-izomer) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↑ 1% A terminális felezési idő 40%-os csökkenése R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↑ 4%  (CYP2B6-indukció)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metadon: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Rákellenes gyógyszerek</b>		
Vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin) (P-gp-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A vinka alkaloidok koncentrációja emelkedhet.  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Vinka alkaloidok: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatékonyság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Metotrexát (BCRP, OAT1, OAT3 szubsztrát)	Metotrexát: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hidroxi metabolit: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Ismeretlen mechanizmus)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metotrexát: az adagolást nem szükséges módosítani.
Egyéb rákellenes gyógyszerek (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán) (BCRP-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán koncentrációk emelkedhetnek.  (BCRP gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Antiemetikumok</b>		
Aprepitant (enyhe CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antidiabetikumok</b>		
Metformin (OCT1, OCT2 és MATE1 szubsztrátok)	Metformin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás

	(OCT2-gátlás)	csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8 és OATP1B1 szubsztrát)	Repaglinid: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antikoagulánsok</b>		
Dabigatrán etexilát (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A dabigatrán etexilát koncentrációk emelkedhet.  (P-gp gátlás).	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. A dabigatrán etexilát szűk terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
Warfarin (CYP2C9-szubsztrát)	S-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12% R-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 7%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Warfarin: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antiretrovirális készítmények</b>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Lopinavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 23% C <sub>min</sub> , ss: ↓ 16%(a) Ritonavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 33%  (Ismeretlen mechanizmus)  Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96% C <sub>max</sub> : ↑ 74%  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.  Lopinavir/ritonavir: a lopinavir 400 mg-os, ill. a ritonavir 100 mg, 12 óránkénti adagolását nem szükséges módosítani, de a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni kell.
Ritonavir (>200 mg dózisoknál 12 óránként) (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. A nagy dózisú ritonavir szignifikánsan csökkenti az izavukonazol koncentrációkat.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA nagy dózisú ritonavirral (>200 mg 12 óránként) való egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Efavirenz (közepesen erős CYP3A4/5-induktor és CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. Az efavirenz koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)  Az izavukonazol gyógyszerkoncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA efavirenzzel történő együttes adása ellenjavallt.
Etravirin (közepesen erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.	A CRESEMBA etravirinnel történő együttes adása ellenjavallt.

	(CYP3A4/5-indukció)	
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir:b) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36% C <sub>max</sub> : ↓ 52%  (Ismeretlen mechanizmus)  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Indinavir: a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Szakinavir (erős CYP3A4-gátló)	Nem vizsgálták. A szakinavir koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet (CYP3A4-gátlás).  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Szakinavir minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb proteáz-gátlók (pl. amprenavir, nelfinavir) (erős vagy közepesen erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A proteáz-gátlók koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Proteáz-gátlók: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb NNRTI (pl. delavirdin és nevaripin) (CYP3A4/5- és 2B6-induktorok és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. Az NNRTI koncentrációk csökkenhetnek (izavukonazol okozta CYP2B6-indukció) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. NNRTI-k: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
<b>Savlekötők</b>		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Lipidszint-csökkentő gyógyszerek</b>		
Atorvasztatin és egyéb sztatínok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin,	Atorvasztatin : AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Egyéb sztatínokat nem vizsgáltak.	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Az atorvasztatin eredmények alapján a sztatín adagolását nem

rozuvasztatin) (CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok))	A sztatinok koncentrációi emelkedhetnek.  (CYP3A4/5 vagy BCRP-gátlás)	szükséges módosítani. A sztatinokra jellemző mellékhatások monitorozása ajánlott.
Pioglitazon (enyhe CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antiarrhythmikumok</b>		
Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: A digoxin szérumkoncentrációkat monitorozni kell, és az adagolást azok alapján kell beállítani.
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
Etinilösztadiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztadiol AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretindron AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztadiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Köhögéscsillapítók</b>		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Benzodiazepinek</b>		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (CYP3A4-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Köszvényellenes gyógyszerek</b>		
Kolhicin (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A kolhicin koncentrációk emelkedhetnek.  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. A kolhicin szűk terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
<b>Természetes eredetű készítmények</b>		
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>A dohányzásról való leszokást segítő szerek</b>		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31%  (CYP2B6-indukció)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Bupropion: szükség esetén az adagot emelni kell.

NNRTI, nem nukleozid reverz transzkriptáz-gátló; P-gp, P-glikoprotein.

---

a) az átlagos mélyponti vérszint-értékek %-os csökkenése

b) Az indavirt csak egyszeri 400 mg-os izavukonazol adagolást követően vizsgálták.

$AUC_{inf}$  = a plazmakoncentráció-idő profil végtelenbe extrapolált görbe alatti területe;  $AUC_{tau}$  = az egyensúlyi állapot alatti, 24 órás intervallumú plazmakoncentráció-idő profil görbe alatti területe;  $C_{max}$  = plazma csúskoncentráció;  $C_{min,ss}$  = mélyponti vérszint egyensúlyi állapotban.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5. 3 pont). Emberre vonatkozó potenciális kockázatok nem ismertek.

A CRESEMBA nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha a beteg súlyos vagy potenciálisan életveszélyes gombás fertőzésben szenved, akinél az izavukonazol alkalmazható, ha a mutatózó előnyök felülműlják a magzatot fenyegető kockázatokat.

##### Fogamzóképes nők

A CRESEMBA fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében nem ajánlott.

##### Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológia adatok kimutatták az izavukonazol/metabolitok kiválasztódását a humán anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az újszülötteket és csecsemőket fenyegető kockázat nem zárható ki.

A CRESEMBA alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

##### Termékenység

Az izavukonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Az állatokon végzett kísérletek nem mutattak termékenységgárosítást hím vagy nőstény patkányok esetében (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az izavukonazol mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek üzemeltetését, ha zavartságot, aluszékonyságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összegzése

A 2. táblázatban bemutatott mellékhatások előfordulási gyakorisága egy olyan, III. fázisú klinikai vizsgálatból származik, amelyben 403, invazív gombás fertőzésben szenvedő beteget kezeltek CRESEMBA-val.

A leggyakoribb, kezeléssel összefüggő mellékhatások a következők voltak: emelkedett májfunkciós értékek (7,9%), émelygés (7,4%), hányás (5,5%), nehézlégzés (3,2%), hasi fájdalom (2,7%), hasmenés (2,7%), a beadás helyén fellépő reakció (2,2%), fejfájás (2,0%), hypokalaemia (1,7%) és kiütés (1,7%).

A mellékhatások, amelyek leggyakrabban vezettek a CRESEMBA kezelés leállításához, a következők voltak: zavartság (0,7%), akut veseelégtelenség (0,7%), emelkedett vér bilirubin szint (0,5%), convulsio (0,5%), nehézlégzés (0,5%), epilepszia (0,5%), légzési elégtelenség (0,5%) és hányás (0,5%).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat az izavukonazollal kezelt invazív gombás fertőzések során fellépő mellékhatásokat foglalja össze, a mellékhatások szervrendszer osztályok és gyakoriság szerint vannak megadva.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

#### **2. táblázat A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszerenkénti osztályozás és gyakoriság szerinti összefoglalása**

Szervrendszer	Mellékhatások
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia <sup>^</sup> ; pancytopenia; leukopenia <sup>^</sup> ; anaemia <sup>^</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>^</sup>
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság <sup>^</sup> ;
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori	Delírium <sup>^#</sup> ;
Nem gyakori	Depresszió; insomnia <sup>^</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsio <sup>^</sup> ; syncope; szédülés; paraesthesia <sup>^</sup> ; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia;
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia <sup>^</sup> ; palpitatio Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Thrombophlebitis <sup>^</sup>
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Dyspnoe <sup>^</sup> ; akut légzési elégtelenség <sup>^</sup>
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hányás; hasmenés; émelygés; hasi fájdalom <sup>^</sup>
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek <sup>^#</sup>
Nem gyakori	Hepatomegalia

<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Kiütés <sup>^</sup> ; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkéreg; dermatitis <sup>^</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Hátfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Veseelégtelenség
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Mellkasi fájdalom <sup>^</sup> ; fáradtság; a beadás helyén jelentkező reakciók <sup>^</sup>
Nem gyakori	Perifériás oedema <sup>^</sup> ; rossz közérzet; gyengeség

<sup>^</sup> A leginkább használatos szakkifejezések egységes orvosi fogalomként csoportosításra kerültek.

# Lásd A kiválasztott mellékhatások leírása pontot alább

### A kiválasztott mellékhatások leírása

A delírium magába foglalja a zavartság reakcióit is.

Az emelkedett májfunkciós értékek a következőket foglalják magukba: emelkedett alanin aminoszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett vér alkalikus-foszfátáz, emelkedett vér bilirubin, emelkedett vér laktát-dehidrogenáz, emelkedett gamma-glutamilszferáz, emelkedett májenzimek, kóros májfunkció, hyperbilirubinemia, kóros májfunkciós teszteredmények és emelkedett transzaminázok.

### Laboratóriumi hatások

Egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban, amelyben 516, az *Aspergillus* faj vagy más fonalas gombák okozta invazív gombás betegségben szenvedő beteget kezeltek CRESEMBA-val, a betegek 4,4%-nál jelentettek a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb máj-transzamináz értékeket (alanin-aminotranszferáz vagy aszpartát-aminotranszferáz) a vizsgálat befejezése után. Az izavukonazollal kezelt betegek 1,2%-nál alakultak ki a normál érték felső határának 10-szeresénél is magasabb máj-transzamináz értékek.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére jelentsék be az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

### Tünetek

A következő tünetekről egy QT vizsgálat során gyakrabban számoltak be, ha a CRESEMBA-t terápiát meghaladó dózisában (napi 600 mg izavukonazollal egyenértékű) alkalmazták a terápiás dózisú (napi 200 mg izavukonazollal egyenértékű) csoporthoz viszonyítva: fejfájás, szédülés, paraesthesia, aluszékonyság, figyelemzavar, dysgeusia, szájszárazság, hasmenés, orális hypoesthesia, hányás, hőhullámok, szorongás, nyugtalanság, palpitatio, tachycardia, photophobia és arthralgia

### A túladagolás kezelése

Az izavukonazol haemodialízissel nem távolítható el. Az izavukonazolnak nincs specifikus ellenszere. Túladagolás esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek - triazol származékok, ATC kód: J02AC05

#### Hatásmechanizmus

Az izavukonazonium-szulfát szájon át történő vagy intravénás beadása után az aktív rész az izavukonazol (lásd 5.2 pont).

Az izavukonazol fungicid hatását az ergoszterin (mely a gomba sejtmembránjának fő alkotóeleme) szintézisének gátlásával fejt ki, méghozzá a citokróm P-450 függő 14-alfa-demetiláz gátlásán keresztül, mely a lanoszterin ergoszterinné alakításáért felelős. Ez a metilált szterin prekursorok felhalmozódását és az ergoszterin sejtmembránból történő deplécióját eredményezi, ezzel gyengítve a gomba sejtmembrán szerkezetét és funkcióját.

#### Mikrobiológia

A disszeminált és pulmonaris aspergillosis állatmodelljében a hatásosság szempontjából fontos farmakodinámiás (PD) index kiszámítása: az expozíció osztva a minimális gátlási koncentrációval (MIC) (AUC / MIC).

Egyértelmű összefüggés az *in vitro* MIC és a különböző fajok klinikai válaszai között (*Aspergillus* és *Mucorales*) nem volt megállapítható.

Az *Aspergillus* fajok és a *Mucorales* rend nemzetségének/fajainak gátlásához szükséges izavukonazol koncentráció *in vitro* nagyon változó lehet. Általában, a *Mucorales* gátlásához szükséges izavukonazol koncentráció magasabb, mint az *Aspergillus* fajok többségének gátlásához szükséges koncentráció.

A klinikai hatásosság a következő *Aspergillus* fajok esetében bizonyított: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, és *A. terreus* (lásd az alábbiakban).

#### A rezisztencia mechanizmusa(i)

A triazol gombaellenes szerekkel szembeni csökkent érzékenységet összefüggésbe hozták a lanoszterin 14-alfa-demetiláz kódoló gombai *cyp51A* és *cyp51B* gének mutációival, amely az ergoszterin bioszintézisben érintett. Az izavukonazolra csökkent *in vitro* érzékenységet mutató gombatorzsekről beszámoltak, továbbá a vorikonazollal és más triazol gombaellenes szerekkel szembeni keresztrezisztencia sem zárható ki.

#### Határértékek

EUCAST MIC határértékek a következő fajok esetében kerültek meghatározásra (érzékeny S; rezisztens R):

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

Más *Aspergillus* fajok esetében jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy klinikai határértékeket határozzanak meg.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Az invazív aspergillosis kezelése*

Az invazív aspergillosisban szenvedő betegek izavukonazol kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy kettős-vak, aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban állapították meg, amelybe 516, az



*Aspergillus* faj vagy más fonalas gombák okozta invazív gombás betegségben szenvedő alanyokat vontak be. A kezelni szándékozott (ITT, intent-to-treat) populációban 258 beteg izavukonazolt, 258 beteg pedig vorikonazolt kapott. A CRESEMBA-t az első 48 órában 8 óránként intravénásan alkalmazták (megfelelt 200 mg izavukonazolnak), majd azt követően napi egy szájon át vagy intravénásan történő adagolás (megfelelt 200 mg izavukonazolnak) következett. A vizsgálati tervben meghatározott leghosszabb kezelés 84 napig tartott. A kezelési idő mediánja 45 nap volt.

A kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) az összesített választ a „myITT” populációban (olyan betegek, akik citológia, szövettan, tenyésztés vagy galaktomannán teszt alapján bizonyítottan vagy feltételezhetően invazív aspergillosisban szenvednek) egy független, a gyógyszeres kezelési adatokat nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee - DRC) értékelt. A „myITT” populációban 123 beteg izavukonazol, 108 beteg pedig vorikonazol kezelésben részesült. Az összesített válasz ebben a populációban az izavukonazolra  $n = 43$  (35%) volt, a vorikonazolra pedig  $n = 42$  (38,9%). A korrigált kezelési eltérés (vorikonazol-izavukonazol) 4,0 (95%-os konfidencia intervallum: -7,9; 15,9) volt.

Ebben a populációban az összes-okra visszavezethető mortalitás a 42. napon 18,7% volt az izavukonazolra és 22,2% a vorikonazolra. A korrigált kezelési eltérés (izavukonazol-vorikonazol) -2,7 % (95%-os konfidencia intervallum: -12,9; 7,5) volt.

#### *A mucormycosis kezelése*

Egy nyílt, nem kontrollos vizsgálatban 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg kapott izavukonazolt az aspergillosis kezelés adagolási ütemtervének megfelelően. A kezelési idő mediánja 84 nap volt az összesített mucormycosis betegpopulációban, és 102 nap annál a 21 betegnél, akiket korábban nem kezeltek mucormycosisal. Egy független Adatellenőrzési Bizottság (DRC) kiértékelése alapján a bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő betegek esetében az összes okra visszavezethető mortalitás a 84. napon 43,2% (16/37) volt a teljes betegpopuláción belül, 42,9% (9/21) az izavukonazolt elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál az izavukonazol kezelésben részesülő mucormycosisos betegekben, akik azelőtt nem reagáltak az antifungális kezelésre vagy intoleránsak voltak (főleg amfotericin B- alapú kezelés). A DRC-által kiértékelte, a kezelés befejezése utáni összesített sikerráta 11/35 (31,4%) volt, 5 beteg teljesen gyógyultnak, 6 beteg pedig részben gyógyultnak volt tekinthető. Stabil válasz volt megfigyelhető további 10/35 betegnél (28,6%). 9, *Rhizopus* spp. okozta mucormycosisban szenvedő betegből 4 mutatott kedvező választ az izavukonazol kezelésre. 5, *Rhizomucor* spp. okozta mucormycosisban szenvedő beteg esetében kedvező válasz nem volt megfigyelhető. A klinikai tapasztalat más fajok esetében nagyon korlátozott (*Lichtheimia* spp,  $n=2$ , *Cunninghamella* spp  $n=1$ , *Actinomucor elegans*  $n=1$ ).

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a CRESEMBA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően invazív aspergillosisban vagy mucormycosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az izavukonazonium-szulfát egy vízdékony prodrug, melyet intravénás infúzió vagy szájon át adott kemény kapszula formájában lehet alkalmazni. Beadása után az izavukonazonium-szulfát a plazma-észterázok révén gyorsan az aktív részé, izavukonazollá hidrolizál; a prodrug plazmakoncentrációja nagyon alacsony, az intravénás adagolást követően csak rövid ideig mutatható ki.

#### Felszívódás

Egészséges alanyokban a CRESEMBA szájon át történő alkalmazása után az aktív izavukonazol rész felszívódik, és 2–3 órával az egyszeri vagy ismételt adagolás után éri el a maximális plazmakoncentrációt ( $C_{max}$ ) (lásd 3. táblázat).

**3. táblázat Az izavukonazol egyensúlyi farmakokinetikai paramétereit CRESEMBA szájon át történő alkalmazását követően**

Paraméter Statisztika	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>		
Átlag	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Medián	3,0	4,0
Tartomány	2,0–4,0	2,0–4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>		
Átlag	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

Amint az alábbi 4. táblázatban látható, a CRESEMBA egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően az izavukonazol abszolút biohasznosulása 98%. Ezen eredmények alapján az intravénás és orális adagolás felcserélhető módon alkalmazható.

**4. táblázat A szájon át és intravénás alkalmazott adag farmakokinetikai összehasonlítása (Átlag)**

	ISA 400 mg szájon át	ISA 400 mg iv.
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV%	36,5	37,2
Felezési idő (h)	110	115

*A tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatása*

A 400 mg izavukonazzal egyenértékű CRESEMBA szájon át történő alkalmazása, zsíros ételk fogyasztásával egyidőben 9%-kal csökkentette az izavukonazol C<sub>max</sub> értékét, az AUC pedig 9%-kal csökkent. A CRESEMBA étkezés közben vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az izavukonazol nagymértékű eloszlást mutat, az átlagos megoszlási térfogata (V<sub>ss</sub>) körülbelül 450 l. Az izavukonazol nagymértékben (> 99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

Biotranszformáció

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy az izavukonazol metabolizmusában a CYP3A4 és a CYP3A5 enzimek, majd ezt követően az uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) vesz részt.

Egyszeri dózisz, embereken történő [ciano-<sup>14</sup>C] izavukonazonium és [piridinil-metil-<sup>14</sup>C] izavukonazonium-szulfát alkalmazást követően az aktív rész (izavukonazol) és az inaktív hasítási termékek mellett számos kisebb metabolitot azonosítottak. Az aktív izavukonazonon részen kívül, egyetlen egyedi metabolit sem volt megfigyelhető 10%-nál magasabb AUC értékkel az összes radioaktívan jelzett anyag között.

Elimináció

Egészséges alanyok esetében a radioaktív izotóppal jelzett izavukonazonium-szulfát szájon át történő alkalmazását követően a radioaktív dózis átlagosan 46,1%-a volt visszanyerhető a székletből, és 45,5%-a a vizeletből.

Az intakt izavukonazol renális kiválasztódása kevesebb volt mint az alkalmazott adag 1%-a.

Az inaktív hasított termék elsősorban metabolizmus révén eliminálódott, azt követően pedig a metabolitokat a vese kiválasztotta.

#### Linearitás/nem-linearitás

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az izavukonazol farmakokinetikája napi 600 mg-ig dózisarányos.

#### Farmakokinetika speciális populációkban

##### *Gyermekek*

Farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekeken (18 éves kor alatt) még nem végeztek. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

##### *Veseelégtelenség*

Normális veseműködéssel rendelkező alanyokhoz képest sem az enyhe, sem a közepes, sem a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem figyeltek meg klinikailag releváns izavukonazol teljes  $C_{max}$ - vagy AUC-érték változást. A 403 beteg közül, akik III. fázisú klinikai vizsgálat során CRESEMBA kezelésben részesültek, 79 (20%) betegnek volt a glomerulus filtrációs rátája (GFR) kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>. Veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adagolás módosítására. Az izavukonazol nem könnyen dializálható (lásd 4.2 pont).

##### *Májelégtelenség*

32 enyhe (Child-Pugh A), és 32 közepes (Child-Pugh B) májelégtelenségben szenvedő beteg kapott egyszeri 100 mg-os izavukonazol adagot (Child-Pugh osztályonként 16 beteg szájon át, 16 pedig intravénásan). A legkisebb négyzetek módszerével számolt szisztémás expozíció (AUC), 32 azonos korú és súlyú, normális májműködésű egészséges alanyhoz képest, a Child-Pugh A csoportban 64%-kal, a Child-Pugh B csoportban pedig 84%-kal emelkedett. Az átlagos plazmakoncentrációk ( $C_{max}$ ) a Child-Pugh A csoportban 2%-kal, a Child-Pugh B csoportban 30%-kal voltak alacsonyabbak. Az izavukonazol populációs farmakokinetikai értékelése egészséges alanyok és enyhe, valamint mérsékelten súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek között bebizonyította, hogy az enyhe és mérsékelten súlyos májelégtelenségben szenvedő populáció esetén 40%-kal és 48%-kal volt alacsonyabb az izavukonazol clearance (CL) értéke, az egészséges populációhoz viszonyítva.

Enyhe és közepes májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

A Cresemba alkalmazását súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Lásd 4.2 és 4.4 pont.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányokon és nyulakon végzett kísérletekben az izavukonazol terápiás szint alatti szisztémás expozíciója összefüggésben lehet az utódokban jelentkező, dóziszfüggő mértékű csontrendszeri rendellenességek (kezdetleges, számféletti bordák) incidenciájának növekedésében. Patkányokon végzett kísérletekben az utódoknál dóziszfüggő mértékben a járomív fúziójának incidenciájában is emelkedést mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Az izavukonazonium-szulfát alkalmazása patkányokon 90 mg/kg/nap dózisban (a humán fenntartó adag [200 mg] 2,3-szorosa a mg/m<sup>2</sup>/nap érték alapján) a terhesség és a leválasztási időszak alatt az utódok megnövekedett perinatális elhalálózását eredményezte. Az aktív résznek, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységre.

Szoptató patkányok esetében az intravénásan alkalmazott, <sup>14</sup>C izotóppal jelölt izavukonazonium-szulfát azt eredményezi, hogy a radioaktív jelölés kimutatható lesz az állatok tejében.

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/kg/nap dózissal történő alkalmazása nem befolyásolja a hím és nőstény patkányok termékenységet (a klinikai fenntartó dózis [200 mg] 2,3-szorosa a mg/m<sup>2</sup>/nap érték alapján).

Az izavukonazol nem rendelkezik megfigyelhető mutagén vagy genotoxikus potenciállal. Az izavukonazol negatív eredményt adott a bakteriális reverz mutációs tesztben, enyhe klasztogén hatást mutatott citotoxikus koncentrációban az L5178Y TK +/- egér lymphoma kromoszóma-rendellenesség vizsgálat során, és nem mutatott biológiailag releváns vagy statisztikailag szignifikáns növekedést a mikronukleuszok előfordulási gyakoriságában egy *in vivo* patkány mikronukleusz-teszt során.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az izavukonazol gátolta a hERG kálium-csatornát és az L-típusú kalcium-csatornát az alábbi IC<sub>50</sub>értékkel: 5,82 uM és 6,57 uM (34-szerese és 38-szorosa a humán nem fehérje kötődési C<sub>max</sub> értékhez képest a maximálisan javasolt humán dózis esetében). Az *in vivo* 39 hétig tartó, ismételt dózissal toxikológiai vizsgálat majmokban nem mutatott QTcF megnyúlást 40 mg/kg/nap dózissal (az ajánlott klinikai fenntartó dózis 2,1-szerese, a mg/m<sup>2</sup>/nap értékek alapján).

A környezeti kockázatbecslés kimutatta, hogy Cresemba kockázatot jelenthet a vízi környezetre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit  
Kénsav (pH beállításhoz)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

48 hónap

Feloldás és hígítás után az oldat 2 – 8 °C hőmérsékleten 24 óráig, szobahőmérsékleten 6 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a tárolási idő és a felhasználást megelőző tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, 2 – 8 °C hőmérsékleten általában nem lehet hosszabb mint 24 óra, kivéve ha feloldást és a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.  
A feloldott és hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Egy darab 10 ml-es I. típusú injekciós üveg gumidugóval, alumínium zárókupakkal és műanyag lezáróval.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

### Feloldás

Egy injekciós üvegnyi por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz feloldását 5 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell végezni. A por teljes feloldásához az injekciós üveget fel kell rázni. Az elkészített oldatot ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemmel látható részecskéket, vagy elszíneződést. Az elkészített koncentrátumnak tisztának, és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A további hígítást az alkalmazás előtt kell elvégezni.

### Hígítás és alkalmazás

Feloldás után a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami legalább 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú dextróz oldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg 1,5 mg/ml izavukonazonium-szulfátot tartalmaz (ami megfelel megközelítőleg milliliterenkénti 0,8 mg izavukonazolnak). A feloldott koncentrátumot továbbhígítva, a hígított oldatban lehetnek apró fehér vagy áttetsző izavukonazol-részecskék, melyek nem ülepednek le (de az infúziós szerelék szűrőjével eltávolíthatók). A hígított oldatot óvatosan kell keverni, illetve a tasakot görgetni kell a részecskék képződésének minimalizálása érdekében. Az oldat felesleges rázkódását vagy erőteljes rázását el kell kerülni. Az infúziós oldatot poliéter-szulfonból (PES) készült szűrővel (pórusméret: 0,2 - 1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Az izavukonazolt nem szabad az egyidejűleg más intravénás termék beadására szolgáló vezetéken vagy kanülön keresztül adagolni.

A feloldást és hígítást követő tárolási előírásokat a 6.3 pont ismerteti.

Ha lehetséges, az izavukonazol intravénás alkalmazását a szobahőmérsékleten történő feloldást és hígítást követő 6 órán belül be el kell végezni. Ha ez nem lehetséges, az infúziós oldatot beadás után azonnal hűtőszekrénybe kell helyezni, és az infúzió beadását 24 órán belül be el kell végezni. A feloldott és hígított gyógyszer tárolásával kapcsolatos további információkat a 6.3 pont ismerteti.

A már meglévő intravénás szerelék 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú dextróz oldattal át kell öblíteni.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1036/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. október 15.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

100 mg izavukonazol kapszulánként (186,3 mg izavukonazonium-szulfát formájában).

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Fekete „100“ felirat a kapszula alsó, vörösesbarna felén, és fekete „C“ felirat a felső, fehér felén. A kapszulák hossza: 24,2 mm.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A CRESEMBA felnőttek esetében az alábbiak kezelésére javallt:

- invazív aspergillosis
- mucormycosis olyan betegek esetében, akiknél az amfotericin B alkalmazása nem megfelelő (lásd 4.4 és 5.1 pont)

A gombaellenes szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket figyelembe kell venni.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

##### *Telítő adag*

A javasolt telítő adag az első 48 órában 8 óránként két kapszula (amely 200 mg izavukonazolnak felel meg) feloldás és hígítás után (összesen 6 alkalmazás).

##### *Fenntartó adag*

A javasolt fenntartó adag naponta egyszer egy injekciós üveg (amely 200 mg izavukonazolnak felel meg) feloldás és hígítás után, 12-24 órával a telítő adag alkalmazását követően megkezdve.

A kezelés időtartamát a klinikai válasz alapján kell meghatározni (lásd 5.1 pont).

6 hónapnál hosszabb ideig tartó hosszú távú kezelés esetén az előny-kockázat arányt gondosan mérlegelni kell (lásd 5.1 és 5.3 pont).

### *Átváltás intravénás infúzióra*

A CRESEMBA por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában is rendelkezésre áll, amely 200 mg izavukonazolnak megfelelő 372 mg izavukonazonium-szulfátot tartalmaz.

A magas biohasznosulás alapján (98%, lásd 5.2 pont), az intravénás alkalmazásról a szájon át történő alkalmazásra való átállás klinikailag indokolt esetben megfelelő.

### *Idősek*

Idős betegek esetében nincs szükség az adag módosítására, idős betegeknél azonban korlátozottak a klinikai tapasztalatok.

### *Vesekárosodás*

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

### *Májkárosodás*

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében (Child-Pugh A és B) nincs szükség az adag módosítására (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A CRESEMBA alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont.

### *Gyermekek és serdülők*

A CRESEMBA biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### Az alkalmazás módja

A CRESEMBA kapszulák étkezés közben vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehetők. A CRESEMBA kapszulákat egészben kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje össze, ne oldja fel vagy nyissa ki a kapszulákat.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ketokonazollal való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Nagy-dózisú ritonavirral (>200 mg 12 óránként) való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4/5-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal (pl. fenobarbitál), fenitoinnal és orbáncfüvel vagy közepesen erős CYP3A4/5-induktorokkal, például efavirenzzel, nafcillinnel és etravirinnel való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

Örökletes rövid QT-szindrómás betegek (lásd 4.4 pont).



## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Túlérzékenység

Az izavukonazol felírásakor körültekintéssel kell eljárni más azol típusú gombaellenes szerekre túlérzékeny betegek esetében. Az izavukonazzal szembeni túlérzékenység a következő mellékhatásokat eredményezheti: hypotonia, légzési elégtelenség, dyspnoe, gyógyszer okozta kiütés, viszketés és bőrkiütés.

### Bőrt érintő súlyos mellékhatások

A bőrt érintő súlyos mellékhatások, például Stevens-Johnson-szindróma előfordulásáról számoltak be azol típusú gombaellenes szerekkel való kezelés során. Amennyiben a betegnél a bőrt érintő súlyos mellékhatás alakul ki, a CRESEMBA alkalmazását le kell állítani.

### Cardiovascularis reakciók

#### *A QT-szakasz megrövidülése*

A CRESEMBA alkalmazása ellenjavallt örökletes rövid QT-szindrómás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

Egy egészséges önkéntesekkel végzett QT-vizsgálatban az izavukonazol a QT-szakasz megrövidülését okozta koncentráció-függő módon. A 200 mg-os adagolási séma esetében a placebohoz viszonyított különbség legkisebb négyzetes átlaga (LSM) 13,1 ms volt 2 órával az adag alkalmazása után [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Az adag 600 mg-ra növelése a placebohoz viszonyított különbség LSM értékének 24,6 ms-ra növekedését eredményezte 2 órával az adag alkalmazása után [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

A CRESEMBA felírásakor fokozott körültekintéssel kell eljárni olyan betegek esetében, akik más, a QT-szakaszt ismertén csökkentő gyógyszert szednek, pl. rufinamidot.

### A máj transzaminázok szintjének emelkedése

Klinikai vizsgálatokban a máj transzaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A máj transzaminázok szintjének emelkedése ritkán a CRESEMBA kezelés megszakítását tette szükségessé. Klinikailag indokolt esetben mérlegelni kell a májenzimek monitorozását.

### Súlyos májkárosodás

A CRESEMBA alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges gyógyszermérgezés tekintetében. Lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont.

### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

#### *CYP3A4/5-gátlók*

A ketokonazol használata ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. Más erős CYP3A4/5-gátlók esetében kevésbé kifejezett hatás várható. Erős CYP3A4/5-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges a CRESEMBA adagjának módosítása, de fokozott körültekintéssel kell eljárni, mivel a mellékhatások növekedhetnek (lásd 4.5 pont).

### *CYP3A4/5-induktorok*

Enyhe CYP3A4/5-induktorokkal, például aprepitanttal, prednizonnal és pioglitazonnal való egyidejű alkalmazása az izavukonazol plazmaszintjének enyhe vagy közepes mértékű csökkenését eredményezheti. Az enyhe CYP3A4/5-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.5 pont).

### *CYP3A4/5-szubsztrátok, beleértve az immunszuppresszív szereket is*

Az izavukonazol közepesen erős CYP3A4/5-gátlónak tekinthető, és a CYP3A4 enzimen metabolizálódó gyógyszerek szisztémás expozíciója a CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazásuk esetén megnövekedhet. A CRESEMBA egyidejű alkalmazása CYP3A4-szubsztrátokkal, például az immunszuppresszív trakrolimusszal, sziirolimusszal vagy ciklosporinnal, megnövelheti ezen gyógyszerek szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő terápiás gyógyszer-monitorozás és az adag módosítása válhat szükségessé (lásd 4.5 pont).

### *CYP2B6-szubsztrátok*

Az izavukonazol egy CYP2B6-induktor. A CYP2B6 enzimen metabolizálódó gyógyszerek szisztémás expozíciója csökkenhet a CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazás esetén. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CYP2B6-szubsztrátokat, különösen szűk terápiás indexű gyógyszereket, például ciklofoszfamidot, alkalmaznak a CRESEMBA-val egyidejűleg. A CYP2B6-szubsztrát efavirenz CRESEMBA-val való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert az efavirenz közepesen erős CYP3A4/5-induktor (lásd 4.3 pont).

### *P-gp-szubsztrátok*

Az izavukonazol megnövelheti a P-gp-szubsztrát gyógyszerek expozícióját. A P-gp-szubsztrát gyógyszerek, különösen a szűk terápiás indexű készítmények, például a digoxin, a kolhicin és a dabigatran-etexilát adagjának módosítása válhat szükségessé, amikor azokat a CRESEMBA-val egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

### A klinikai adatok korlátai

A mucormycosis kezelésére alkalmazott izavukonazol klinikai adatai egy kontroll csoport nélküli prospektív klinikai vizsgálatra korlátozódnak, amelyben 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazol kaptak.

Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus* fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt a dózist izavukonazol dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére használtak.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Az izavukonazol farmakokinetikáját lehetségesen befolyásoló gyógyszerek

Az izavukonazol a CYP3A4 és a CYP3A5-szubsztrátja (lásd 5.2 pont). Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek CYP3A4 és/vagy CYP3A5-gátlók, megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját. Olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, amelyek CYP3A4- és/vagy CYP3A5-induktorok, csökkentheti az izavukonazol plazmakoncentrációját.

### CYP3A4/5-gátló gyógyszerek

A CRESEMBA egyidejű alkalmazása az erős CYP3A4/5-gátló ketokonazollal ellenjavallt, mert ez a gyógyszer jelentősen megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. A többi erős CYP3A4-gátló esetében, mint a klaritromicin, indinavir és szakinavir, a relatív hatékonyságuk alapján kevésbé erőteljes hatás várható. Erős CYP3A4/5-gátlókkal való egyidejű alkalmazás esetén nem szükséges a CRESEMBA adagjának módosítása, de fokozott körültekintéssel kell eljárni, mivel a mellékhatások növekedhetnek (lásd 4.4 pont).

Enyhe vagy közepesen erős CYP3A4/5-gátlók esetén az adag módosítása nem szükséges.

### CYP3A4/5-induktor gyógyszerek

A CRESEMBA egyidejű alkalmazása erős CYP3A4/5-induktorokkal, például rifampicinnel, rifabutinnal, karbamazepinnel, hosszú hatású barbiturátokkal (pl. fenobarbitál), fenitoinnal és orbáncfűvel vagy közepesen erős CYP3A4/5-induktorokkal, például efavirenzzel, nafcillinnel és etravirinnel ellenjavallt, mert ezek a gyógyszerek jelentősen lecsökkenthetik az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 pont).

Enyhe CYP3A4/5-induktorokkal, például aprepitanttal, prednizzonnal és pioglitazonnal való egyidejű alkalmazása az izavukonazol plazmaszintjének enyhe vagy közepes mértékű csökkenését eredményezheti. Az enyhe CYP3A4/5-induktorok egyidejű alkalmazása kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Nagy dózisu ritonavirral (>200 mg napi kétszer) való egyidejű alkalmazása ellenjavallt, mert a ritonavir indukálhatja a CYP3A4/5 enzimet és ez csökkentheti az izavukonazol plazmaszintjét (lásd 4.3 pont).

### A CRESEMBA egyéb gyógyszerek expozíciójára gyakorolt lehetséges hatása

#### A CYP3A4/5 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős CYP3A4/5-gátló; a CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek CYP3A4/5-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

#### A CYP2B6/5 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős CYP2B6-induktor, a CRESEMBA-val történő egyidejű alkalmazása a CYP2B6-szubsztrátok plazmakoncentrációjának csökkenését eredményezheti.

#### A bélben P-gp által szállított gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős P-glikoprotein-gátló, a CRESEMBA P-gp-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása annak plazmakoncentrációjának emelkedését eredményezheti.

#### A bélben BCRP által szállított gyógyszerek

Az izavukonazol egy *in vitro* BCRP-gátló, ezért a BCRP-szubsztrátok plazmakoncentrációja megnövekedhet. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CRESEMBA-t BCRP-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmaznak.

## A vesén keresztül transzportfehérjék által kiürülő gyógyszerek

Az izavukonazol egy közepesen erős szerves kation transzporter-2 (OCT2) gátló. A CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek OCT2-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

## Uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) szubsztrátok

Az izavukonazol egy közepesen erős UGT-gátló. A CRESEMBA olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek UGT-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának enyhe emelkedéséhez vezethet.

## Interakciós táblázat

Az izavukonazol és az azzal egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat a 1. táblázat terápiás csoportok szerint tartalmazza (növekedés „↑”, csökkenés „↓”). Ha csak másként nincs jelölve, az 1. táblázatban részletezett vizsgálatokat a CRESEMBA ajánlott adagjával végezték.

### **1. táblázat Kölcsönhatások**

<b>Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint</b>	<b>Gyógyszer-koncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%)-ban az AUC értékében, C<sub>max</sub> (Hatásmechanizmus)</b>	<b>Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
<b><i>Görcsoldók</i></b>		
Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (erős CYP3A4/5-induktorok)	Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek (CYP3A indukció karbamazepin, fenitoin és a hosszú-hatású barbiturátok, például a fenobarbitál) hatására.	A CRESEMBA karbamazepinnel, fenitoinnal és hosszú-hatású barbiturátokkal (például a fenobarbitál) történő együttes adása ellenjavallt.
<b><i>Antibiotikumok</i></b>		
Rifampicin (erős CYP3A4/5-induktor)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90% C <sub>max</sub> : ↓ 75%  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA rifampicinnel történő együttes adása ellenjavallt.
Rifabutin (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA rifabutinnal történő együttes adása ellenjavallt.
Nafcillin (közepesen erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA nafcillinnel történő együttes adása ellenjavallt.
Klaritromicin (erős CYP3A4/5-gátló)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.
<b><i>Gombaellenes szerek</i></b>		
Ketokonazol (erős CYP3A4/5-gátló)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422% C <sub>max</sub> : ↑ 9%	A CRESEMBA ketokonazzal történő együttes adása ellenjavallt.

	(CYP3A4/5-gátlás)	
<b>Gyógynövénykészítmények</b>		
Orbánfű (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4-indukció).	A CRESEMBA orbánfűvel történő együttes adása ellenjavallt.
<b>Immunszuppresszív szerek</b>		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Ciklosporin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 6%  Szirolimusz: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84% C <sub>max</sub> : ↑ 65%  Takrolimusz: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125% C <sub>max</sub> : ↑ 42%  (CYP3A4-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz: a plazmaszinteket monitorozni, és ha szükséges az adagolást módosítani kell.
Mikofenolát mofetil (MMF) (UGT-szubsztrát)	Mikofenolsav (MPA, aktív metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  (UGT gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. MMF: tanácsos az MPA-val összefüggő toxicitást monitorozni.
Prednizon (CYP3A4-szubsztrát)	Prednizolon (aktív szubsztrát): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 4%  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Opioidok</b>		
Rövid hatású ópiátok (alfentanil, fentanil) (CYP3A4/5-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A rövid hatású ópiátok koncentrációja emelkedhet.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Rövid hatású ópiátok (alfentanil, fentanil): minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Metadon (CYP3A4/5, 2B6 és 2C9 szubsztrát)	S-metadon (inaktív ópiát-izomer) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35% C <sub>max</sub> : ↑ 1% A terminális felezési idő 40%-os csökkenése R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↑ 4%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metadon: az adagolást nem szükséges módosítani.

	(CYP2B6-indukció)	
<b>Rákellenes gyógyszerek</b>		
Vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin) (P-gp-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A vinka alkaloidok koncentrációja emelkedhet.  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Vinka alkaloidok: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatékonyság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Metotrexát (BCRP, OAT1, OAT3 szubsztrát)	Metotrexát: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hidroxi metabolit: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Ismeretlen mechanizmus)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metotrexát: az adagolást nem szükséges módosítani.
Egyéb rákellenes gyógyszerek (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán) (BCRP-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán koncentrációk emelkedhetnek.  (BCRP gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Antiemetikumok</b>		
Aprepitant (enyhe CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antidiabetikumok</b>		
Metformin (OCT1, OCT2 és MATE1 szubsztrátok)	Metformin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%  (OCT2-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8 és OATP1B1-szubsztrát)	Repaglinid: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antikoagulánsok</b>		
Dabigatrán etexilát (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A dabigatrán etexilát koncentrációk emelkedhet.	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. A dabigatrán etexilát szűk terápiás indexszel rendelkezik,

	(P-gp gátlás).	monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
Warfarin (CYP2C9-szubsztrát)	S-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12% R-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 7%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Warfarin: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antiretrovirális készítmények</b>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Lopinavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 23% C <sub>min</sub> , SS: ↓ 16%(a) Ritonavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 33%  (Ismeretlen mechanizmus)  Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96% C <sub>max</sub> : ↑ 74%  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.  Lopinavir/ritonavir: a lopinavir 400 mg-os, ill. a ritonavir 100 mg, 12 óránkénti adagolását nem szükséges módosítani, de a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni kell.
Ritonavir (>200 mg dózisoknál 12 óránként) (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. A nagy dózisú ritonavir szignifikánsan csökkenti az izavukonazol koncentrációkat.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA nagy dózisú ritonavirral (>200 mg 12 óránként) való egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Efavirenz (közepesen erős CYP3A4/5-induktor és CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. Az efavirenz koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)  Az izavukonazol gyógyszerkoncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA efavirenzzel történő együttes adása ellenjavallt.
Etravirin (közepesen erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	A CRESEMBA etravirinnel történő együttes adása ellenjavallt.
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir:b) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36% C <sub>max</sub> : ↓ 52%  (Ismeretlen mechanizmus)  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Indinavir: a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.

	(CYP3A4/5-gátlás)	
Szakinavir (erős CYP3A4-gátló)	Nem vizsgálták. A szakinavir koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet (CYP3A4-gátlás).  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Szakinavir: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb proteáz-gátlók (pl. amprenavir, nelfinavir) (erős vagy közepesen erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A proteáz-gátlók koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás).	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Proteáz-gátlók: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb NNRTI (pl. delavirdin és nevaripin) (CYP3A4/5- és 2B6-induktorok és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. Az NNRTI koncentrációk csökkenhetnek (izavukonazol okozta CYP2B6-indukció) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. NNRTI-k: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
<b>Savlekötők</b>		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Lipidszintcsökkentő gyógyszerek</b>		
Atorvasztatin és egyéb sztatinok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin) (CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok))	Atorvasztatin : AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Egyéb sztatinokat nem vizsgáltak. A sztatinok koncentrációi emelkedhetnek.  (CYP3A4/5 vagy BCRP-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Az atorvasztatin eredmények alapján a sztatin adagolását nem szükséges módosítani. A sztatinokra jellemző mellékhatások monitorozása ajánlott.
Pioglitazon (enyhe CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antiarrhythmikumok</b>		



Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: A digoxin szérumkoncentrációkat monitorozni kell és az adagolást azok alapján kell beállítani.
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
Etinilösztadiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztadiol AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretindron AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztadiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Köhögéscsillapítók</b>		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Benzodiazepinek</b>		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (CYP3A4-gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Köszvényellenes gyógyszerek</b>		
Kolhicin (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A kolhicin koncentrációk emelkedhetnek.  (P-gp gátlás)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. A kolhicin szűk terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
<b>Természetes eredetű készítmények</b>		
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>A dohányzásról való leszokást segítő szerek</b>		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31%  (CYP2B6-indukció)	A CRESEMBA adagolását nem szükséges módosítani. Bupropion: szükség esetén az adagot emelni kell.

NNRTI, nem nukleozid reverz transzkriptáz-gátló; P-gp, P-glikoprotein.

<sup>a)</sup> az átlagos mélyponti vérszint-értékek %-os csökkenése

<sup>b)</sup> Az indavirt csak egyszeri 400 mg-os izavukonazol adagolást követően vizsgálták.

AUC<sub>inf</sub> = a plazmakoncentráció-idő profil végtelenbe extrapolált görbe alatti területe; AUC<sub>tau</sub> = az egyensúlyi állapot alatti, 24 órás intervallumú plazmakoncentráció-idő profil görbe alatti területe; C<sub>max</sub> = plazma csúskoncentráció; C<sub>min,ss</sub> = mélyponti vérszint egyensúlyi állapotban.

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5. 3 pont). Emberre vonatkozó potenciális kockázatok nem ismertek.

A CRESEMBA nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve ha a beteg súlyos vagy potenciálisan életveszélyes gombás fertőzésben szenved, akinél az izavukonazol alkalmazható, ha a mutakozó előnyök felülműlják a magzatot fenyegető kockázatokat.

#### Fogamzóképes nők

A CRESEMBA fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nők esetében nem ajánlott.

#### Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxicológia adatok kimutatták az izavukonazol/metabolitok kiválasztódását a humán anyatejbe (lásd 5.3 pont).

Az újszülötteket és csecsemőket fenyegető kockázat nem zárható ki.

A CRESEMBA alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Az izavukonazol emberi termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Az állatokon végzett kísérletek nem mutattak termékenységgárosítást hím vagy nőstény patkányok esetében (lásd 5. 3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az izavukonazol mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést vagy a gépek üzemeltetését, ha zavartságot, aluszékonyságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összegzése

A 2. táblázatban bemutatott mellékhatások előfordulási gyakorisága egy olyan III. fázisú klinikai vizsgálatból származik, amelyben 403, invazív gombás fertőzésben szenvedő beteget kezeltek CRESEMBA-val.

A leggyakoribb kezeléssel összefüggő mellékhatások a következők voltak: emelkedett májfunkciós értékek (7,9%), émelygés (7,4%), hányás (5,5%), nehézlégzés (3,2%), hasi fájdalom (2,7%), hasmenés (2,7%), a beadás helyén fellépő reakció (2,2%), fejfájás (2,0%), hypokalaemia (1,7%) és kiütés (1,7%).

A mellékhatások, amelyek leggyakrabban vezettek a CRESEMBA kezelés leállításához, a következők voltak: zavartság (0,7%), akut veseelégtelenség (0,7%), emelkedett vér bilirubin szint (0,5%), convulsio (0,5%), nehézlégzés (0,5%), epilepszia (0,5%), légzési elégtelenség (0,5%) és hányás (0,5%).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat az izavukonazzal kezelt invazív gombás fertőzések során fellépő mellékhatásokat foglalja össze, a mellékhatások szervrendszer osztályok és gyakoriság szerint vannak megadva.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

## 2. táblázat A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszerenkénti osztályozás és gyakoriság szerinti összefoglalása

Szervrendszer	Mellékhatások
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia <sup>^</sup> ; pancytopenia; leukopenia <sup>^</sup> ; anaemia <sup>^</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>^</sup>
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság <sup>^</sup> ;
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori	Delírium <sup>^#</sup> ;
Nem gyakori	Depresszió; insomnia <sup>^</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsio <sup>^</sup> ; syncope; szédülés; paraesthesia <sup>^</sup> ; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia;
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia <sup>^</sup> ; palpitatio Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Thrombophlebitis <sup>^</sup>
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotonia
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Dyspnoe <sup>^</sup> ; akut légzési elégtelenség <sup>^</sup>
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hányás; hasmenés; émelygés; hasi fájdalom <sup>^</sup>
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek <sup>^#</sup>
Nem gyakori	Hepatomegalia
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Kiütés <sup>^</sup> ; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkiütés; dermatitis <sup>^</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Hátfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Veseelégtelenség
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Mellkasi fájdalom <sup>^</sup> ; fáradtság
Nem gyakori	Rossz közérzet <sup>^</sup> ; Gyengeség

---

^ A leginkább használatos szakkifejezések egységes orvosi fogalomként csoportosításra kerültek.

# Lásd A kiválasztott mellékhatások leírása pontot alább

### A kiválasztott mellékhatások leírása

A delírium magába foglalja a zavartság reakcióit is.

Az emelkedett májfunkciós értékek a következőket foglalják magukba: emelkedett alanin aminoszferáz, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz, emelkedett vér alkalikus-foszfátáz, emelkedett vér bilirubin, emelkedett vér laktát-dehidrogenáz, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz, emelkedett májenzimek, kóros májfunkció, hyperbilirubinemia, kóros májfunkciós teszteredmények és emelkedett transzaminázok.

### Laboratóriumi hatások

Egy kettős-vak, randomizált, aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban, amelyben 516, az *Aspergillus* faj vagy más fonalas gombák okozta invazív gombás betegségben szenvedő beteget kezeltek CRESEMBA-val, a betegek 4,4%-nál jelentettek a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb máj-transzamináz értékeket (alanin-aminotranszferáz vagy aszpartát-aminotranszferáz) a vizsgálat befejezése után. Az izavukonazollal kezelt betegek 1,2%-nál alakultak ki a normál érték felső határának 10-szeresénél is magasabb máj-transzamináz értékek.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére jelentsék be az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

A következő tünetekről egy QT vizsgálat során gyakrabban számoltak be, ha a CRESEMBA-t terápiát meghaladó dózisában (napi 600 mg izavukonazollal egyenértékű) alkalmazták a terápiás dózisú (napi 200 mg izavukonazollal egyenértékű) csoporthoz viszonyítva: fejfájás, szédülés, paraesthesia, aluszékonyosság, figyelemzavar, dysgeusia, szájszárazság, hasmenés, orális hypoesthesia, hányás, hőhullámok, szorongás, nyugtalanság, palpítatio, tachycardia, photophobia és arthralgia

### A túlادagolás kezelése

Az izavukonazol haemodialízissel nem távolítható el. Az izavukonazolnak nincs specifikus ellenszere. Túlادagolás esetén szupportív kezelést kell alkalmazni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek - triazol származékok, ATC kód: J02AC05

### Hatásmechanizmus

Az izavukonazonium-szulfát szájon át történő vagy intravénás beadása után az aktív rész az izavukonazol (lásd 5.2 pont).

Az izavukonazol fungicid hatását az ergoszterin (mely a gomba sejtmembránjának fő alkotóeleme) szintézisének gátlásával fejt ki, méghozzá a citokróm P-450 függő 14-alfa-demetiláz gátlásán keresztül, mely a lanoszterin ergoszterinné alakításáért felelős. Ez a metilált szterin prekursorok felhalmozódását és az ergoszterin sejtmembránból történő deplécióját eredményezi, ezzel gyengítve a gomba sejtmembrán szerkezetét és funkcióját.

### Mikrobiológia

A disszeminált és pulmonaris aspergillosis állatmodelljében a hatásosság szempontjából fontos farmakodinámiás (PD) index kiszámítása: az expozíció osztva a minimális gátlási koncentrációval (MIC) (AUC / MIC).

Egyértelmű összefüggés az *in vitro* MIC és a különböző fajok klinikai válaszai között (*Aspergillus* és *Mucorales*) nem volt megállapítható.

Az *Aspergillus* fajok és a *Mucorales* rend nemzetségének/fajainak gátlásához szükséges izavukonazol koncentráció *in vitro* nagyon változó lehet. Általában, a *Mucorales* gátlásához szükséges izavukonazol koncentráció magasabb, mint az *Aspergillus* fajok többségének gátlásához szükséges koncentráció.

A klinikai hatásosság a következő *Aspergillus* fajok esetében bizonyított: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, és *A. terreus* (lásd az alábbiakban).

### A rezisztencia mechanizmusa(i)

A triazol gombaellenes szerekkel szembeni csökkent érzékenységet összefüggésbe hozták a lanoszterin 14-alfa-demetiláz kódoló gombai *cyp51A* és *cyp51B* gének mutációival, amely az ergoszterin bioszintézisben érintett. Az izavukonazolra csökkent *in vitro* érzékenységet mutató gombatörzsekről beszámoltak, továbbá a vorikonazollal és más triazol gombaellenes szerekkel szembeni keresztrezisztencia sem zárható ki.

### Határértékek

EUCAST MIC határértékek a következő fajok esetében kerültek meghatározásra (érzékeny S; rezisztens R):

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

Más *Aspergillus* fajok esetében jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat, hogy klinikai határértékeket határozzanak meg.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### *Az invazív aspergillosis kezelése*

Az invazív aspergillosisban szenvedő betegek izavukonazol kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy kettős-vak, aktív-kontrollos klinikai vizsgálatban állapították meg, amelybe 516, az *Aspergillus* faj vagy más fonalas gombák okozta invazív gombás betegségben szenvedő alanyokat vontak be. A kezelni szándékozott (ITT, intent-to-treat) populációban 258 beteg izavukonazol, 258 beteg pedig vorikonazolt kapott. A CRESEMBA-t az első 48 órában 8 óránként intravénásan alkalmazták (megfelelt 200 mg izavukonazolnak), majd azt követően napi egy szájon át vagy intravénásan történő adagolás (megfelelt 200 mg izavukonazolnak) következett. A vizsgálati tervben meghatározott leghosszabb kezelés 84 napig tartott. A kezelési idő mediánja 45 nap volt.

A kezelés befejezése után (End of Therapy – EOT) az összesített választ a „myITT” populációban (olyan betegek, akik citológia, szövettan, tenyésztés vagy galaktomannán teszt alapján bizonyítottan vagy feltételezhetően invazív aspergillosisban szenvednek) egy független, a gyógyszeres kezelési adatokat nem ismerő Adatellenőrzési Bizottság (Data Review Committee - DRC) értékelte. A

„myITT“ populációban 123 beteg izavukonazol, 108 beteg pedig vorikonazol kezelésben részesült. Az összesített válasz ebben a populációban az izavukonazolra  $n = 43$  (35%) volt, a vorikonazolra pedig  $n = 42$  (38,9%). A korrigált kezelési eltérés (vorikonazol-izavukonazol) 4,0 (95%-os konfidencia intervallum: -7,9; 15,9) volt.

Ebben a populációban az összes-okra visszavezethető mortalitás a 42. napon 18,7% volt az izavukonazolra és 22,2% a vorikonazolra. A korrigált kezelési eltérés (izavukonazol-vorikonazol) -2,7 % (95%-os konfidencia intervallum: -12,9; 7,5) volt.

#### *A mucormycosis kezelése*

Egy nyílt, nem kontrollos vizsgálatban 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg kapott izavukonazolt az aspergillosis kezelés adagolási ütemtervének megfelelően. A kezelési idő mediánja 84 nap volt az összesített mucormycosis betegpopulációban, és 102 nap annál a 21 betegeknel, akiket korábban nem kezeltek mucormycosisal. Egy független Adatellenőrzési Bizottság (DRC) kiértékelése alapján a bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő betegek esetében az összes okra visszavezethető mortalitás a 84. napon 43,2% (16/37) volt a teljes betegpopuláción belül, 42,9% (9/21) az izavukonazolt elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál az izavukonazol kezelésben részesülő mucormycosisos betegeknel, akik azelőtt nem reagáltak az antifungális kezelésre vagy intoleránsak voltak (főleg amfotericin B- alapú kezelés). A DRC-által kiértékelt, a kezelés befejezése utáni összesített sikerráta 11/35 (31,4%) volt, 5 beteg teljesen gyógyultnak, 6 beteg pedig részben gyógyultnak volt tekinthető. Stabil válasz volt megfigyelhető további 10/35 betegnél (28,6%). 9, *Rhizopus* spp. okozta mucormycosisban szenvedő betegtől 4 mutatott kedvező választ az izavukonazol kezelésre. 5, *Rhizomucor* spp. okozta mucormycosisban szenvedő beteg esetében kedvező válasz nem volt megfigyelhető. A klinikai tapasztalat más fajok esetében nagyon korlátozott (*Lichtheimia* spp,  $n=2$ , *Cunninghamella* spp  $n=1$ , *Actinomucor elegans*  $n=1$ ).

#### Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a CRESEMBA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően invazív aspergillosisban vagy mucormycosisban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az izavukonazonium-szulfát egy vízdékony prodrug, melyet intravénás infúzió vagy szájon át adott kemény kapszula formájában lehet alkalmazni. Beadása után az izavukonazonium-szulfát a plazma-észterázok révén gyorsan az aktív részé, izavukonazollá hidrolizál; a prodrug plazmakoncentrációja nagyon alacsony, az intravénás adagolást követően csak rövid ideig mutatható ki.

#### Felszívódás

Egészséges alanyokban a CRESEMBA szájon át történő alkalmazása után az aktív izavukonazol rész felszívódik, és 2–3 órával az egyszeri vagy ismételt adagolás után éri el a maximális plazmakoncentrációt ( $C_{max}$ ) (lásd 3. táblázat).

**3. táblázat Az izavukonazol egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei CRESEMBA szájon át történő alkalmazását követően**

Paraméter Statisztika	Izavukonazol 200 mg ( $n = 37$ )	Izavukonazol 600 mg ( $n = 32$ )
<b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b>		
Átlag	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
<b><math>t_{max}</math> (h)</b>		
Medián	3,0	4,0

Tartomány	2,0–4,0	2,0–4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>	<b>AUC (h•ng/ml)</b>	
Átlag	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

Amint az alábbi 4. táblázatban látható, a CRESEMBA egyszeri, szájon át történő alkalmazását követően az izavukonazol abszolút biohasznosulása 98%. Ezen eredmények alapján az intravénás és orális adagolás felcserélhető módon alkalmazható.

**4. táblázat A szájon át és intravénás alkalmazott adag farmakokinetikai összehasonlítása (Átlag)**

	<b>ISA 400 mg szájon át</b>	<b>ISA 400 mg iv.</b>
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV%	36,5	37,2
Felezési idő (h)	110	115

*A tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatása*

A 400 mg izavukonazzal egyenértékű CRESEMBA szájon át történő alkalmazása, zsíros ételk fogyasztásával egyidőben 9%-kal csökkentette az izavukonazol  $C_{max}$  értékét, az AUC pedig 9%-kal csökkent. A CRESEMBA étkezés közben vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehető.

Eloszlás

Az izavukonazol nagymértékű eloszlást mutat, az átlagos megoszlási térfogata ( $V_{ss}$ ) körülbelül 450 l. Az izavukonazol nagymértékben (> 99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz.

Biotranszformáció

*In vitro* és *in vivo* vizsgálatok azt mutatják, hogy az izavukonazol metabolizmusában a CYP3A4 és a CYP3A5 enzimek, majd ezt követően az uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) vesz részt.

Egyszeri dózisu, embereken történő [ciano-<sup>14</sup>C] izavukonazonium és [piridinil-metil-<sup>14</sup>C] izavukonazonium-szulfát alkalmazást követően az aktív rész (izavukonazol) és az inaktív hasítási termékek mellett számos kisebb metabolitot azonosítottak. Az aktív izavukonazonon részen kívül, egyetlen egyedi metabolit sem volt megfigyelhető 10%-nál magasabb AUC értékkel az összes radioaktívan jelzett anyag között.

Elimináció

Egészséges alanyok esetében a radioaktív izotóppal jelzett izavukonazonium-szulfát szájon át történő alkalmazását követően a radioaktív dózis átlagosan 46,1%-a volt visszanyerhető a székletből, és 45,5%-a a vizeletből.

Az intakt izavukonazol renális kiválasztódása kevesebb volt mint az alkalmazott adag 1%-a.

Az inaktív hasított termék elsősorban metabolizmus révén eliminálódott, azt követően pedig a metabolitokat a vese kiválasztotta.

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges alanyokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az izavukonazol farmakokinetikája napi 600 mg-ig dózisarányos.

Farmakokinetika speciális populációkban

*Gyermekek*

Farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekeken (18 éves kor alatt) még nem végeztek. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

### *Vesekárosodás*

Normális veseműködéssel rendelkező alanyokhoz képest sem az enyhe, sem a közepes, sem a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem figyeltek meg klinikailag releváns izavukonazol teljes  $C_{max}$ - vagy AUC-érték változást. A 403 beteg közül, akik III. fázisú klinikai vizsgálat során CRESEMBA kezelésben részesültek, 79 (20%) betegnek volt a glomerulus filtrációs rátája (GFR) kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adagolás módosítására. Az izavukonazol nem könnyen dializálható (lásd 4.2 pont).

### *Májkárosodás*

32 enyhe (Child-Pugh A) és 32 közepes (Child-Pugh B) májkárosodásban szenvedő beteg kapott egyszeri 100 mg-os izavukonazol adagot (Child-Pugh osztályonként 16 beteg szájon át, 16 pedig intravénásan). A legkisebb négyzetek módszerével számolt szisztémás expozíció (AUC), 32 azonos korú és súlyú, normális májműködésű egészséges alanyhoz képest, a Child-Pugh A csoportban 64%-kal, a Child-Pugh B csoportban pedig 84%-kal emelkedett. Az átlagos plazmakoncentrációk ( $C_{max}$ ) a Child-Pugh A csoportban 2%-kal, a Child-Pugh B csoportban 30%-kal voltak alacsonyabbak. Az izavukonazol populációs farmakokinetikai értékelése egészséges alanyok és enyhe, valamint mérsékelten súlyos májműködési zavarban szenvedő betegek között bebizonyította, hogy az enyhe és mérsékelten súlyos májkárosodásban szenvedő populáció esetén 40%-kal és 48%-kal volt alacsonyabb az izavukonazol clearance (CL) értéke, az egészséges populációhoz viszonyítva.

Enyhe és közepes májkárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

A Cresemba alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C) szenvedő beteg esetében nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Lásd 4.2 és 4.4 pont.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Patkányokon és nyulakon végzett kísérletekben az izavukonazol terápiás szint alatti szisztémás expozíciója összefüggésben lehet az utódokban jelentkező, dóziszfüggő mértékű csontrendszeri rendellenességek (kezdetleges, számfeletti bordák) incidenciájának növekedésében. Patkányokon végzett kísérletekben az utódoknál dóziszfüggő mértékben a járomív fúziójának incidenciájában is emelkedést mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Az izavukonazonium-szulfát alkalmazása patkányokon 90 mg/kg/nap dózisban (a humán fenntartó adag [200 mg] 2,3-szorosa a mg/m<sup>2</sup>/nap érték alapján) a terhesség és a leválasztási időszak alatt az utódok megnövekedett perinatális elhalálozását eredményezte. Az aktív résznek, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységre.

Szoptató patkányok esetében az intravénásan alkalmazott, <sup>14</sup>C izotóppal jelölt izavukonazonium-szulfát azt eredményezi, hogy a radioaktív jelölés kimutatható lesz az állatok tejében.

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/kg/nap dózissal történő alkalmazása nem befolyásolja a hím és nőstény patkányok termékenységét (a klinikai fenntartó dózis [200 mg] 2,3-szorosa a mg/m<sup>2</sup>/nap érték alapján).

Az izavukonazol nem rendelkezik megfigyelhető mutagén vagy genotoxikus potenciállal. Az izavukonazol negatív eredményt adott a bakteriális reverz mutációs tesztben, enyhe klasztogén hatást mutatott citotoxikus koncentrációban az L5178Y TK +/- egér lymphoma kromoszóma-rendellenesség vizsgálat során, és nem mutatott biológiailag releváns vagy statisztikailag szignifikáns növekedést a mikronukleuszok előfordulási gyakoriságában egy *in vivo* patkány mikronukleusz-teszt során.



Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Az izavukonazol gátolta a hERG kálium-csatornát és az L-típusú kalcium-csatornát az alábbi IC<sub>50</sub>értékkel: 5,82 uM és 6,57 uM (34-szerese és 38-szorosa a humán nem fehérje kötődési C<sub>max</sub> értékhez képest a maximálisan javasolt humán dózis esetében). Az *in vivo* 39 hétig tartó, ismételt dózisu toxikológiai vizsgálat majmokban nem mutatott QTcF megnyúlást 40 mg/kg/nap dózsig (az ajánlott klinikai fenntartó dózis 2,1-szerese, a mg/m<sup>2</sup>/nap értékek alapján).

A környezeti kockázatbecslés kimutatta, hogy Cresemba kockázatot jelenthet a vízi környezetre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

magnézium-citrát (vízmentes)  
mikrokristályos cellulóz  
talkum  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
sztearinsav

#### Kapszulahéj

hipromellóz  
víz  
vörös vas-oxid (E172) (csak a kapszulatest)  
titánium-dioxid (E171)  
gellángumi  
kálium-acetát  
nátrium-edetát  
nátrium-lauril-szulfát

#### Jelölőfesték

sellak  
propilén-glikol  
kálium-hidroxid  
fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 kemény kapszula (két alumínium buborékfóliában), minden egyes kapszula-buborék kapcsolódik egy nedvességmegkötőt tartalmazó buborékhoz.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ez a gyógyszer kockázatot jelenthet a környezetre (lásd 5.3 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1036/002

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. október 15.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer..

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszer alkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegének doboza**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
izavukonazol

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg izavukonazol injekciós üvegenként (372,6 mg izavukonazonium-szulfát formájában).

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit (E421) és kénsav

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 üveg

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.  
Használjon szerelékbe épített szűrőt.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1036/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz injekciós üvegének címkéje**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

izavukonazol

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Olvassa el a betegtájékoztatót

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

200 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Doboz 100 mg-os kemény kapszulához**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula  
izavukonazol

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Minden egyes kemény kapszula 100 mg izavukonazol tartalmaz (186,3 mg izavukonazonium-szulfátnak formájában)

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db kemény kapszula

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazás.

A buborékfólia nedvességmegkötő anyagot is tartalmaz. Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.

### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/15/1036/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**100 mg-os kemény kapszula buborékcsoomagolásban**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula  
izavukonazol

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Basilea Medical Ltd.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a betegek számára

### CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz izavukonazol

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cresemba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cresemba alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cresemba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cresemba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Cresemba és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer a Cresemba?

A Cresemba egy izavukonazol nevű hatóanyagot tartalmazó, gombaellenes gyógyszer.

##### Hogyan hat a Cresemba?

Az izavukonazol a fertőzést okozó gombák elpusztításával, vagy növekedésük gátlásával fejt ki hatását.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Cresemba?

A Cresemba-t felnőtteknél az alábbi gombafertőzések kezelésére használják:

- invazív aspergillosis, melyet az 'Aspergillus' nemzetségbe tartozó gombák okoznak;
- mucormycosis, melyet a 'Mucoral' nemzetségbe tartozó gombák okoznak, olyan betegeknél, akiknél az amphotericin B kezelés nem megfelelő.

#### 2. Tudnivalók a Cresemba alkalmazása előtt

##### Ne használja a Cresemba-t:

- ha allergiás az izavukonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha 'familiáris rövid QT szindrómának' nevezett szívritmuszavara van.
- **ha az alábbiak közül bármely gyógyszert használja:**
  - ketokonazol, gombás fertőzés kezelésére használják,
  - nagy dózísú ritonavir (400 mg 12 óránként), HIV kezelésére használják,
  - rifampicin, rifabutin, tuberkulózis kezelésére használják,
  - carbamazepin, epilepszia kezelésére használják,

- barbiturát készítmények, mint a fenobarbital, epilepszia vagy alvászavarok kezelésére használják,
- fenitoin, epilepszia kezelésére használják,
- orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére használt gyógynövény,
- efavirenz, etravirin, HIV kezelésére használják,
- nafcillin, bakteriális fertőzés kezelésére használják.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Cresemba alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban allergiás reakció jelentkezett Önnél más ‘azol’ gombaellenes szer használata során, mint ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol,
- ha súlyos májbetegségben szenved. Kezelőorvosának nyomon kell követnie a lehetséges mellékhatásokat.

### **Figyeljen a mellékhatásokra**

**Hagyja abba a Cresemba alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- bőrkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel - ezek egy, allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység).

### **Problémák, miközben a Cresemba-t vénás cseppinfúzió formában kapja**

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:

- alacsony vérnyomás, légszomj, hányinger, szédülés, fejfájás, fülszűrés - kezelőorvosa úgy dönthet, hogy leállítja az infúziót.

### **Májfunkciós eltérések**

A Cresemba néha befolyásolhatja a májfunkciót. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végezhet, miközben ezt a gyógyszert szedi.

### **Bőrproblémák**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos kiütéseket észlel a bőrén, száján, szemén, vagy a nemi szerveken.

### **Gyermekek és serdülők**

A Cresemba nem alkalmazható gyerekeknél vagy 18 évnél fiatalabb serdülőknél, mert ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre információ a használatával kapcsolatban.

### **Egyéb gyógyszerek és a Cresemba**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek megváltoztathatják a Cresemba hatását, illetve a Cresemba megváltoztathatja más gyógyszerek hatását, ha azonos időben alkalmazzák azokat.

Különösen fontos, hogy ne szedje ezt a gyógyszert, és tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, gombás fertőzésre használják,
- nagy dózisú ritonavir (400 mg 12 óránként), HIV kezelésére használják,
- rifampicin, rifabutin, tuberkulózis kezelésére használják,
- karbamazepin, epilepszia kezelésére használják,
- barbiturát készítmények, mint a fenobarbital, epilepszia vagy alvászavarok kezelésére használják,
- fenitoin, epilepszia kezelésére használják,
- orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére használt gyógynövény.
- efavirenz, etravirin, HIV kezelésére használják,
- nafcillin, bakteriális fertőzés kezelésére használják.

Hacsak kezelőorvosa másképp nem rendeli, ne szedje ezt a gyógyszert, és tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármelyiket szedi a következő gyógyszerek közül:

- rufinamid vagy egyéb gyógyszerek, melyek a QT szakasz rövidülését okozzák a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (EKG),
- aprepitant, hányinger és hányás megelőzésére használják rákkezelés során,
- prednizon, reumatoid arthritis kezelésére használják,
- pioglitazon, diabetes kezelésére használják.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármelyiket szedi a következő gyógyszerek közül, mivel az adag módosítására vagy annak ellenőrzésére lehet szükség, hogy a gyógyszerek még mindig a kívánt hatást érik-e el:

- ciklosporin, takrolimusz és sziirolimusz, transzplantáció után úgynevezett ‘immunszuppresszánsok’,
- ciklofoszfamid, rák kezelésére használják,
- digoxin, szívelégtelenség, vagy szívritmuszavar kezelésére használják,
- kolhicin, köszvényes roham kezelésére használják,
- dabigatran etexilát, csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögképződés gátlására használják,
- klaritromicin, bakteriális fertőzés kezelésére használják,
- szakinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delavirdin, nevirapin, lopinavir/ritonavir kombinációk, a HIV kezelésében,
- alfentanil, fentanil, erős fájdalom ellen használják,
- vinkrisztin, vinblasztin, a rák gyógyításában használják,
- mikofenolát mofetil (MMF), transzplantált betegeknél használják,
- midazolám, súlyos álmatlanság és stressz kezelésére használják,
- bupropion, depresszió kezelésére használják,
- metformin, diabetes kezelésére használják,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán különböző típusú rákos megbetegedések kezelésére használják.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne használja a Cresemba-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa másképp rendeli. Ez azért van, mert nem ismert, hogy hatással lehet vagy káros lehet a magzat számára.

Cresemba használata alatt ne szoptasson!

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
A Cresemba-tól zavartnak, fáradtnak, álmosnak érezheti magát. Előfordulhat, hogy elájul. Ha ez bekövetkezik, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Cresemba-t?**

A Cresemba-t a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek.

#### **Kezdő adag az első két napon (48 óra)**

Az ajánlott adag egy injekciós üveg naponta háromszor (8 óránként).

#### **Szokásos adag az első két nap után**

Ezt az utolsó kezdő adag után 12-24 órával kell elkezdni. Az ajánlott adag egy injekciós üveg naponta egyszer.

Amíg a kezelőorvosa másképp nem rendeli, ezt az adagot fogja kapni. A Cresemba-val történő kezelés tovább tarthat 6 hónapnál, ha ezt a kezelőorvosa szükségesnek tartja.



Az injekciót vénás cseppinfúzió formájában fogja Önnek kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember beadni.

#### **Ha az előírtnál több Cresemba-t alkalmazott**

Ha úgy gondolja, hogy túl sok Cresemba-t használt, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Mellékhatások léphetnek fel Önnél, úgy mint:

- fejfájás, szédülés, nyugtalanság vagy álmoság,
- bizsergés, a tapintási érzékelés csökkenése vagy csökkent érzékelés a szájban,
- probléma a dolgok tudomásul vételében, hőkullámok, szorongás, ízületi fájdalom,
- változások az ízérzésben, szájszárazság, hasmenés, hányás,
- szívdobogás érzés, szapora szívverés, fokozott fényérzékenység.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Cresemba-t**

Mivel ezt a gyógyszert szoros orvosi felügyelet mellett kapja, nem valószínű, hogy kimarad egy adag. Azonban, értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha úgy gondolja, hogy kimaradt egy adag.

#### **Ha abbahagyja a Cresemba alkalmazását**

A Cresemba kezelés addig tart, amíg azt a kezelőorvosa elrendeli. Ez azért szükséges, hogy a gombás fertőzés biztosan megszűnjön.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Hagyja abba a Cresemba alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- bőrkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel - ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység).

#### **Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- a bőr, a száj, a szemek vagy a nemi szervek súlyos felhólyagosodása.

#### **Egyéb mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő

- alacsony káliumszint a vérben,
- étvágycsökkenés,
- hallucinációk (delírium),
- fejfájás,
- álmoság,
- gyulladt vénák, melyek vérrögképződést okozhatnak,
- légszomj, vagy hirtelen és súlyos nehézlégzés,
- émelygés (hányinger), hányás, hasmenés, hasi fájdalom,
- a májfunkciós értékek változása,
- bőrkiütés, viszketés,
- veseelégtelenség,
- mellkasi fájdalom, fáradtságérzet vagy álmoság,
- problémák az injekció beadásának helyén.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő

- csökkent fehérvérsejtszám - ez növelheti a fertőzés és a láz kockázatát,
- csökkent vérlemezkesszám - ez növelheti a vérzés vagy a véraláfutás kockázatát,
- csökkent vörösvérsejtszám - gyengének érezheti magát vagy légszomja lehet vagy sápadt lehet a bőre,
- súlyos vérsejtszám csökkenés - gyengének érezheti magát, véraláfutása lehet vagy fogékony lehet a fertőzésekre,
- bőrkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel (túlérzékenység),
- alacsony vércukorszint,
- alacsony magnézium szint,
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben,
- az értékes tápanyagok nem szívódnak fel a táplálékból (malnutrició),
- depresszió, alvászavar,
- roham, ájulás vagy ájulásérzés, szédülés,
- a bőr bizsergő, csiklandozó vagy szűrő érzése (parestézia),
- megváltozott mentális állapot (encefaloátia),
- ízérzés változás (dysgeusia),
- forgó érzés vagy szédülés (vertigo),
- rendellenes szívverés - lehet túl gyors, vagy szabálytalan, vagy extra ütések - ezek észlelhetőek a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (elektrokardiogram vagy EKG),
- keringési zavar,
- alacsony vérnyomás,
- sípoló légzés, nagyon szapora légzés, vérköpés vagy vérrel festenyzett köpet, orrvérzés,
- emésztési zavarok,
- székrekedés,
- puffadásérzet (abdominalis disztenzió),
- megnagyobbodott máj,
- bőrproblémák, vörös vagy lila foltok a bőrön (petehia), bőrgyulladás (dermatitisz), hajhullás, hátfájdalom,
- a végtagok duzzanata,
- yengességérzés, fáradtság, vagy álmoság, vagy általános kedvetlenség (rossz közérzet).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Cresemba-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2 - 8 °C között).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Cresemba?

- A készítmény hatóanyaga az izavukonazol. Minden egyes injekciós üveg 372,6 mg izavukonazonium-szulfátot tartalmaz, amely 200 mg izavukonazolnak felel meg.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): mannitol (E421) és kénsav.

### Milyen a Cresemba külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cresemba 200 mg egy egyszer használatos injekciós üvegben forgalomba kerülő por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Unimedic Pharma AB  
Tlf: 691 26521

#### **Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

#### **Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

#### **Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### **Norge**

Unimedic Pharma AB  
Tlf: 85295042

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

**France**

Pfizer PFE France  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Unimedic Pharma AB  
Puh/Tel: 010 325 2015

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ (illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei) az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

-----  
--

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Cresemba 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz terméket az infúzió beadása előtt kell feloldani és hígítani.

**Feloldás**

Egy injekciós üvegnyi por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz feloldását 5 ml injekcióhoz való víz hozzáadásával kell végezni. A por teljes feloldásához az injekciós üveget fel kell rázni. Az elkészített oldatot ellenőrizni kell, hogy nem tartalmaz-e szemmel látható részecskéket, vagy elszíneződést. Az elkészített koncentrátumnak tisztának, és látható részecskéktől mentesnek kell lennie. A további hígítást az alkalmazás előtt kell elvégezni.

**Hígítás és alkalmazás**

Feloldás után a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami legalább 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú dextróz oldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg 1,5 mg/ml izavukonazonium-szulfátot tartalmaz (ami megfelel megközelítőleg milliliterenkénti 0,8 mg izavukonazolnak). A feloldott koncentrátumot továbbhígítva, a hígított oldatban lehetnek apró fehér vagy áttetsző izavukonazol-részecskék, melyek nem ülepednek le (de az infúziós szerelék szűrőjével eltávolíthatók). A hígított oldatot óvatosan kell keverni, illetve a tasakot görgetni kell a részecskék képződésének minimalizálása érdekében. Az oldat felesleges rázkódását

vagy erőteljes rázását el kell kerülni. Az infúziós oldatot poliéter-szulfonból (PES) készült szűrővel (pórusméret: 0,2 - 1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Az izavukonazolt nem szabad az egyidejűleg más intravénás termék beadására szolgáló vezetéken vagy kanülön keresztül adagolni.

Feloldás és hígítás után az oldat 2 – 8 °C hőmérsékleten 24 óráig, szobahőmérsékleten 6 óráig őrzi meg fizikai és kémiai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a tárolási idők és a felhasználást megelőző tárolási körülmények a felhasználó felelőssége, 2 – 8 °C hőmérsékleten általában nem lehet hosszabb mint 24 óra, kivéve ha feloldást és a hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

Ha lehetséges, az izavukonazol intravénás alkalmazását a szobahőmérsékleten történő feloldást és hígítást követő 6 órán belül be el kell végezni. Ha ez nem lehetséges, az infúziós oldatot beoldás után azonnal hűtőszekrénybe kell helyezni, és az infúzió beadását 24 órán belül be el kell végezni.

A már meglévő intravénás szereléket 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú dextróz oldattal át kell öblíteni.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. A részben felhasznált injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.

## Betegájékoztató: Információk a betegek számára

### Cresemba 100 mg kemény kapszula

Izavukonazol

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cresemba és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cresemba szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Cresemba-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cresemba-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Cresemba és milyen betegségek esetén alkalmazható

##### Milyen típusú gyógyszer a Cresemba?

A Cresemba egy izavukonazol nevű hatóanyagot tartalmazó gombaellenes gyógyszer.

##### Hogyan hat a Cresemba?

Az izavukonazol a fertőzést okozó gombák elpusztításával, vagy növekedésük gátlásával fejt ki hatását.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Cresemba?

A Cresemba-t felnőtteknél az alábbi gombafertőzések kezelésére használják:

- invazív aspergillosis, melyet az ‘Aspergillus’ nemzetségbe tartozó gombák okoznak;
- mucormycosis, melyet a ‘Mucoral’ nemzetségbe tartozó gombák okoznak, olyan betegeknél, akiknél az amphotericin B kezelés nem megfelelő.

#### 2. Tudnivalók a Cresemba alkalmazása előtt

##### Ne szedje a Cresemba-t:

- ha allergiás az izavukonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha ‘familiáris rövid QT szindrómának’ nevezett szívritmuszavara van.
- **ha az alábbiak közül bármely gyógyszert használja:**
  - ketokonazol, gombás fertőzés kezelésére használják,
  - nagy dózisú ritonavir (400 mg 12 óránként), HIV kezelésére használják,
  - rifampicin, rifabutin tuberkulózis kezelésére használják,

- carbamazepin, epilepszia kezelésére használják,
- barbiturát készítmények, mint a fenobarbital, epilepszia vagy alvászavarok kezelésére használják,
- fenitoin, epilepszia kezelésére használják,
- orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére használt gyógynövény,
- efavirenz, etravirin, HIV kezelésére használják,
- nafcillin, bakteriális fertőzés kezelésére használják.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Cresemba szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha korábban allergiás reakció jelentkezett Önnél más ‘azol’ gombaellenes szer használata során, mint ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol,
- ha súlyos májbetegségben szenved. Kezelőorvosának nyomon kell követnie a lehetséges mellékhatásokat.

### **Figyeljen a mellékhatásokra**

**Hagyja abba a Cresemba szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- bőrkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel - ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység).

### **Májfunkciós eltérések**

A Cresemba néha befolyásolhatja a májfunkciót. Kezelőorvosa vérvizsgálatot végezhet, miközben ezt a gyógyszert szedi.

### **Bőrproblémák**

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos kiütéseket észlel a bőrén, száján, szemén, vagy a nemi szerveken.

### **Gyermekek és serdülők**

A Cresemba nem alkalmazható gyerekeknél vagy 18 évnél fiatalabb serdülőknél, mert ebben a korcsoportban nem áll rendelkezésre információ a használatával kapcsolatban.

### **Egyéb gyógyszerek és a Cresemba**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Egyes gyógyszerek megváltoztathatják a Cresemba hatását, illetve a Cresemba megváltoztathatja más gyógyszerek hatását, ha azonos időben alkalmazzák azokat.

Különösen fontos, hogy ne szedje ezt a gyógyszert, és tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- ketokonazol, gombás fertőzés kezelésére használják,
- nagy dózísú ritonavir (400 mg 12 óránként), HIV kezelésére használják,
- rifampicin, rifabutin tuberkulózis kezelésére használják,
- carbamazepin, epilepszia kezelésére használják,
- barbiturát készítmények, mint a fenobarbital, epilepszia vagy alvászavarok kezelésére használják,
- fenitoin, epilepszia kezelésére használják,
- orbáncfű, egy, a depresszió kezelésére használt gyógynövény,
- efavirenz, etravirin, HIV kezelésére használják,
- nafcillin, bakteriális fertőzés kezelésére használják.

Hacsak kezelőorvosa másképp nem rendeli, ne szedje ezt a gyógyszert, és tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármelyiket szedi a következő gyógyszerek közül:

- rufinamid vagy egyéb gyógyszerek, melyek a QT szakasz rövidülését okozzák a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (EKG),

- aprepitant, hányinger és hányás megelőzésére használják rákkezelés során,
- prednizon, reumatoid arthritis kezelésére használják,
- pioglitazon, diabetes kezelésére használják.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha bármelyiket szedi a következő gyógyszerek közül, mivel az adag módosítására vagy annak ellenőrzésére lehet szükség, hogy a gyógyszerek még mindig a kívánt hatást érik-e el:

- ciklosporin, takrolimusz és sziirolimusz, transzplantáció után úgynevezett ‘immunszuppresszánsok’,
- ciklofoszfamid, rák kezelésére használják,
- digoxin, szívelégtelenség kezelésére, vagy szívritmuszavar kezelésére használják,
- kolhicin, köszvényes roham kezelésére használják,
- dabigatran etexilát, csípő- vagy térdprotézis műtét után a vérrögződés gátlására használják,
- klaritromicin, bakteriális fertőzés kezelésére használják,
- szakinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delavirdin, nevirapin, lopinavir/ritonavir kombinációk, a HIV kezelésében,
- alfentanil, fentanil, erős fájdalom ellen használják,
- vinkrisztin, vinblasztin, a rák gyógyításában használják,
- mikofenolát mofetil (MMF), transzplantált betegeknél használják,
- midazolám, súlyos álmatlanság és stressz kezelésére használják,
- bupropion, depresszió kezelésére használják,
- metformin, diabetes kezelésére használják,
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán különböző típusú rákos megbetegedések kezelésére használják.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennál Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ne használja a Cresemba-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa másképp rendel. Ez azért van, mert nem ismert, hogy hatással lehet vagy káros lehet a magzat számára.

Cresemba használata alatt ne szoptasson!

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Cresemba-tól zavartnak, fáradtnak, álmosnak érezheti magát. Előfordulhat, hogy elájul. Ha ez bekövetkezik, ne vezessen és ne kezeljen gépeket.

## **3. Hogyan kell szedni a Cresemba-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. . Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne.

### **Kezdő adag az első két napon (48 óra)**

Az ajánlott adag két kapszula naponta háromszor (8 óránként).

### **Szokásos adag az első két nap után**

Ezt az utolsó kezdő adag után 12-24 órával kell elkezdeni. Az ajánlott adag két kapszula naponta egyszer.

Amíg a kezelőorvosa másképp nem rendel, ezt az adagot fogja szedni. A Cresemba-val történő kezelés tovább tarthat 6 hónapnál, ha ezt a kezelőorvosa szükségesnek tartja.

A kapszulák étkezés közben vagy az étkezések közötti időben egyaránt bevehetők. A kapszulát egészben nyelje le. Ne rágja szét, ne törje össze, ne oldja fel vagy nyissa ki a kapszulákat.



### **Ha az előírtnál több Cresemba-t vett be**

Ha az előírtnál több Cresemba-t vett be, beszéljen kezelőorvosával vagy azonnal menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer dobozát, így az orvos tudja, mit vett be.

Mellékhatások léphetnek fel Önnél, úgy mint:

- fejfájás, szédülés, nyugtalanság vagy álmoság,
- bizsergés, a tapintási érzékelés csökkenése vagy csökkent érzékelés a szájban,
- probléma a dolgok tudomásul vételében, hőhullámok, szorongás, ízületi fájdalom,
- változások az ízérzésben, szájszárazság, hasmenés, hányás,
- szívdobogás érzés, szapora szívverés, fokozott fényérzékenység.

### **Ha elfelejtette bevenni a Cresemba-t**

Vegye be a kapszulákat, amint eszébe jut. Azonban, ha közel van a következő adag ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

### **Ha abbahagyja a Cresemba szedését**

Ne hagyja abba Cresemba alkalmazását, hacsak nem kezelőorvosa utasította erre. Fontos, hogy ezt a gyógyszert folyamatosan szedje, amíg azt kezelőorvosa javasolja. Ez azért szükséges, hogy a gombás fertőzés biztosan megszűnjön.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

### **Hagyja abba a Cresemba szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- bőrkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel - ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek (túlérzékenység).

### **Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- a bőr, a száj, a szemek vagy a nemi szervek súlyos felhólyagosodása.

### **Egyéb mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő

- alacsony káliumszint a vérben,
- étvágycsökkenés,
- hallucinációk (delírium),
- fejfájás,
- álmoság,
- gyulladt vénák, melyek vérrögképződést okozhatnak,
- légszomj, vagy hirtelen és súlyos nehézlégzés,
- émelygés (hányinger), hányás, hasmenés, hasi fájdalom,
- a májfunkciós értékek változása,
- bőrkiütés, viszketés,
- veseelégtelenség,
- mellkasi fájdalom, fáradtságérzet vagy álmoság.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhatnak elő

- csökkent fehérvérsejtszám - ez növelheti a fertőzés és a láz kockázatát,
- csökkent vérlemezkesszám - ez növelheti a vérzés vagy a véraláfutás kockázatát,
- csökkent vörsvérsejtszám - gyengének érezheti magát vagy légszomja lehet vagy sápadt lehet a bőre,
- súlyos vérsejtszám csökkenés - gyengének érezheti magát, véraláfutása lehet vagy fogékony lehet a fertőzésekre,
- bőrkkiütés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel (túlérzékenység),
- alacsony vércukorszint,
- alacsony magnézium szint,
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben,
- az értékes tápanyagok nem szívódnak fel a táplálékból (malnutrició),
- depresszió, alvászavar,
- roham, ájulás vagy ájulásérzés, szédülés,
- a bőr bizsergő, csiklandozó vagy szűrő érzése (parestézia),
- megváltozott mentális állapot (encefalopátia),
- ízérzés változás (dysgeusia),
- forgó érzés vagy szédülés (vertigo),
- rendellenes szívverés - lehet túl gyors, vagy szabálytalan, vagy extra ütések - ezek észlelhetőek a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (elektrokardiogram vagy EKG),
- keringési zavar,
- alacsony vérnyomás,
- sípoló légzés, nagyon szapora légzés, vérköpés vagy vérrel festenyezett köpet, orrvérzés,
- emésztési zavarok,
- székrekedés,
- puffadásérzet (abdominalis disztenzió),
- megnagyobbodott máj,
- bőrproblémák, vörös vagy lila foltok a bőrön (petehia), bőrgyulladás (dermatitisz), hajhullás,
- hátfájdalom,
- gyengeségérzés, fáradtság, vagy álmoság, vagy általános kedvetlenség (rossz közérzet).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell a Cresemba-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő (Felh.:) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Cresemba?

- A készítmény hatóanyaga az izavukonazol. Minden egyes kapszula 186,3 mg izavukonazonium-szulfátot tartalmaz, amely 100 mg izavukonazolnak felel meg.
- Egyéb összetevők:
  - A kapszula tartalma: magnézium-citrát (vízmentes), mikrokristályos cellulóz, talkum, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, sztearinsav.
  - Kapszulahéj: hipromellóz, víz, vörös vas-oxid (E172) (csak a kapszula alsó része), titánium-dioxid (E171), gellángumi, kálium-acetát, nátrium-edetát, nátrium- laurilszulfát.
  - Jelölőfesték: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid, fekete vas-oxid (E172).

### Milyen a Cresemba külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cresemba 100 mg kemény kapszulákon fekete „100” felirat a látható kapszula alsó, vörösesbarna felén, és fekete „C” felirat a felső, fehér felén.

A Cresemba 14 kapszulát tartalmazó dobozban kapható. Egy doboz két alumínium buborékfóliát tartalmaz, egyenként 7 darab kapszulával.

Minden egyes kapszula-buborék kapcsolódik egy nedvességmegkötőt tartalmazó buborékhoz, mely a kapszula nedvesség elleni védelmét szolgálja.

Ne lyukassza ki a nedvességmegkötőt tartalmazó buborékot.

Ne nyelje le vagy ne használja a nedvességmegkötőt.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate,  
Craigavon, County Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

**Danmark**

Unimedic Pharma AB  
Tlf: 691 26521

**Deutschland**

Pfizer Pharma PFE GmbH  
Tel: +49 (0)800 8535555

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer PFE France  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Norge**

Unimedic Pharma AB  
Tlf: 85295042

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Unimedic Pharma AB  
Puh/Tel: 010 325 2015

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszeréről részletes információ (illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei) az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.