

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg izavukonazola (u obliku 372,6 mg izavukonazonijevog sulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
Bijeli do žuti prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRESEMBA je indicirana u bolesnika u dobi od 1 godine i starijih za liječenje

- invazivne aspergiloze
- mukormikoze u bolesnika koji ne mogu uzimati amfotericin B (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Treba obratiti pozornost na službene smjernice o odgovarajućoj uporabi lijekova protiv gljivica.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dok se čeka potvrda bolesti specifičnim dijagnostičkim testovima, može se uvesti rana ciljana terapija (preemptivna terapija ili terapija uvjetovana dijagnozom). Međutim, potrebno je na odgovarajući način prilagoditi terapiju antimikoticima kada rezultati navedenih testova budu dostupni.

Detaljnije informacije o preporukama doziranja navedene su u tablici u nastavku:

Tablica 1 Preporuke doziranja

	Udarne doza (svakih 8 sati tijekom prvih 48 sati)¹	Doza održavanja (jedanput na dan)²
Odrasle osobe	200 mg izavukonazola (jedna bočica) ³	200 mg izavukonazola (jedna bočica) ³
Pedijatrijski bolesnici u dobi od 1 godine do manje od 18 godina		
Tjelesna težina ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (jedna bočica) ³	200 mg izavukonazola (jedna bočica) ³
Tjelesna težina < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
¹ Ukupno šest primjena. ² Doza održavanja: s početkom 12 do 24 sata nakon zadnje udarne doze. ³ Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.		

Najveća količina bilo koje individualne udarne doze ili dnevne doze održavanja koja se treba primijeniti u bilo kojeg pedijatrijskog bolesnika iznosi 200 mg izavukonazola.

Trajanje terapije potrebno je odrediti na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 5.1).

Kod dugotrajnog liječenja, duljeg od 6 mjeseci, potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

Prelazak na oralni izavukonazol

CRESEMBA je dostupna u obliku tvrdih kapsula od 100 mg i 40 mg. Zbog visoke oralne bioraspoloživosti (98%, vidjeti dio 5.2), prelazak s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto primjeren je kada je klinički indiciran. Za detaljne preporuke o doziranju vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek CRESEMBA 40 mg i 100 mg tvrde kapsule.

Starije osobe

Dozu nije potrebno prilagođavati u starijih bolesnika; međutim klinička iskustva sa starijim bolesnicima su ograničena.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega; uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Ne može se dati preporuka o doziranju za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega, jer nisu dostupni odgovarajući podaci.

Oštećenje funkcije jetre

Dozu nije potrebno prilagođavati u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadiji A i B) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Izavukonazol nije ispitivan u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist koja bi nadmašila rizike (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Ne može se dati preporuka o doziranju za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre, jer nisu dostupni odgovarajući podaci.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost izavukonazola u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine nisu ustanovljene.

Način primjene

Intravenska primjena.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

CRESEMBA se mora rekonstituirati i zatim dodatno razrijediti do koncentracije koja odgovara rasponu od 0,4 do 0,8 mg/ml izavukonazola, prije primjene intravenskom infuzijom tijekom najmanje 1 sata, kako bi se umanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Potrebno je izbjegavati veće koncentracije jer one mogu izazvati lokalnu iritaciju na mjestu primjene infuzije. Infuzija se mora primjenjivati uporabom kompleta za infuziju s ugrađenim (engl. *in-line*) filtrom s mikroporoznom membranom izrađenom od poli(etersulfona) (PES) i porama veličine od 0,2 µm do 1,2 µm. CRESEMBA se smije davati samo kao intravenska infuzija.

Za detaljne upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka CRESEMBA prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s visokim dozama ritonavira (> 200 mg svakih 12 sati) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbiturata s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili s umjerenim induktorima CYP3A4/5 poput efavirenza, nafcilina i etravirina (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Preosjetljivost na izavukonazol može rezultirati nuspojavama koje uključuju: anafilaktičku reakciju, hipotenziju, zatajenje disanja, dispneju, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, pruritus i osip (vidjeti dio 4.8). U slučaju anafilaktičke reakcije treba odmah prekinuti s primjenom izavukonazola i započeti s odgovarajućim medicinskim liječenjem.

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji su preosjetljivi na druge antimikotike iz skupine azola.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom intravenske primjene izavukonazola, prijavljene su reakcije povezane s infuzijom koje uključuju hipotenziju, dispneju, omaglicu, paraestezije, mučninu i glavobolju (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave ovakvih reakcija infuziju treba obustaviti.

Teške nuspojave na koži

Teške nuspojave na koži, poput Stevens-Johnsonova sindroma, prijavljene su tijekom liječenja antimikoticima iz skupine azola. Ako se u bolesnika pojavi teška nuspojava na koži, terapiju lijekom CRESEMBA treba obustaviti.

Kardiovaskularne reakcije

Skraćenje QT intervala

Izavukonazol je kontraindiciran u bolesnika s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.3). U ispitivanju QT intervala sa zdravim ispitanicima, izavukonazol je skratio QTc interval ovisno o koncentraciji. Za režim liječenja dozom od 200 mg, razlika srednje vrijednosti procijenjene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square mean*, LSM) u odnosu na placebo bila je 13,1 ms, 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Povećanje doze na 600 mg rezultiralo je LSM-razlikom u odnosu na placebo od 24,6 ms, 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da skraćuju QT interval, poput rufinamida.

Povišene jetrene transaminaze ili hepatitis

Povišene jetrene transaminaze prijavljene su u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Povišene jetrene transaminaze rijetko su zahtijevale prekid uzimanja izavukonazola. Potrebno je razmotriti praćenje jetrenih enzima ako je klinički indicirano. Hepatitis je prijavljen uz azolne antifungalne lijekove uključujući izavukonazol.

Teško oštećenje funkcije jetre

Izavukonazol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike. Te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti, kako bi se uočila moguća toksičnost lijeka (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Kod snažnog inhibitora CYP3A4 lopinavira/ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod ostalih snažnih inhibitora CYP3A4/5 može se očekivati manje izražen učinak. Nije potrebno prilagođavati dozu izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu povećati (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4/5

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi pa istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP3A4/5 uključujući imunosupresive

Izavukonazol se može smatrati umjerenim inhibitorom CYP3A4/5, a sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može se povećati kada se istodobno primjenjuju s izavukonazolom. Istodobna primjena izavukonazola sa supstratima CYP3A4 poput imunosupresiva takrolimusa, sirolimusa ili ciklosporina može povećati sistemska izloženost ovim lijekovima. Odgovarajuće terapijsko praćenje koncentracije lijeka i prilagodba doze mogu biti potrebni tijekom istodobne primjene (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP2B6

Izavukonazol je induktor CYP2B6. Sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2B6 može se smanjiti kada se primjenjuju istodobno s izavukonazolom. Stoga se preporučuje oprez kod istodobne primjene supstrata CYP2B6, naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput ciklofosfamida, s izavukonazolom. Primjena supstrata CYP2B6 efavirenza s izavukonazolom je kontraindicirana, jer je efavirenz umjereni induktor CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.3).

Supstrati P-gp-a

Izavukonazol može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati za P-gp. Prilagodba doze lijekova koji su supstrati za P-gp, a naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput digoksina, kolhicina i dabigatraneteksilata, može biti potrebna kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s izavukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci za izavukonazol u liječenju mukormikoze ograničeni su na podatke iz jednog prospektivnog nekontroliranog kliničkog ispitivanja na 37 odraslih bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarno liječenje ili zato što drugi antimikotici (prvenstveno amfotericin B) nisu bili prikladni.

Za pojedinačne vrste gljivica *Mucorales*, podaci o kliničkoj djelotvornosti su vrlo ograničeni, često na jednog ili dva bolesnika (vidjeti dio 5.1). Podaci o osjetljivosti bili su dostupni samo za malu podskupinu slučajeva. Ovi podaci upućuju da su koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrlo različite među rodovima/vrstama unutar reda *Mucorales* i općenito više od koncentracija koje su potrebne za inhibiciju vrsta *Aspergillus*. Treba primijetiti da nije bilo ispitivanja utvrđivanja doza za mukormikozu te su bolesnici primali dozu izavukonazola koja je jednaka onoj kod liječenja invazivne aspergiloze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogući utjecaj lijekova na farmakokinetička svojstva izavukonazola

Izavukonazol je supstrat za CYP3A4 i CYP3A5 (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može povećati koncentracije izavukonazola u plazmi. Istodobna primjena lijekova koji su induktori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može sniziti koncentracije izavukonazola u plazmi.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindicirana, jer taj lijek može značajno povećati koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kod snažnog inhibitora CYP3A4 lopinavira/ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod drugih snažnih inhibitora CYP3A4, poput klaritromicina, indinavira i sakvinavira, može se očekivati manje izražen učinak, na temelju njihove relativne potentnosti. Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu pojačati (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze kod umjerenih do slabih inhibitora CYP3A4/5.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbiturata s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili s umjerenim induktorima CYP3A4/5 poput efavirenza, nafcilina i etravirina je kontraindicirana jer ti lijekovi mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi, stoga istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako bi potencijalna korist nadmašila rizike (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (> 200 mg dvaput na dan) je kontraindicirana jer visoke doze ritonavira mogu inducirati CYP3A4/5 i smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Mogući utjecaj izavukonazola na izloženost drugim lijekovima

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4/5

Izavukonazol je umjereni inhibitor CYP3A4/5; istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4/5 može rezultirati povećanim koncentracijama tih lijekova u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6

Izavukonazol je slab induktor CYP2B6; istodobna primjena izavukonazola može rezultirati smanjenim koncentracijama supstrata CYP2B6 u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem P-glikoproteina (P-gp) u crijevu

Izavukonazol je slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp); istodobna primjena s izavukonazolom može rezultirati povećanim koncentracijama supstrata za P-gp u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem BCRP-a

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), pa zbog toga koncentracije supstrata za BCRP u plazmi mogu biti povećane. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene izavukonazola sa supstratima za BCRP.

Lijekovi koji se izlučuju bubrezima putem transportnih proteina

Izavukonazol je slab inhibitor prijenosnika organskih kationa-2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2). Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za OCT2 može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova u plazmi.

Supstrati uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)

Izavukonazol je slab inhibitor UGT-a. Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za UGT može rezultirati blagim povećanjem koncentracija ovih lijekova u plazmi.

Tablica interakcija

Interakcije između izavukonazola i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 2 (povećanje je označeno s „↑”, smanjenje s „↓”), prema terapijskim skupinama. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u Tablici 2 provedena su u odraslih osoba s preporučenim dozama izavukonazola.

Tablica 2 Interakcije

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Antikonvulzivi</i>		
karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (snažni induktori CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti (indukcija CYP3A karbamazepinom, fenitoinom i barbituratima s dugotrajnim djelovanjem, poput fenobarbitala).	Istodobna primjena izavukonazola i karbamazepina, fenitoina i barbiturata s dugotrajnim djelovanjem poput fenobarbitala je kontraindicirana.
<i>Antibakterijski lijekovi</i>		
Rifampicin (snažan induktor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (umjereni induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Nije ispitivano.	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
	Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	oprez jer se nuspojave na lijek mogu povećati.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibicija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i ketokonazola je kontraindicirana.
<i>Biljni lijekovi</i>		
Gospina trava (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4).	Istodobna primjena izavukonazola i gospine trave je kontraindicirana.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (supstrati za CYP3A4/5)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: praćenje razine u plazmi i odgovarajuća prilagodba doze ako je potrebno.
Mofetilmikofenolat (MMF) (supstrat za UGT)	Mikofenolatna kiselina ([engl. <i>mycophenolic acid</i> , MPA] aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibicija UGT)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. MMF: preporučuje se praćenje toksičnosti povezane s MPA-om.
Prednizon (supstrat za CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Treba izbjegavati istodobnu primjenu osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Opioidi		
Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil) (supstrat za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije opijata s kratkotrajnim djelovanjem se mogu povećati. (Inhibicija CYP3A4/5).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil): potrebno je pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
Metadon (supstrat za CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opijata) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40%-tno smanjenje terminalnog poluvijeka R-metadona (aktivni izomer opijata). AUC _{inf} : ↑ 10% C _{max} : ↑ 4% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metadon: prilagodba doze nije potrebna.
Lijekovi protiv raka		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (supstrati za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije vinka alkaloida se mogu povećati. (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Vinka alkaloidi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
Ciklofosamid (supstrat za CYP2B6, CYP3A4)	Nije ispitivano. Razine aktivnih metabolita ciklofosamida mogu se povećati ili smanjiti. (Indukcija CYP2B6, inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ciklofosamid: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka djelotvornosti ili povećane toksičnosti i po potrebi prilagodba doze.
Metotreksat (supstrat za BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroksi metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Nepoznat mehanizam)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metotreksat: nije potrebna prilagodba doze.
Drugi lijekovi protiv raka (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (supstrati za BCRP)	Nije ispitivano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona i topotekana se mogu povećati. (Inhibicija BCRP-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ili topotekan: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Antiemetici</i>		
Aprepitant (slab induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
<i>Antidijabetici</i>		
Metformin (supstrat za OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibicija OCT2)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metformin: možda će biti potrebno smanjenje doze.
Repaglinid (supstrat za CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Repaglinid: nije potrebna prilagodba doze.
Pioglitazon (slab induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
<i>Antikoagulansi</i>		
Dabigatraneteksilat (supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije dabigatraneteksilata se mogu povećati. (Inhibicija P-gp-a).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dabigatraneteksilat ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
Varfarin (supstrat za CYP2C9)	S-varfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Varfarin: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antiretrovirusni lijekovi</i>		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (snažni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Nepoznati mehanizam) Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Lopinavir/ritonavir: nije potrebna prilagodba doze lopinavira 400 mg / ritonavira 100 mg svakih 12 sati, ali je potrebno pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Ritonavir (kod doza >200 mg svakih 12 sati) (snažan induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Visoke doze ritonavira mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i visokih doza ritonavira (> 200 mg svakih 12 sati) je kontraindicirana.
Efavirenz (umjereni induktor za CYP3A4/5 i supstrat za CYP2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije efavirenza mogu se smanjiti. (indukcija CYP2B6) Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (umjereni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i etravirina je kontraindicirana.
Indinavir (snažan inhibitor i supstrat za CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Nepoznati mehanizam) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Indinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti i po potrebi povećanje doze.
Sakvinavir (snažan inhibitor CYP3A4)	Nije ispitivano. Koncentracije sakvinavira mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavirom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Sakvinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze
Drugi inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir) (snažni ili umjereni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije inhibitora proteaze mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavirom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Inhibitori proteaze: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
	Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	
Drugi NNRTI (npr. nevirapin) (induktori i supstrati za CYP3A4/5 i 2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije NNRTI se mogu smanjiti (indukcija CYP2B6 izavukonazolom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. NNRTI-ovi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.
Antacidi		
Esomeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ezomeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Omeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje razine lipida		
Atorvastatin i drugi statini (supstrati za CYP3A4 npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (supstrati za CYP3A4/5 i/ili BCRP))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Drugi statini nisu ispitivani. Koncentracije statina mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5 i BCRP)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Na temelju rezultata o atorvastatinu, nije potrebna prilagodba doze statina. Preporučuje se praćenje nuspojava tipičnih za statine.
Antiaritmici		
Digoksin (supstrat za P-gp)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Digoksin: potrebno je pratiti koncentracije digoksina u serumu i koristiti ih za titriranje doze digoksina.
Oralni kontraceptivi		
Etinilestradiol i noretindron (supstrati za CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Etinilestradiol i noretindron: nije potrebna prilagodba doze.
Antitusici		
Dekstrometorfan (supstrat za CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstrorfan (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dekstrometorfan: nije potrebna prilagodba doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam (supstrat za CYP3A4/5)	Oralni midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Midazolam: preporučuje se pažljivo praćenje kliničkih znakova i simptoma te po potrebi smanjenje doze.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin (supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije kolhicina mogu se povećati. (Inhibicija P-gp-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kolhicin ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
<i>Prirodni proizvodi</i>		
Kofein (supstrat za CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kofein: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Lijekovi kao pomoć za prestanak pušenja</i>		
Bupropion (supstrat za CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Bupropion: povećanje doze ako je potrebno.

NNRTI (engl. *non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor*) = nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; P-gp = P-glikoprotein.

a) % smanjenja srednjih vrijednosti najniže razine lijeka

b) Indinavir je ispitivan samo nakon jedne doze izavukonazola od 400 mg.

AUC_{inf} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme ekstrapolirano u beskonačnost;

AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme tijekom intervala od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} = vršna koncentracija u plazmi; C_{min,ss} = najniže razine u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka CRESEMBA u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

CRESEMBA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u bolesnica s teškim ili potencijalno po život opasnim gljivičnim infekcijama, kod kojih se izavukonazol može primjenjivati ako pretpostavljene koristi za bolesnicu nadmašuju moguće rizike za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se primjenjivati lijek CRESEMBA u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se izavukonazol/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom CRESEMBA.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku izavukonazola na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti kod mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Izavukonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima ako imaju simptome stanja konfuzije, somnolencije, sinkope i/ili omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem u odraslih osoba bile su povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre (7,9%), mučnina (7,4%), povraćanje (5,5%), dispneja (3,2%), bol u abdomenu (2,7%), proljev (2,7%), reakcija na mjestu davanja injekcije (2,2%), glavobolja (2,0%), hipokalemija (1,7%) i osip (1,7%).

Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida primjene izavukonazola u odraslih osoba bile su stanje konfuzije (0,7%), akutno zatajenje bubrega (0,7%), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (0,5%), konvulzije (0,5%), dispneja (0,5%), epilepsija (0,5%), zatajenje disanja (0,5%) i povraćanje (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 3 prikazuje nuspojave izavukonazola u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija u odraslih osoba, navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3 Sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave na lijek
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
manje često	neutropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; leukopenija [^] ; anemija [^]
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost [^]
nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipokalemija; smanjen apetit
manje često	hipomagnezemija; hipoglikemija; hipoalbuminemija; malnutricija [^] ; hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	
često	delirij ^{^#}
manje često	depresija; nesanica [^]
Poremećaji živčanog sustava	
često	glavobolja; somnolencija
manje često	konvulzije [^] ; sinkopa; omaglica; parestezija [^] ; encefalopatija; presinkopa; periferna neuropatija; disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
manje često	vrtoglavica
Srčani poremećaji	
manje često	fibrilacija atrijske; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije; undulacija atrijske; skraćeno QT intervala na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	
često	tromboflebitis [^]
manje često	cirkulatorni kolaps; hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
često	dispneja [^] ; akutno zatajenje disanja [^]
manje često	bronhospazam; tahipneja; hemoptiza; epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	
često	povraćanje; proljev; mučnina; bol u abdomenu [^]
manje često	dispepsija; konstipacija; distenzija abdomena
Poremećaji jetre i žuči	
često	povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre ^{^#}
manje često	hepatomegalija; hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	osip [^] ; pruritus
manje često	petehije; alopecija; izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom; dermatitis [^]
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	bol u prsištu [^] ; umor; reakcija na mjestu injekcije [^]
manje često	periferni edem [^] ; malaksalost; astenija

[^] Označava grupiranje odgovarajućih preporučenih pojmova u jedan medicinski pojam.

* Nuspojava prepoznata u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Vidjeti u nastavku dio „Opis odabranih nuspojava”.

Opis odabranih nuspojava

Delirij uključuje reakcije stanja konfuzije.

Povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre uključuju slučajeve povišene alanin aminotransferaze, povišene aspartat aminotransferaze, povišene alkalne fosfataze u krvi, povišenog bilirubina u krvi, povišene laktat dehidrogenaze u krvi, povišene gama-glutamilttransferaze, povišene jetrene enzime, poremećenu funkciju jetre, hiperbilirubinemiju, poremećene vrijednosti nalaza funkcije jetre i povišene transaminaze.

Učinci na laboratorijske nalaze

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama, na kraju ispitivanog liječenja zabilježene su povišene jetrene transaminaze (alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza) $> 3 \times$ gornje granice normale (GGN) kod 4,4 % bolesnika koji su primali izavukonazol. Izrazito povećanje jetrenih transaminaza $> 10 \times$ GGN zabilježeno je kod 1,2 % bolesnika koji su primali izavukonazol.

Pedijatrijska populacija

Klinička sigurnost izavukonazola procijenjena je u 77 pedijatrijskih bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu intravenski ili peroralno primijenjenog izavukonazola. Među njima je 46 pedijatrijskih bolesnika koji su primili pojedinačnu dozu izavukonazola te ujedno i druge antimikotike radi profilakse, i 31 bolesnik za kojeg se sumnjalo da ima ili je imao potvrđenu invazivnu aspergilozu ili mukormikozu koji je primao izavukonazol kao primarnu terapiju najviše 181 dan. Sveukupno je sigurnosni profil izavukonazola u pedijatrijskoj populaciji bio sličan onom zabilježenom u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi koji su prijavljeni češće kod suprat terapijskih doza izavukonazola (što odgovara dozi izavukonazola od 600 mg/dan) ocjenjivanih u ispitivanju QT intervala nego u skupini koja je primala terapijsku dozu (što odgovara dozi izavukonazola od 200 mg/dan) uključuju: glavobolju, omaglicu, parestezije, somnolenciju, poremećaj pažnje, disgeuziju, suhoću usta, proljev, oralnu hipoesteziju, povraćanje, navale vrućine, tjeskobu, nemir, palpitacije, tahikardiju, fotofobiju i artralgiu.

Liječenje predoziranja

Izavukonazol se ne uklanja hemodijalizom. Ne postoji specifični antidot za izavukonazol. U slučaju predoziranja, treba provesti potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivat triazola i tetrazola, ATK oznaka: J02AC05.

Mehanizam djelovanja

Izavukonazol je aktivni oblik koji nastaje nakon peroralne ili intravenske primjene izavukonazonijevog sulfata (vidjeti dio 5.2).

Izavukonazol pokazuje fungicidno djelovanje blokiranjem sinteze ergosterola, glavnog sastojka stanične membrane gljivica, inhibicijom citokrom P-450 ovisnog enzima lanosterol 14-alfa demetilaze, zaduženog za konverziju lanosterola u ergosterol. Rezultat je nakupljanje metiliranih prekursora sterola i smanjenje ergosterola u staničnoj membrani, čime slabi struktura i funkcija stanične membrane gljivica.

Mikrobiologija

Kod životinjskih modela diseminirane i plućne aspergiloze, farmakodinamički (PD) indeks važan za djelotvornost, predstavlja izloženost podijeljenu s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) (AUC/MIK).

Jasna korelacija između MIK *in vitro* i kliničkog odgovora za različite vrste gljivica (*Aspergillus* i *Mucorales*) nije se mogla utvrditi.

Koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrsta *Aspergillus* i rodova/vrsta reda *Mucorales* vrlo su različite. Općenito, koncentracije izavukonazola potrebne za inhibiciju gljivica *Mucorales* više su od onih koje su potrebne za inhibiciju većine vrsta *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost dokazana je za sljedeće vrste gljivica *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus* (vidjeti nastavak).

Mehanizam/mehanizmi rezistencije

Smanjena osjetljivost na triazolne antimikotike povezuje se s mutacijama u genima *cyp51A* i *cyp51B* u gljivicama koji kodiraju za ciljni protein lanosterol 14-alfa-demetilazu, uključen u biosintezu ergosterola. Zabilježeni su sojevi gljivica sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću na izavukonazol pa se križna rezistencija na vorikonazol i druge triazolne antimikotike ne može isključiti.

Tablica 4 Granične vrijednosti prema Europskom odboru za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)

Vrste <i>Aspergillus</i>	Granična vrijednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (osjetljiva)	> R (rezistentna)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje kliničkih graničnih vrijednosti za ostale vrste gljivica *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost izavukonazola u liječenju odraslih bolesnika s invazivnom aspergilozom ocijenjena je u dvostruko slijepom aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama. U populaciji ispitanika koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) 258 bolesnika primalo je izavukonazol, a 258 bolesnika primalo je vorikonazol. Izavukonazol primjenjivan je intravenski (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati u prvih 48 sati i zatim jedanput na dan intravenski ili peroralno (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola). Maksimalno trajanje liječenja definirano protokolom iznosilo je 84 dana. Medijan trajanja liječenja iznosio je 45 dana.

Ukupan odgovor na kraju liječenja (engl. *end of treatment*, EOT) u myITT populaciji (bolesnici s dokazanom i vjerojatnom invazivnom aspergilozom na temelju citološke, histološke, mikrobiološke pretrage ili galaktomananskog testa) ocjenjivao je neovisni Odbor za pregled podataka (engl. *Data Review Committee*, DRC) po načelu slijepe analize. Populaciju myITT činilo je 123 bolesnika koji su primali izavukonazol i 108 bolesnika koji su primali vorikonazol. Ukupan odgovor u ovoj populaciji bio je $n = 43$ (35%) za izavukonazol i $n = 42$ (38,9 %) za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (vorikonazol–izavukonazol) bila je 4,0% (95% interval pouzdanosti: –7,9; 15,9).

Smrtnost na 42. dan bez obzira na uzrok bila je u ovoj populaciji 18,7% za izavukonazol i 22,2% za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (izavukonazol–vorikonazol) bila je –2,7% (95% interval pouzdanosti: –12,9; 7,5).

Liječenje mukormikoze

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju, 37 odraslih bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom primalo je izavukonazol prema istom režimu doziranja koji se primjenjivao za liječenje invazivne aspergiloze. Medijan trajanja liječenja bio je 84 dana za ukupnu populaciju bolesnika s mukormikozom i 102 dana za 21 bolesnika koji nisu ranije bili liječeni zbog mukormikoze. Prema ocjeni neovisnog Odbora za pregled podataka (DRC), kod bolesnika s vjerojatnom ili dokazanom mukormikozom smrtnost bez obzira na uzrok na 84. dan bila je 43,2% (16/37) za ukupnu populaciju bolesnika, 42,9% (9/21) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarnu terapiju i 43,8% (7/16) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol, a koji su bili rezistentni na ili nisu podnosili prethodnu terapiju antimikoticima (uglavnom liječenje na bazi amfotericina B). Prema ocjeni DRC-a ukupna stopa uspješnosti na kraju liječenja bila je 11/35 (31,4%), od kojih se 5 bolesnika smatralo potpuno izliječenima, a 6 djelomično izliječenima. Stabilan odgovor primijećen je u još 10/35 bolesnika (28,6%). Kod 9 bolesnika s mukormikozom uzrokovanom vrstama *Rhizopus* spp., 4 bolesnika pokazala su povoljan odgovor na izavukonazol. Kod 5 bolesnika s mukormikozom, uzrokovanom vrstama *Rhizomucor* spp., nije primijećen ni jedan povoljan odgovor. Kliničko iskustvo s drugim vrstama je vrlo ograničeno (*Lichtheimia* spp. $n = 2$, *Cunninghamella* spp. $n = 1$, *Actinomicor elegans* $n = 1$).

Pedijatrijska populacija

Klinička sigurnost izavukonazola procijenjena je u 77 pedijatrijskih bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu intravenski ili peroralno primijenjenog izavukonazola, uključujući 31 pedijatrijskog bolesnika koji je primio izavukonazol u kliničkom ispitivanju za liječenje invazivne aspergiloze ili mukormikoze. Primjena izavukonazola je bila sigurna i dobro se podnosila kod liječenja invazivne aspergiloze i mukormikoze pri predviđenom trajanju liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izavukonazonijev sulfat je predlijek topiv u vodi koji se može primjenjivati kao intravenska infuzija ili peroralno u obliku tvrdih kapsula. Nakon primjene, izavukonazonijev sulfat brzo se hidrolizira

pomoću plazmatskih esteraza do aktivnog oblika, izavukonazola; koncentracije predlijeaka u plazmi vrlo su niske i mjerljive su samo kratko vrijeme nakon intravenske primjene doze.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA kod zdravih odraslih ispitanika, aktivan oblik izavukonazol se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) oko 2 – 3 sata nakon primjene jedne ili više doza (vidjeti Tablicu 5).

Tablica 5 Farmakokinetički parametri izavukonazola u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA u zdravih odraslih osoba

Parametar Statistika	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Srednja vrijednost	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medijan	3,0	4,0
Raspon	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Srednja vrijednost	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Kao što je prikazano u Tablici 6 u nastavku, apsolutna bioraspoloživost izavukonazola nakon peroralne primjene jedne doze lijeka CRESEMBA je 98%. Na temelju ovih rezultata, moguć je prelazak s intravenskog na oralno doziranje, i obrnuto.

Tablica 6 Farmakokinetička usporedba oralnog i intravenskog doziranja (srednja vrijednost) u odraslih osoba

	Izavukonazol 400 mg oralno	Izavukonazol 400 mg intravenski
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Poluvijek (h)	110	115

Učinak hrane na apsorpciju

Peroralna primjena lijeka CRESEMBA koja odgovara količini od 400 mg izavukonazola uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjila je C_{max} izavukonazola za 9% i povećala AUC za 9%. CRESEMBA se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Distribucija

Izavukonazol se obimno distribuira, sa srednjom vrijednosti volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od oko 450 l. Izavukonazol se u velikoj mjeri veže (> 99%) na proteine ljudske plazme, prije svega na albumin.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* / *in vivo* ukazuju da su CYP3A4, CYP3A5 i naknadno uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) uključeni u metabolizam izavukonazola.

Nakon jednokratnih doza [cijano- ^{14}C] izavukonazonija i [piridinilmetil- ^{14}C] izavukonazonijevog

sulfata u ljudi, osim aktivnog oblika (izavukonazola) i inaktivnog produkta razgradnje, utvrđeni su brojni sekundarni metaboliti. Osim za aktivni oblik izavukonazol, nije primijećen niti jedan pojedinačni metabolit s AUC > 10% ukupnog radioaktivno obilježenog materijala.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog izavukonazonijevog sulfata kod zdravih ispitanika, utvrđena je srednja vrijednost od 46,1% radioaktivne doze u fecesu i 45,5% u urinu.

Izlučivanje nepromijenjenog izavukonazola putem bubrega bilo je manje od 1% primijenjene doze.

Neaktivni produkt razgradnje primarno se eliminira putem metabolizma i zatim izlučivanjem metabolita putem bubrega.

Linearnost/nelinearnost

Ispitivanja na zdravim ispitanicima su pokazala da je farmakokinetika izavukonazola proporcionalna dozi do 600 mg na dan.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Pedijatrijski bolesnici

Pedijatrijski režimi doziranja potvrđeni su primjenom populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modela razvijenog primjenom podataka dobivenih iz tri klinička ispitivanja (N = 97). Obuhvatio je dva klinička ispitivanja (N = 73) provedena na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 1 do < 18 godina, od kojih je 31 bolesnik primao izavukonazol za liječenje invazivne aspergiloze ili mukormikoze.

Predviđena izloženost izavukonazolu za pedijatrijske bolesnike u stanju dinamičke ravnoteže temeljena na različitim dobnim skupinama, tjelesnoj masi, putu primjene i dozi prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7 AUC (h•mg/l) vrijednosti izavukonazola u stanju dinamičke ravnoteže prema dobnj skupini, tjelesnoj masi, putu primjene i dozi

Dobna skupina (godine)	Put primjene	Tjelesna masa (kg)	Doza	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oralno	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oralno	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oralno	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oralno	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenski i oralno	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenski i oralno	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Predviđena izloženost za pedijatrijske bolesnike, neovisno o putu primjene i dobnj skupini, bila je usporediva s izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{ss}) dobivenoj iz kliničkog ispitivanja provedenog na odraslim bolesnicima s infekcijama uzrokovanim vrstama iz roda *Aspergillus* i drugim filamentoznim gljivicama (srednja AUC_{ss} vrijednost = 101,2 h•mg/l sa standardnom devijacijom (SD) = 55,9, vidjeti Tablicu 7).

Predviđena izloženost kod pedijatrijskog režima doziranja bila je niža od izloženosti u odraslih osoba koje su primale višekratne dnevne supraterrapijske doze od 600 mg izavukonazola (Tablica 5), pri čemu je došlo do veće pojave štetnih događaja (vidjeti dio 4.9).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu zabilježene klinički značajne promjene ukupnog $C_{\max}$ i AUC izavukonazola kod odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima čija je funkcija bubrega normalna. Od 403 bolesnika koji su primali izavukonazol u ispitivanjima faze 3, kod njih 79 (20%) procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila je niža od 60 ml/min/1,73 m². Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Izavukonazol se ne odstranjuje lako dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 100 mg izavukonazola primijenjene kod 32 odrasla bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) i 32 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (16 intravenski i 16 oralno u svakom Child-Pugh stadiju), srednja vrijednost sistemske izloženosti (AUC) procijenjena metodom najmanjih kvadrata povećala se 64% u skupini Child-Pugh stadij A i 84% u skupini Child-Pugh stadij B u odnosu na 32 zdrave osobe s normalnom funkcijom jetre, usklađene po dobi i tjelesnoj težini. Srednje vrijednosti koncentracije u plazmi ($C_{\max}$) bile su 2% niže u skupini Child-Pugh stadij A i 30% niže u skupini Child-Pugh stadij B. Procjena populacijske farmakokinetike izavukonazola u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazala je da populacija s blagim oštećenjem funkcije jetre ima 40% a ona s umjerenim 48% niže vrijednosti klirensa izavukonazola u usporedbi sa zdravim osobama.

Nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Izavukonazol nije ispitan u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Ne preporučuje se primjena u ovih bolesnika osim ako potencijalna korist nadmašuje rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod štakora i kunića, sistemska izloženost izavukonazolu niža od terapijske razine, bila je povezana s povećanom incidencijom anomalija skeleta (prekobrojna rudimentarna rebra) kod mladunčadi, povezano s dozom lijeka. Kod mladunčadi štakora je uočeno i povećanje incidencije spajanja zigomatičnog luka, povezano s dozom lijeka (vidjeti dio 4.6).

Primjena izavukonazonijevog sulfata kod štakora u dozi od 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola) tijekom graviditeta i razdoblja odvikavanja od sisanja pokazala je povećanu perinatalnu smrtnost mladunčadi. *In utero* izloženost aktivnom obliku izavukonazolu, nije imala nikakav učinak na plodnost ili normalan razvoj preživjelih mladunaca.

Intravenska primjena ¹⁴C-obilježenog izavukonazonijevog sulfata u ženki štakora koje su dojile, pokazala je prisutnost radioaktivnog biljega u mlijeku.

Izavukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora liječenih oralnim dozama do najviše 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Izavukonazol nema nikakav vidljiv mutageni niti genotoksični potencijal. Izavukonazol je bio negativan kod testiranja povratnih mutacija na bakteriji, također je bio blago klastogen pri citotoksičnim koncentracijama kod testiranja aberacije kromosoma L5178Y tk+/- kod limfoma u miševa i nije ukazivao ni na kakva biološki ili statistički značajna povećanja učestalosti mikro-jezgri u *in vivo* mikronukleus testu kod štakora.

Izavukonazol je pokazao kancerogeni potencijal u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u glodavaca. Tumori jetre i štitnjače su vjerojatno uzrokovani mehanizmom specifičnim za glodavce koji nije značajan za ljude. Na koži mužjaka štakora opaženi su fibromi i fibrosarkomi. Nije poznat mehanizam koji uzrokuje pojavu ovog učinka. Adenomi i karcinomi endometrija maternice opaženi su u ženki štakora te su vjerojatno posljedica hormonalnog poremećaja. Ne postoji granica sigurnosti za navedene učinke. Ne može se isključiti značaj tumora kože i maternice za ljude.

Izavukonazol je inhibirao hERG kalijev kanal i L-tip kalcijevog kanala s IC_{50} od 5,82 μ M odnosno 6,57 μ M (34 odnosno 38 puta veća C_{max} nevezane frakcije za proteine u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD). *In vivo* ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod majmuna tijekom 39 tjedana nisu pokazala produženje QTcF-a kod doza do 40 mg/kg/dan, (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Kada se primjenjivao u juvenilnih štakora, izavukonazonijev sulfat je pokazao sličan toksikološki profil onom zabilježenom u odraslih životinja. U juvenilnih štakora je toksičnost povezana s liječenjem, koja se smatrala specifičnom za glodavce, opažena u jetri i štitnjači. Navedene promjene se ne smatraju klinički značajnima. Na temelju razine izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci u juvenilnih štakora, granice sigurnosti za izavukonazonijev sulfat bile su približno 0,2 do 0,5 puta sistemska izloženost pri kliničkoj dozi održavanja za pedijatrijske bolesnike, slične onima zabilježenima u odraslih štakora.

Procjena rizika za okoliš (engl. *environmental risk assessment*, ERA)

Procjena rizika za okoliš pokazala je da izavukonazol može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)

Sulfatna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost pri uporabi nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 6 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna staklena bočica tipa I od 10 ml s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom kapicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Jednu bočicu praška za koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je rekonstituirati dodavanjem 5 ml vode za injekcije u bočicu. Rekonstituirani koncentrat sadrži 40 mg izavukonazola po ml. Bočicu je potrebno protresti kako bi se prašak u potpunosti otopio. Rekonstituiranu otopinu potrebno je vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Rekonstituirani koncentrat treba biti bistar i bez vidljivih čestica. Prije primjene mora se dodatno razrijediti.

Razrjeđivanje

Odrasle osobe i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od 37 kg i više:

Nakon rekonstitucije cijeli sadržaj rekonstituiranog koncentrata treba izvaditi iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze. Otopina za infuziju sadrži približno 0,8 mg izavukonazola po ml.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine manje od 37 kg:

Konačna koncentracija otopine za infuziju treba se kretati u rasponu od 0,4 do 0,8 mg izavukonazola po ml. Potrebno je izbjegavati veće koncentracije jer one mogu izazvati lokalnu iritaciju na mjestu primjene infuzije.

Kako bi se dobila konačna koncentracija, potrebno je izvaditi iz bočice odgovarajući volumen rekonstituiranog koncentrata na temelju preporuka za pedijatrijsko doziranje (vidjeti dio 4.2) i dodati ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži odgovarajuću količinu otapala za razrjeđivanje.

Odgovarajući volumen infuzijske vrećice izračunava se na sljedeći način:

$$[\text{Potrebna doza (mg)/konačna koncentracija (mg/ml)}] - \text{volumen koncentrata (ml)}$$

Koncentrat se može razrijediti bilo s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze.

Primjena

Nakon što se rekonstituirani koncentrat dalje razrijedi, razrijeđena otopina može sadržavati sitne bijele do prozirne čestice izavukonazola koje se ne talože (već se uklanjaju preko ugrađenog (engl. *in-line*) filtra). Razrijeđenu otopinu potrebno je lagano miješati ili vrećicu lagano okretati, kako bi se stvaranje čestica svelo na najmanju moguću mjeru. Treba izbjegavati nepotrebne vibracije ili snažno protresanje otopine. Otopina za infuziju mora se primijeniti pomoću kompleta za infuziju s ugrađenim (engl. *in-line*) filtrom (veličina pora 0,2 µm do 1,2 µm) izrađenim od poli(etersulfona) (PES). Mogu se koristiti infuzijske pumpe te se moraju postaviti prije kompleta za infuziju. Bez obzira na veličinu spremnika za otopinu za infuziju koji se koristi, treba se primijeniti sav volumen spremnika kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Izavukonazol se ne smije davati kao infuzija u istoj liniji ili cjevčici istodobno s drugim intravenskim lijekovima.

Uvjeti čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja navedeni su u dijelu 6.3.

Ako je moguće, intravensku primjenu izavukonazola treba dovršiti unutar 6 sati nakon rekonstitucije i razrjeđivanja na sobnoj temperaturi. Ako to nije moguće, infuzijsku otopinu treba nakon razrjeđivanja odmah spremati u hladnjak i infuziju dovršiti unutar 24 sata. Dodatne informacije o uvjetima čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja navedene su u dijelu 6.3.

Postojeću intravensku liniju treba ispirati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Djelomično iskorištene bočice bacite.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1036/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna CRESEMBA 40 mg tvrda kapsula sadrži 40 mg izavukonazola (u obliku 74,5 mg izavukonazonijevog sulfata).

Jedna CRESEMBA 100 mg tvrda kapsula sadrži 100 mg izavukonazola (u obliku 186,3 mg izavukonazonijevog sulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

CRESEMBA 40 mg tvrda kapsula: kapsule boje *Swedish Orange* (crvenkasto-smeđe) s oznakom „CR40” na kapici kapsule u crnoj tinti. Duljina kapsule: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg tvrda kapsula: tijelo kapsule boje *Swedish Orange* (crvenkasto-smeđe) s oznakom „100” u crnoj tinti i bijela kapica s oznakom „C” u crnoj tinti. Duljina kapsule: 24,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRESEMBA tvrde kapsule su indicirane u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih za liječenje

- invazivne aspergiloze
- mukormikoze u bolesnika koji ne mogu uzimati amfotericin B (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Treba obratiti pozornost na službene smjernice o odgovarajućoj uporabi lijekova protiv gljivica.

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule su namijenjene za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dok se čeka potvrda bolesti specifičnim dijagnostičkim testovima, može se uvesti rana ciljana terapija (preemptivna terapija ili terapija uvjetovana dijagnozom). Međutim, potrebno je na odgovarajući način prilagoditi terapiju antimikoticima kada rezultati navedenih testova budu dostupni.

Liječenje

Detaljnije informacije o preporukama doziranja navedene su u tablicama u nastavku:

Tablica 1 Preporučeno doziranje lijeka CRESEMBA u odraslih bolesnika

Udarne doze (triput na dan) ¹		Doza održavanja (jedanput na dan) ²
svakih 8 sati 1. i 2. dana	ukupna dnevna doza 1. i 2. dana	
Dvije kapsule od 100 mg	Šest kapsula od 100 mg	Dvije kapsule od 100 mg
¹ Ukupno šest primjena.		
² S početkom 12 do 24 sata nakon zadnje udarne doze.		

Tablica 2 Preporučeno doziranje lijeka CRESEMBA u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina do manje od 18 godina

Tjelesna težina (kg)	Udarne doze (triput na dan) ¹		Doza održavanja (jedanput na dan) ²
	svakih 8 sati tijekom 1. i 2. dana	ukupna dnevna doza tijekom 1. i 2. dana	
Od 16 kg do < 18 kg	Dvije kapsule od 40 mg	Šest kapsula od 40 mg	Dvije kapsule od 40 mg
Od 18 kg do < 25 kg	Tri kapsule od 40 mg	Devet kapsula od 40 mg	Tri kapsule od 40 mg
Od 25 kg do < 32 kg	Četiri kapsule od 40 mg	Dvanaest kapsula od 40 mg	Četiri kapsule od 40 mg
Od 32 kg do < 37 kg	Jedna kapsula od 100 mg i dvije kapsule od 40 mg	Tri kapsule od 100 mg i šest kapsula od 40 mg	Jedna kapsula od 100 mg i dvije kapsule od 40 mg
≥ 37 kg	Pet kapsula od 40 mg ili dvije kapsule od 100 mg	Petnaest kapsula od 40 mg ili šest kapsula od 100 mg	Pet kapsula od 40 mg ili dvije kapsule od 100 mg
¹ Ukupno šest primjena.			
² S početkom 12 do 24 sata nakon zadnje udarne doze.			

Najveća količina bilo koje individualne udarne ili dnevne doze održavanja koja se treba primijeniti u bilo kojeg bolesnika iznosi 200 mg izavukonazola.

Sve kapsule po dozi moraju se uzeti u isto vrijeme.

Trajanje terapije potrebno je odrediti na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 5.1).

Kod dugotrajnog liječenja, duljeg od 6 mjeseci, potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

Starije osobe

Dozu nije potrebno prilagođavati u starijih bolesnika; međutim, klinička iskustva sa starijim bolesnicima su ograničena.

Oštećenje funkcije bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega; uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Ne može se dati preporuka za doziranje u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer nisu dostupni odgovarajući podaci.

Oštećenje funkcije jetre

Dozu nije potrebno prilagođavati u odraslih bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A i B) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Izavukonazol nije ispitivan u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist koja bi nadmašila rizike (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Ne može se dati preporuka za doziranje u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre jer nisu dostupni odgovarajući podaci.

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici u dobi od jedne godine do manje od 6 godina ili tjelesne težine manje od 16 kg, odnosno oni koji ne mogu progutati tvrde kapsule lijeka CRESEMBA, mogu primiti lijek CRESEMBA putem intravenske infuzije.

Nije ispitana primjena kapsula lijeka CRESEMBA od 100 mg u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Sigurnost i djelotvornost lijeka CRESEMBA u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 1 godine nisu ustanovljene.

Prelazak na intravensku infuziju

CRESEMBA je dostupna i kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju koji sadrži 200 mg izavukonazola.

Zbog visoke oralne bioraspoloživosti (98%, vidjeti dio 5.2), prelazak s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto primjeren je kada je klinički indiciran.

Način primjene

Kapsule CRESEMBA se mogu uzimati s hranom ili bez hrane.

Kapsule CRESEMBA treba progutati cijele. Nemojte žvakati, drobiti, otapati ili otvarati kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s visokim dozama ritonavira (> 200 mg svakih 12 sati) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbituratima s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili umjerenim induktorima CYP3A4/5 poput efavirenza, nafcilina i etravirina (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Preosjetljivost na izavukonazol može rezultirati nuspojavama koje uključuju: anafilaktičku reakciju, hipotenziju, zatajenje disanja, dispneju, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, pruritus i osip (vidjeti dio 4.8). U slučaju anafilaktičke reakcije treba odmah prekinuti s primjenom izavukonazola i započeti s odgovarajućim medicinskim liječenjem.

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji su preosjetljivi na druge antimikotike iz skupine azola.

Teške nuspojave na koži

Teške nuspojave na koži, poput Stevens-Johnsonova sindroma, prijavljene su tijekom liječenja antimikotikima iz skupine azola. Ako se u bolesnika pojavi teška nuspojava na koži, terapiju lijekom CRESEMBA treba obustaviti.

Kardiovaskularne reakcije

Skraćenje QT intervala

Izavukonazol je kontraindiciran u bolesnika s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.3). U ispitivanju QT intervala sa zdravim ispitanicima, izavukonazol je skratio QT interval ovisno o koncentraciji. Za režim liječenja dozom od 200 mg, razlika srednje vrijednosti procijenjene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square mean*, LSM) u odnosu na placebo bila je 13,1 ms 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Povećanje doze na 600 mg rezultiralo je LSM-razlikom u odnosu na placebo od 24,6 ms 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da skraćuju QT interval poput rufinamida.

Povišene jetrene transaminaze ili hepatitis

Povišene jetrene transaminaze prijavljene su u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Povišene jetrene transaminaze rijetko su zahtijevale prekid uzimanja izavukonazola. Potrebno je razmotriti praćenje jetrenih enzima ako je klinički indicirano. Hepatitis je prijavljen uz azolne antifungalne lijekove uključujući izavukonazol.

Teško oštećenje funkcije jetre

Izavukonazol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike. Te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti, kako bi se uočila moguća toksičnost lijeka (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Pedijatrijski bolesnici

Izavukonazol nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 18 godina, tjelesne težine od najmanje 32 kg, mogu primiti kapsule lijeka CRESEMBA od 100 mg. Međutim, nije ispitana primjena kapsula lijeka CRESEMBA od 100 mg u pedijatrijskih bolesnika.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Kod snažnog inhibitora CYP3A4 lopinavira/ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod ostalih snažnih inhibitora CYP3A4/5 može se očekivati manje izražen učinak. Nije potrebno prilagođavati dozu izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu povećati (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4/5

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi pa istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP CYP3A4/5 uključujući imunosupresive

Izavukonazol se može smatrati umjerenim inhibitorom CYP3A4/5, a sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može se povećati kada se istodobno primjenjuju s izavukonazolom. Istodobna primjena izavukonazola sa supstratima CYP3A4 poput imunosupresiva takrolimusa, sirolimusa ili ciklosporina može povećati sistemska izloženost ovim lijekovima. Odgovarajuće terapijsko praćenje koncentracije lijeka i prilagodba dozu mogu biti potrebni tijekom istodobne primjene (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP2B6

Izavukonazol je induktor CYP2B6. Sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2B6 može se smanjiti kada se primjenjuju istodobno s izavukonazolom. Stoga se preporučuje oprez kod istodobne primjene supstrata CYP2B6, naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput ciklofosfamida, s izavukonazolom. Primjena supstrata CYP2B6 efavirenza s izavukonazolom je kontraindicirana, jer je efavirenz umjereni induktor CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.3).

Supstrati P-gp-a

Izavukonazol može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati za P-gp. Prilagodba doze lijekova koji su supstrati za P-gp, a naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput digoksina, kolhicina i dabigatraneteksilata, može biti potrebna kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s izavukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci za izavukonazol u liječenju mukormikoze ograničeni su na podatke iz jednog prospektivnog nekontroliranog kliničkog ispitivanja na 37 odraslih bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarno liječenje ili zato što drugi antimikotici (prvenstveno amfotericin B) nisu bili prikladni.

Za pojedinačne vrste gljivica *Mucorales*, podaci o kliničkoj djelotvornosti su vrlo ograničeni, često na jednog ili dva bolesnika (vidjeti dio 5.1). Podaci o osjetljivosti bili su dostupni samo za malu podskupinu slučajeva. Ovi podaci upućuju da su koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrlo različite među rodovima/vrstama unutar reda *Mucorales* i općenito više od koncentracija koje su potrebne za inhibiciju vrsta *Aspergillus*. Treba primijetiti da nije bilo ispitivanja utvrđivanja doza za mukormikozu, te su bolesnici primali dozu izavukonazola koja je jednaka onoj kod liječenja invazivne aspergiloze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogući utjecaj lijekova na farmakokinetička svojstva izavukonazola

Izavukonazol je supstrat za CYP3A4 i CYP3A5 (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može povećati koncentracije izavukonazola u plazmi. Istodobna

primjena lijekova koji su induktori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može sniziti koncentracije izavukonazola u plazmi.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindicirana, jer taj lijek može značajno povećati koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kod snažnog inhibitora CYP3A4, lopinavira ili ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod drugih snažnih inhibitora CYP3A4, poput klaritromicina, indinavira i sakvinavira, može se očekivati manje izražen učinak, na temelju njihove relativne potentnosti. Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu pojačati (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze kod umjerenih do slabih inhibitora CYP3A4/5.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbiturata s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili s umjerenim induktorima CYP3A4/5 poput efavirenza, nafcilina i etravirina je kontraindicirana jer ti lijekovi mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi, stoga istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako bi potencijalna korist za nadmašila rizike (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (> 200 mg dvaput na dan) je kontraindicirana jer visoke doze ritonavira mogu inducirati CYP3A4/5 i smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Mogući utjecaj izavukonazola na izloženost drugim lijekovima

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4/5

Izavukonazol je umjereni inhibitor CYP3A4/5; istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4/5 može rezultirati povećanim koncentracijama tih lijekova u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6

Izavukonazol je slab induktor CYP2B6; istodobna primjena izavukonazola može rezultirati smanjenim koncentracijama supstrata CYP2B6 u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem P-glikoproteina (P-gp) u crijevu

Izavukonazol je slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp); istodobna primjena izavukonazola može rezultirati povećanim koncentracijama supstrata za P-gp u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem BCRP-a

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), pa zbog toga koncentracije supstrata za BCRP u plazmi mogu biti povećane. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene izavukonazola sa supstratima za BCRP.

Lijekovi koji se izlučuju bubrezima, putem transportnih proteina

Izavukonazol je slab inhibitor prijenosnika organskih kationa-2 (engl. *organic cation transporter 2*, OCT2). Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za OCT2 može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova u plazmi.

Supstrati uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)

Izavukonazol je slab inhibitor UGT-a. Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za UGT može rezultirati blagim povećanjem koncentracija ovih lijekova u plazmi.

Tablica interakcija

Interakcije između izavukonazola i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 3 (povećanje je označeno s „↑”, smanjenje s „↓”), prema terapijskim skupinama. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u Tablici 3 provedena su s preporučenim dozama izavukonazola.

Tablica 3 Interakcije

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Antikonvulzivi</i>		
Karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (snažni induktori CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti (indukcija CYP3A karbamazepinom, fenitoinom i barbituratima s dugotrajnim djelovanjem, poput fenobarbitala).	Istodobna primjena izavukonazola i karbamazepina, fenitoina i barbiturata s dugotrajnim djelovanjem poput fenobarbitala je kontraindicirana.
<i>Antibakterijski lijekovi</i>		
Rifampicin (snažan induktor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (umjereni induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave na lijek mogu povećati.
<i>Antimikotici</i>		
Ketokonazol (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibicija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i ketokonazola je kontraindicirana.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Biljni lijekovi</i>		
Gospina trava (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti (Indukcija CYP3A4).	Istodobna primjena izavukonazola i gospine trave je kontraindicirana.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (supstrati za CYP3A4/5)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebno prilagodba doze izavukonazola. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: praćenje razine u plazmi i odgovarajuća prilagodba doze ako je potrebno.
Mofetilmikofenolat (MMF) (supstrat za UGT)	Mikofenolatna kiselina (MPA, aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibicija UGT)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. MMF: preporučuje se praćenje toksičnosti povezane s MPA.
Prednizon (supstrat za CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Treba izbjegavati istodobnu primjenu osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
<i>Opioidi</i>		
Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil) (supstrat za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije opijata s kratkotrajnim djelovanjem se mogu povećati. (Inhibicija CYP3A4/5).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil): potrebno je pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Metadon (supstrat za CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opijata) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40%-tno smanjenje terminalnog poluvijeka R-metadona (aktivni izomer opijata). AUC _{inf} : ↑ 10% C _{max} : ↑ 4% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metadon: prilagodba doze nije potrebna.
<i>Lijekovi protiv raka</i>		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (supstrati za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije vinka alkaloida se mogu povećati. (Inhibicija P-gp-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Vinka alkaloidi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
Ciklofosamid (supstrat za CYP2B6, CYP3A4)	Nije ispitivano. Razine aktivnih metabolita ciklofosamida mogu se povećati ili smanjiti. (Indukcija CYP2B6, inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ciklofosamid: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka djelotvornosti ili povećane toksičnosti i po potrebi prilagodba doze.
Metotreksat (supstrat za BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroksi metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Nepoznati mehanizam)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metotreksat: nije potrebna prilagodba doze.
Drugi lijekovi protiv raka (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (supstrati za BCRP)	Nije ispitivano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona i topotekana se mogu povećati. (Inhibicija BCRP-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ili topotekan: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
<i>Antiemetici</i>		
Aprepitant (slab induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Antidiijabetici</i>		
Metformin (supstrat za OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibicija OCT2)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metformin: možda će biti potrebno smanjenje doze.
Repaglinid (supstrat za CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Repaglinid: nije potrebna prilagodba doze.
Pioglitazon (slab induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
<i>Antikoagulansi</i>		
Dabigatraneteksilat (supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije dabigatraneteksilata se mogu povećati. (Inhibicija P-gp).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dabigatraneteksilat ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
Varfarin (supstrat za CYP2C9)	S-varfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Varfarin: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antiretrovirusni lijekovi</i>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (snažni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Nepoznati mehanizam) Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Lopinavir/ritonavir: nije potrebna prilagodba doze lopinavira 400 mg / ritonavira 100 mg svakih 12 sati, ali je potrebno pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti.
Ritonavir (kod doza >200 mg svakih 12 sati) (snažan induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Visoke doze ritonavira mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i visokih doza ritonavira (> 200 mg svakih 12 sati) je kontraindicirana.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Efavirenz (umjereni induktor za CYP3A4/5 i supstrat za CYP2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije efavirenza mogu se smanjiti. (indukcija CYP2B6) Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (umjereni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i etravirina je kontraindicirana.
Indinavir (snažan inhibitor i supstrat za CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Nepoznati mehanizam) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Indinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti i po potrebi povećanje doze.
Sakvinavir (snažan inhibitor CYP3A4)	Nije ispitivano. Koncentracije sakvinavira mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavirom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Sakvinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze
Drugi inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir) (snažni ili umjereni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije inhibitora proteaze mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavirom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Inhibitori proteaze: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Drugi NNRTI (npr. nevirapin) (induktori i supstrati za CYP3A4/5 i 2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije NNRTI se mogu smanjiti (indukcija CYP2B6 izavukonazolom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. NNRTI-ovi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.
<i>Antacidi</i>		
Esomeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Esomeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Omeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Lijekovi za snižavanje razine lipida</i>		
Atorvastatin i drugi statini (supstrati za CYP3A4 npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (supstrati za CYP3A4/5 i/ili BCRP))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Drugi statini nisu ispitivani. Koncentracije statina mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5 i BCRP)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Na temelju rezultata o atorvastatinu, nije potrebna prilagodba doze statina. Preporučuje se praćenje nuspojava tipičnih za statine.
<i>Antiaritmici</i>		
Digoksin (supstrat za P-gp)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Digoksin: potrebno je pratiti koncentracije digoksina u serumu i koristiti ih za titriranje doze digoksina.
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol i noretindron (supstrati za CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Etinilestradiol i noretindron: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antitusici</i>		
Dekstrometorfan (supstrat za CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstorfan (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dekstrometorfan: nije potrebna prilagodba doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam (supstrat za CYP3A4/5)	Oralni midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Midazolam: preporučuje se pažljivo praćenje kliničkih znakova i simptoma te po potrebi smanjenje doze.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin (supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije kolhicina mogu se povećati. (Inhibicija P-gp-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kolhicin ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
<i>Prirodni proizvodi</i>		
Kofein (supstrat za CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kofein: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Lijekovi kao pomoć za prestanak pušenja</i>		
Bupropion (supstrat za CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Bupropion: povećanje doze ako je potrebno.

NNRTI (engl. *non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor*) = nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; P-gp = P-glikoprotein.

a) % smanjenja srednjih vrijednosti najniže razine lijeka

b) Indinavir je ispitivan samo nakon jedne doze izavukonazola od 400 mg.

AUC_{inf} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme ekstrapolirano u beskonačnost;

AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme tijekom intervala od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} = vršna koncentracija u plazmi; C_{min,ss} = najniže razine u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka CRESEMBA u trudnoća.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

CRESEMBA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u bolesnika s teškim ili potencijalno po život opasnim gljivičnim infekcijama, kod kojih se izavukonazol može primjenjivati ako pretpostavljene koristi za bolesnicu nadmašuju moguće rizike za fetus.

Žene reproduktivne dobi

Ne preporučuje se primjenjivati lijek CRESEMBA u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se izavukonazol/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom CRESEMBA.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku izavukonazola na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti kod mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Izavukonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima ako imaju simptome stanja konfuzije, somnolencije, sinkope i/ili omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih osoba povezane s liječenjem bile su povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre (7,9%), mučnina (7,4%), povraćanje (5,5%), dispneja (3,2%), bol u abdomenu (2,7%), proljev (2,7%), reakcija na mjestu davanja injekcije (2,2%), glavobolja (2,0%), hipokalemija (1,7%) i osip (1,7%).

Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida primjene izavukonazola u odraslih osoba bile su stanje konfuzije (0,7%), akutno zatajenje bubrega (0,7%), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (0,5%), konvulzije (0,5%), dispneja (0,5%), epilepsija (0,5%), zatajenje disanja (0,5%) i povraćanje (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 4 prikazuje nuspojave izavukonazola u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija u odraslih osoba, navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave na lijek
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
manje često	neutropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; leukopenija [^] ; anemija [^]
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost [^]
nepoznato	anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipokalemija; smanjen apetit
manje često	hipomagnezemija; hipoglikemija; hipoalbuminemija; malnutricija [^] ; hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	
često	delirij ^{^#}
manje često	depresija; nesanica [^]
Poremećaji živčanog sustava	
često	glavobolja; somnolencija
manje često	konvulzije [^] ; sinkopa; omaglica; parestezije [^] ; encefalopatija; presinkopa; periferna neuropatija; disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
manje često	vertoglavica
Srčani poremećaji	
manje često	fibrilacija atrijske; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije; undulacija atrijske; skraćeno QT intervala na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji	
često	tromboflebitis [^]
manje često	cirkulatorni kolaps; hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	
često	dispneja [^] ; akutno zatajenje disanja [^]
manje često	bronhospazam; tahipneja; hemoptiza; epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	
često	povraćanje; proljev; mučnina; bol u abdomenu [^]
manje često	dispepsija; konstipacija; distenzija abdomena
Poremećaji jetre i žuči	
često	povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre ^{^#}
manje često	hepatomegalija; hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	osip [^] ; pruritus
manje često	petehije; alopecija; izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom; dermatitis [^]
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	bol u prsištu [^] ; umor
manje često	periferni edem [^] ; malaksalost; astenija

[^] Označava grupiranje odgovarajućih preporučenih pojmova u jedan medicinski pojam.

* Nuspojava prepoznata u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Vidjeti u nastavku dio „Opis odabranih nuspojava”.

Opis odabranih nuspojava

Delirij uključuje reakcije stanja konfuzije.

Povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre uključuju slučajeve povišene alanin aminotransferaze, povišene aspartat aminotransferaze, povišene alkalne fosfataze u krvi, povišenog bilirubina u krvi, povišene laktat dehidrogenaze u krvi, povišene gama-glutamilttransferaze, povišene jetrene enzime, poremećenu funkciju jetre, hiperbilirubinemiju, poremećene vrijednosti nalaza funkcije jetre i povišene transaminaze.

Učinci na laboratorijske nalaze

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama, na kraju ispitivanog liječenja zabilježene su povišene jetrene transaminaze (alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza) $> 3 \times$ gornje granice normale (GGN) kod 4,4 % bolesnika koji su primali izavukonazol. Izrazito povećanje jetrenih transaminaza $> 10 \times$ GGN zabilježeno je kod 1,2 % bolesnika koji su primali izavukonazol.

Pedijatrijska populacija

Klinička sigurnost izavukonazola procijenjena je u 77 pedijatrijskih bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu intravenski ili peroralno primijenjenog izavukonazola. Među njima je 46 pedijatrijskih bolesnika koji su primili pojedinačnu dozu izavukonazola te ujedno i druge antimikotike radi profilakse, i 31 bolesnik za kojeg se sumnjalo da ima ili je imao potvrđenu invazivnu aspergilozu ili mukormikozu koji je primao izavukonazol kao primarnu terapiju najviše 181 dan. Sveukupno je sigurnosni profil izavukonazola u pedijatrijskoj populaciji bio sličan onom zabilježenom u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi koji su prijavljeni češće kod suprat terapijskih doza izavukonazola (što odgovara dozi izavukonazola od 600 mg/dan) ocjenjivanih u ispitivanju QT intervala nego u skupini koja je primala terapijsku dozu (što odgovara dozi izavukonazola od 200 mg/dan) uključuju: glavobolju, omaglicu, parestezije, somnolenciju, poremećaj pažnje, disgeuziju, suhoću usta, proljev, oralnu hipoesteziju, povraćanje, navale vrućine, tjeskobu, nemir, palpitacije, tahikardiju, fotofobiju i artralgiu.

Liječenje predoziranja

Izavukonazol se ne uklanja hemodijalizom. Ne postoji specifični antidot za izavukonazol. U slučaju predoziranja, treba provesti potporno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sistemsku primjenu, derivat triazola i tetrazola, ATK oznaka: J02AC05.

Mehanizam djelovanja

Izavukonazol je aktivni oblik koji nastaje nakon peroralne ili intravenske primjene izavukonazonijevog sulfata (vidjeti dio 5.2).

Izavukonazol pokazuje fungicidno djelovanje blokiranjem sinteze ergosterola, glavnog sastojka stanične membrane gljivica, inhibicijom citokrom P-450 ovisnog enzima lanosterol 14-alfa demetilaze, zaduženog za konverziju lanosterola u ergosterol. Rezultat je nakupljanje metiliranih prekursora sterola i smanjenje ergosterola u staničnoj membrani, čime slabi struktura i funkcija stanične membrane gljivica.

Mikrobiologija

Kod životinjskih modela diseminirane i plućne aspergiloze, farmakodinamički (PD) indeks važan za djelotvornost, predstavlja izloženost podijeljenu s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) (AUC/MIK).

Jasna korelacija između MIK *in vitro* i kliničkog odgovora za različite vrste gljivica (*Aspergillus* i *Mucorales*) nije se mogla utvrditi.

Koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrsta *Aspergillus* i rodova/vrsta reda *Mucorales* vrlo su različite. Općenito, koncentracije izavukonazola potrebne za inhibiciju gljivica *Mucorales* više su od onih koje su potrebne za inhibiciju većine vrsta *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost dokazana je za sljedeće vrste gljivica *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus* (vidjeti nastavak).

Mehanizam/mehanizmi rezistencije

Smanjena osjetljivost na triazolne antimikotike povezuje se s mutacijama u genima *cyp51A* i *cyp51B* u gljivicama koji kodiraju za ciljni protein lanosterol 14-alfa-demetilazu, uključen u biosintezu ergosterola. Zabilježeni su sojevi gljivica sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću na izavukonazol pa se križna rezistencija na vorikonazol i druge triazolne antimikotike ne može isključiti.

Tablica 5 Granične vrijednosti prema Europskom odboru za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)

Vrste <i>Aspergillus</i>	Granična vrijednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (osjetljiva)	> R (rezistentna)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje kliničkih graničnih vrijednosti za ostale vrste gljivica *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost izavukonazola u liječenju odraslih bolesnika s invazivnom aspergilozom ocijenjena je u dvostruko slijepom aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama. U populaciji ispitanika koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) 258 bolesnika primalo je izavukonazol, a 258 bolesnika primalo je vorikonazol. Izavukonazol primjenjivan je intravenski (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati u prvih 48 sati i zatim jedanput na dan intravenski ili peroralno (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola). Maksimalno trajanje liječenja definirano protokolom iznosilo je 84 dana. Medijan trajanja liječenja iznosio je 45 dana.

Ukupan odgovor na kraju liječenja (engl. *end of treatment*, EOT) u myITT populaciji (bolesnici s dokazanom i vjerojatnom invazivnom aspergilozom na temelju citološke, histološke, mikrobiološke pretrage ili galaktomananskog testa) ocjenjivao je neovisni Odbor za pregled podataka (engl. *Data Review Committee*, DRC) po načelu slijepe analize. Populaciju myITT činilo je 123 bolesnika koji su primali izavukonazol i 108 bolesnika koji su primali vorikonazol. Ukupan odgovor u ovoj populaciji bio je $n = 43$ (35%) za izavukonazol i $n = 42$ (38,9 %) za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (vorikonazol–izavukonazol) bila je 4,0% (95% interval pouzdanosti: -7,9; 15,9).

Smrtnost na 42. dan bez obzira na uzrok bila je u ovoj populaciji 18,7% za izavukonazol i 22,2% za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (izavukonazol–vorikonazol) bila je -2,7% (95% interval pouzdanosti: -12,9; 7,5).

Liječenje mukormikoze

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju, 37 odraslih bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom primalo je izavukonazol prema istom režimu doziranja koji se primjenjivao za liječenje invazivne aspergiloze. Medijan trajanja liječenja bio je 84 dana za ukupnu populaciju bolesnika s mukormikozom i 102 dana za 21 bolesnika koji nisu ranije bili liječeni zbog mukormikoze. Prema ocjeni neovisnog Odbora za pregled podataka (DRC), kod bolesnika s vjerojatnom ili dokazanom mukormikozom smrtnost bez obzira na uzrok na 84. dan bila je 43,2% (16/37) za ukupnu populaciju bolesnika, 42,9% (9/21) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarnu terapiju i 43,8% (7/16) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol, a koji su bili rezistentni na ili nisu podnosili prethodnu terapiju antimikoticima (uglavnom liječenje na bazi amfotericina B). Prema ocjeni DRC-a ukupna stopa uspješnosti na kraju liječenja bila je 11/35 (31,4%), od kojih se 5 bolesnika smatralo potpuno izliječenima, a 6 djelomično izliječenima. Stabilan odgovor primijećen je u još 10/35 bolesnika (28,6%). Kod 9 bolesnika s mukormikozom uzrokovanom vrstama *Rhizopus* spp., 4 bolesnika pokazala su povoljan odgovor na izavukonazol. Kod 5 bolesnika s mukormikozom, uzrokovanom vrstama *Rhizomucor* spp., nije primijećen ni jedan povoljan odgovor. Kliničko iskustvo s drugim vrstama je vrlo ograničeno (*Lichtheimia* spp. $n = 2$, *Cunninghamella* spp. $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Pedijatrijska populacija

Klinička sigurnost izavukonazola procijenjena je u 77 pedijatrijskih bolesnika koji su primili najmanje jednu dozu intravenski ili peroralno primijenjenog izavukonazola, uključujući 31 pedijatrijskog bolesnika koji je primio izavukonazol u kliničkom ispitivanju za liječenje invazivne aspergiloze ili mukormikoze. Primjena izavukonazola je bila sigurna i dobro se podnosila kod liječenja invazivne aspergiloze i mukormikoze pri predviđenom trajanju liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izavukonazonijev sulfat je predlijek topiv u vodi koji se može primjenjivati kao intravenska infuzija ili peroralno u obliku tvrdih kapsula. Nakon primjene, izavukonazonijev sulfat brzo se hidrolizira

pomoću plazmatskih esteraza do aktivnog oblika, izavukonazola; koncentracije predlijeaka u plazmi vrlo su niske i mjerljive su samo kratko vrijeme nakon intravenske primjene doze.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA kod zdravih odraslih ispitanika, aktivan oblik izavukonazol se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) oko 2 – 3 sata nakon primjene jedne ili više doza (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Farmakokinetički parametri izavukonazola u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA u zdravih odraslih osoba

Parametar Statistika	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Srednja vrijednost	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medijan	3,0	4,0
Raspon	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Srednja vrijednost	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Kao što je prikazano u Tablici 7 u nastavku, apsolutna bioraspoloživost izavukonazola nakon peroralne primjene jedne doze lijeka CRESEMBA je 98%. Na temelju ovih rezultata, moguć je prelazak s intravenskog na oralno doziranje, i obrnuto.

Tablica 7 Farmakokinetička usporedba oralnog i intravenskog doziranja (srednja vrijednost) u odraslih osoba

	Izavukonazol 400 mg oralno	Izavukonazol 400 mg intravenski
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Poluvijek (h)	110	115

Učinak hrane na apsorpciju

Peroralna primjena lijeka CRESEMBA koja odgovara količini od 400 mg izavukonazola uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjila je C_{max} izavukonazola za 9% i povećala AUC za 9%. CRESEMBA se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Distribucija

Izavukonazol se obimno distribuira, sa srednjom vrijednosti volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od oko 450 L. Izavukonazol se u velikoj mjeri veže (> 99%) na proteine ljudske plazme, prije svega na albumin.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* / *in vivo* ukazuju da su CYP3A4, CYP3A5 i naknadno uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) uključeni u metabolizam izavukonazola.

Nakon jednokratnih doza [cijano-¹⁴C] izavukonazonija i [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonijevog sulfata u ljudi, osim aktivnog oblika (izavukonazola) i inaktivnog produkta razgradnje, utvrđeni su brojni sekundarni metaboliti. Osim za aktivni oblik izavukonazol, nije primijećen niti jedan pojedinačni metabolit s AUC > 10% ukupnog radioaktivno obilježenog materijala.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog izavukonazonijevog sulfata kod zdravih ispitanika, utvrđena je srednja vrijednost od 46,1% radioaktivne doze u fecesu i 45,5% u urinu.

Izlučivanje nepromijenjenog izavukonazola putem bubrega bilo je manje od 1% primijenjene doze.

Neaktivni produkt razgradnje primarno se eliminira putem metabolizma i zatim izlučivanjem metabolita putem bubrega.

Linearnost/nelinearnost

Ispitivanja na zdravim ispitanicima su pokazala da je farmakokinetika izavukonazola proporcionalna dozi do 600 mg na dan.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Pedijatrijski bolesnici

Pedijatrijski režimi doziranja potvrđeni su primjenom populacijskog farmakokinetičkog (popPK) modela razvijenog primjenom podataka dobivenih iz tri klinička ispitivanja (N = 97). Obuhvatio je dva klinička ispitivanja (N = 73) provedena na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 1 do < 18 godina, od kojih je 31 bolesnik primao izavukonazol za liječenje invazivne aspergiloze ili mukormikoze.

Predviđena izloženost izavukonazolu za pedijatrijske bolesnike u stanju dinamičke ravnoteže temeljena na različitim dobnim skupinama, tjelesnoj masi, putu primjene i dozi prikazana je u Tablici 8.

Tablica 8 AUC (h•mg/l) vrijednosti izavukonazola u stanju dinamičke ravnoteže prema dobnj skupini, tjelesnoj masi, putu primjene i dozi

Dobna skupina (godine)	Put primjene	Tjelesna masa (kg)	Doza	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenski	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oralno	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oralno	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oralno	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oralno	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenski i oralno	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenski i oralno	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Predviđena izloženost za pedijatrijske bolesnike, neovisno o putu primjene i dobnj skupini, bila je usporediva s izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže (AUC_{ss}) dobivenoj iz kliničkog ispitivanja na odraslim bolesnicima s infekcijama uzrokovanim vrstama iz roda *Aspergillus* i drugim filamentoznim gljivicama (srednja AUC_{ss} vrijednost = 101,2 h•mg/l sa standardnom devijacijom (SD) = 55,9, vidjeti Tablicu 8).

Predviđena izloženost kod pedijatrijskog režima doziranja bila je niža od izloženosti u odraslih osoba koje su primale višekratne dnevne suprat terapijske doze od 600 mg izavukonazola (Tablica 6), pri čemu je došlo do veće pojave štetnih događaja (vidjeti dio 4.9).

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu zabilježene klinički značajne promjene ukupnog C_{max} i AUC izavukonazola kod odraslih ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima čija je funkcija bubrega normalna. Od 403 bolesnika koji su primali izavukonazol u ispitivanjima faze 3, kod njih 79 (20%) procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila je niža od 60 ml/min/1,73 m². Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Izavukonazol se ne odstranjuje lako dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon jednokratne doze od 100 mg izavukonazola primijenjene kod 32 odrasla bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) i 32 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (16 intravenski i 16 oralno u svakom Child-Pugh stadiju), srednja vrijednost sistemske izloženosti (AUC) procijenjena metodom najmanjih kvadrata povećala se 64% u skupini Child-Pugh stadij A i 84% u skupini Child-Pugh stadij B u odnosu na 32 zdrave osobe s normalnom funkcijom jetre, usklađene po dobi i tjelesnoj težini. Srednje vrijednosti koncentracije u plazmi (C_{max}) bile su 2% niže u skupini Child-Pugh stadij A i 30% niže u skupini Child-Pugh stadij B. Procjena populacijske farmakokinetike izavukonazola u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre pokazala je da populacija s blagim oštećenjem funkcije jetre ima 40% a ona s umjerenim 48% niže vrijednosti klirensa izavukonazola u usporedbi sa zdravim osobama.

Nije potrebno prilagođavati dozu u odraslih bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Izavukonazol nije ispitan u odraslih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Ne preporučuje se primjena u ovih bolesnika osim ako potencijalna korist nadmašuje rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod štakora i kunića, sistemska izloženost izavukonazolu niža od terapijske razine, bila je povezana s povećanom incidencijom anomalija skeleta (prekobrojna rudimentarna rebra) kod mladunčadi, povezano s dozom lijeka. Kod mladunčadi štakora je uočeno i povećanje incidencije spajanja zigomatičnog luka, povezano s dozom lijeka (vidjeti dio 4.6).

Primjena izavukonazonijevog sulfata kod štakora u dozi od 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola) tijekom graviditeta i razdoblja odvikavanja od sisanja pokazala je povećanu perinatalnu smrtnost mladunčadi. *In utero* izloženost aktivnom obliku izavukonazolu, nije imala nikakav učinak na plodnost ili normalan razvoj preživjelih mladunaca.

Intravenska primjena ¹⁴C-obilježenog izavukonazonijevog sulfata u ženki štakora koje su dojile, pokazala je prisutnost radioaktivnog biljega u mlijeku.

Izavukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora liječenih oralnim dozama do najviše 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Izavukonazol nema nikakav vidljiv mutageni niti genotoksični potencijal. Izavukonazol je bio negativan kod testiranja povratnih mutacija na bakteriji, također je bio blago klastogen pri

citotoksičnim koncentracijama kod testiranja aberacije kromosoma L5178Y tk+/- kod limfoma u miševa i nije ukazivao ni na kakva biološki ili statistički značajna povećanja učestalosti mikro-jezgri u *in vivo* mikronukleus testu kod štakora.

Izavukonazol je pokazao kancerogeni potencijal u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u glodavaca. Tumori jetre i štitnjače su vjerojatno uzrokovani mehanizmom specifičnim za glodavce koji nije značajan za ljude. Na koži mužjaka štakora opaženi su fibromi i fibrosarkomi. Nije poznat mehanizam koji je uzrok pojave ovog učinka. Adenomi i karcinomi endometrija maternice opaženi su u ženki štakora te su vjerojatno posljedica hormonalnog poremećaja. Ne postoji granica sigurnosti za navedene učinke. Ne može se isključiti značaj tumora kože i maternice za ljude.

Izavukonazol je inhibirao hERG kalijev kanal i L-tip kalcijevog kanala s IC_{50} od 5,82 μ M odnosno 6,57 μ M (34 odnosno 38 puta veća C_{max} nevezane frakcije za proteine u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD). *In vivo* ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod majmuna tijekom 39 tjedana nisu pokazala produženje QTcF-a kod doza do 40 mg/kg/dan, (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Ispitivanja na juvenilnim životinjama

Kada se primjenjivao u juvenilnih štakora, izavukonazonijev sulfat je pokazao sličan toksikološki profil onom zabilježenom u odraslih životinja. U juvenilnih štakora je toksičnost povezana s liječenjem, koja se smatrala specifičnom za glodavce, opažena u jetri i štitnjači. Navedene promjene se ne smatraju klinički značajnima. Na temelju razine izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci u juvenilnih štakora, granice sigurnosti za izavukonazonijev sulfat bile su približno 0,2 do 0,5 puta veće od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za pedijatrijske bolesnike, slične onima zabilježenima u odraslih štakora.

Procjena rizika za okoliš (engl. *environmental risk assessment*, ERA)

Procjena rizika za okoliš pokazala je da izavukonazol može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule:

Sadržaj kapsule

magnezijev citrat (bezvodni)
celuloza, mikrokristalična (E460)
talk (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

hipromeloza
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule:

Sadržaj kapsule

magnezijev citrat (bezvodni)
celuloza, mikrokristalična (E460)
talk (E553b)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearatna kiselina

Ovojnica kapsule

hipromeloza
željezov oksid, crveni (E172) (samo tijelo kapsule)
titanijev dioksid (E171)
gelanska guma
kalijev acetat
dinatrijev edetat
natrijev laurilsulfat

Tinta za označavanje

šelak (E904)
propilenglikol (E1520)
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule:

35 tvrdih kapsula (u sedam aluminijskih blistera), svaki džepić s kapsulom povezan je s drugim džepićem sa sredstvom za sušenje.

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule:

14 tvrdih kapsula (u dva aluminijska blistera), svaki džepić s kapsulom povezan je s drugim džepićem sa sredstvom za sušenje.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule: EU/1/15/1036/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule:

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2024.
Datum posljednje obnove odobrenja:

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule:

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za bočicu za 200 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
izavukonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 200 mg izavukonazola (u obliku 372,6 mg izavukonazonijevog sulfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: manitol (E421) i sulfatna kiselina

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Za infuziju koristiti ugrađeni filter.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1036/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici za 200 mg praška za koncentrat za otopinu za infuziju

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
izavukonazol

i.v. primjena nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

200 mg

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za tvrde kapsule od 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule
izavukonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 100 mg izavukonazola (u obliku 186,3 mg izavukonazonijevog sulfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

14 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Blister sadrži i sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1036/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister za tvrde kapsule od 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule
izavukonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija za tvrde kapsule od 40 mg

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule
izavukonazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 40 mg izavukonazola (u obliku 74,5 mg izavukonazonijevog sulfata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

35 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Blister sadrži i sredstvo za sušenje. Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1036/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister za tvrde kapsule od 40 mg

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule
izavukonazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Basilea

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju izavukonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CRESEMBA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Cresemba
3. Kako primjenjivati lijek Cresemba
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Cresemba
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CRESEMBA i za što se koristi

Što je CRESEMBA

CRESEMBA je lijek protiv gljivica koji sadrži djelatnu tvar izavukonazol.

Kako CRESEMBA djeluje

Izavukonazol djeluje na način da ubija gljivice koje uzrokuju infekciju ili suzbija njihov rast.

Za što se CRESEMBA koristi

CRESEMBA se koristi u bolesnika u dobi od 1 godine i starijih za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija:

- invazivne aspergiloze uzrokovane gljivicama skupine „*Aspergillus*”;
- mukormikoze uzrokovane gljivicama koje pripadaju skupini „*Mucorales*” u bolesnika u kojih se ne može primjenjivati liječenje amfotericinom B.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek CRESEMBA

Nemojte primjenjivati lijek CRESEMBA

- ako ste alergični na izavukonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate problema s otkucajima srca poznatim kao „nasljedni sindrom kratkog QT intervala”,
- **ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**
 - ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija,
 - visoke doze ritonavira (više od 200 mg svakih 12 sati), za liječenje HIV-a,
 - rifampicin, rifabutin za liječenje tuberkuloze,
 - karbamazepin za liječenje epilepsije,
 - barbiturate poput fenobarbitala za liječenje epilepsije i poremećaja spavanja,
 - fenitoin za liječenje epilepsije,
 - gospinu travu, biljni lijek za depresiju,
 - efavirenz, etravirin za liječenje HIV-a,
 - nafcilin za liječenje bakterijskih infekcija.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek CRESEMBA:

- ako ste ranije imali alergijsku reakciju na druge „azolne” lijekove protiv gljivica poput ketokonazola, flukonazola, itraconazola, vorikonazola ili posakonazola,
- ako bolujete od teške bolesti jetre. Vaš liječnik Vas treba pratiti zbog mogućih nuspojava.

Pazite na nuspojave

Prekinite primjenu lijeka CRESEMBA i odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- iznenadna pojava piskanja, otežano disanje, oticanje lica, usana, usta ili jezika, jaki svrbež, znojenje, omaglica ili nesvjestica, ubrzani otkucaji srca ili lupanje u prsnoj koži – to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (anafilaksije).

Problemi kod primanja lijeka CRESEMBA infuzijom u venu (drip)

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- niski krvni tlak, nedostatak zraka, mučninu, omaglicu, glavobolju, trnce - liječnik može odlučiti prekinuti infuziju.

Promjene u funkciji jetre

CRESEMBA može ponekad utjecati na funkciju jetre. Liječnik može zatražiti krvne pretrage tijekom uzimanja ovog lijeka.

Problemi s kožom

Odmah obavijestite liječnika ako na koži, u ustima, očima ili na spolnim organima primijetite jako stvaranje mjehurića.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati lijek CRESEMBA djeci mlađoj od 1 godine jer nema informacija o primjeni u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i CRESEMBA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji CRESEMBA djeluje ili bi CRESEMBA mogla utjecati na način njihova djelovanja, ako se uzimaju istodobno.

Naročito, nemojte uzimati ovaj lijek i obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija,
- visoke doze ritonavira (više od 200 mg svakih 12 sati), za liječenje HIV-a,
- rifampicin, rifabutin za liječenje tuberkuloze,
- karbamazepin za liječenje epilepsije,
- barbiturate poput fenobarbitala za liječenje epilepsije i poremećaja spavanja,
- fenitoin za liječenje epilepsije,
- gospinu travu, biljni lijek za depresiju,
- efavirenz, etravirin za liječenje HIV-a,
- nafcilin za liječenje bakterijskih infekcija.

Osim ako Vas liječnik ne obavijesti drugačije, nemojte uzimati ovaj lijek i obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- rufinamid ili druge lijekove koji skraćuju QT interval na snimci rada srca (elektrokardiogram ili EKG),
- aprepitant, za sprječavanje mučnine i povraćanja kod liječenja raka,
- prednizon, za liječenje reumatoidnog artritisa,
- pioglitazon, za liječenje dijabetesa.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu ili provoditi praćenje kako bi se provjerilo da lijek još uvijek ima željeno djelovanje:

- ciklosporin, takrolimus i sirolimus, primjenjuju se kako bi spriječili odbacivanje presatka,

- ciklofosamid, za liječenje raka,
- digoksin, za liječenje zatajenja srca ili neujednačenih otkucaja srca,
- kolhicin, za napadaje gihta,
- dabigatraneteksilat, za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka nakon kirurškog zahvata zamjene kuka ili koljena,
- klaritromicin za liječenje bakterijskih infekcija,
- sakvinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, kombinacija lopinavir/ritonavir, za liječenje HIV-a,
- alfentanil, fentanil, protiv jakih bolova,
- vinkristin, vinblastin, za liječenje raka,
- mofetilmikofenolat (MMF), za bolesnike kojima je obavljena transplantacija,
- midazolam, za liječenje teških oblika nesanice i stresa,
- bupropion, za liječenje depresije,
- metformin, za liječenje dijabetesa,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron i topotekan za liječenje različitih vrsta raka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek CRESEMBA ako ste trudni, osim ako Vas liječnik obavijesti drugačije. To je zato što nije poznato može li lijek utjecati ili štetiti nerođenom djetetu.

Ako uzimate lijek CRESEMBA nemojte dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

CRESEMBA može izazvati smetenost, umor ili pospanost. Također može izazvati nesvjesticu. Zbog toga morate biti vrlo oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

3. Kako primjenjivati lijek CRESEMBA

Lijek CRESEMBA će Vam davati liječnik ili medicinska sestra.

Preporučena doza je kako slijedi:

	Početna doza za prva dva dana (svakih 8 sati tijekom prvih 48 sati) ¹	Doza održavanja za prva dva dana (jedanput na dan) ²
Odrasle osobe	200 mg izavukonazola (jedna bočica)	200 mg izavukonazola (jedna bočica)
Adolescenti i djeca u dobi od 1 godine do manje od 18 godina		
Tjelesna težina < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
Tjelesna težina ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (jedna bočica)	200 mg izavukonazola (jedna bočica)
¹ Ukupno šest primjena.		
² S početkom od 12 do 24 sata nakon Vaše zadnje početne doze.		

Ovu dozu primat ćete tako dugo dok Vas liječnik ne obavijesti drugačije. Liječenje lijekom CRESEMBA može trajati i dulje od 6 mjeseci ako Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Lijek iz bočice će Vam kao infuziju u venu (kap po kap [drip]) dati Vaš liječnik ili medicinska sestra.

Ako primijenite više lijeka CRESEMBA nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka CRESEMBA, odmah razgovarajte s liječnikom ili medicinskom sestrom. Možete imati više nuspojava kao što su:

- glavobolja, omaglica, nemir ili pospanost,
- trnci, smanjenje osjeta dodira ili osjeta u ustima,
- problemi s poimanjem stvari, navale vrućine, tjeskoba, bolovi u zglobovima,
- promjena osjeta okusa, suhoća usta, proljev, povraćanje,
- osjećaj lupanja srca, ubrzani puls, povećana osjetljivost na svjetlost.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek CRESEMBA

Budući da ćete lijek dobivati pod strogom liječničkim nadzorom, malo je vjerojatno da ćete propustiti dozu. Ipak, ako mislite da ste propustili dozu obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru.

Ako prestanete primjenjivati lijek CRESEMBA

Liječenje lijekom CRESEMBA nastaviti će se toliko dugo koliko Vam odredi liječnik. To je potrebno kako bi se osiguralo da se gljivična infekcija potpuno povukla.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prekinite primjenu lijeka CRESEMBA i odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- teška alergijska reakcija (anafilaksija) poput iznenadne pojave piskanja, problema s disanjem, oticanja lica, usana, usta ili jezika, jakog svrbeža, znojenja, omaglice ili nesvjestice, ubrzanih otkucaja srca ili lupanja u prsnoj koži.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- jako stvaranje mjehurića po koži, u ustima, očima ili spolovilu.

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru, ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- niska vrijednost kalija u krvi,
- smanjeni apetit,
- smetenost (delirij),
- glavobolja,
- pospanost,
- upala vena zbog koje bi moglo doći do stvaranja ugrušaka,
- nedostatak zraka ili naglo i jako otežano disanje,
- mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu,
- promjene krvnih nalaza funkcije jetre,
- osip, svrbež,
- zatajenje bubrega (simptomi mogu uključivati oticanje nogu),
- bolovi u prsnoj koži, osjećaj umora ili pospanosti,
- problemi na mjestu primanja injekcije.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica - može se povećati rizik od infekcije i vrućice,
- smanjenje broja krvnih stanica koje se nazivaju „trombociti” - može se povećati rizik od krvarenja i nastanka modrica,

- smanjenje broja crvenih krvnih stanica - može izazvati osjećaj slabosti ili nedostatak zraka te bljedocu,
- jako smanjenje broja krvnih stanica - može izazvati osjećaj slabosti, modrice ili veću podložnost infekcijama,
- osip, oticanje usana, usta, jezika ili grla uz otežano disanje (preosjetljivost),
- niske razine šećera u krvi,
- niske razine magnezija u krvi,
- niske razine proteina u krvi koji se naziva „albumin”,
- nedovoljno dobivanje hranjivih tvari iz prehrane (malnutricija),
- niske razine natrija u krvi (hiponatremija),
- depresija, problemi sa spavanjem,
- napadaji, nesvjestica ili osjećaj nesvjestice, omaglica,
- osjećaj trnaca, škakljanja ili bockanja po koži (paraestezije),
- poremećaj mentalnog stanja (encefalopatija),
- poremećaj okusa (disgeuzija),
- osjećaj „vrtnje” ili vrtoglavica,
- problemi s otkucajima srca - mogu biti ubrzani, neujednačeni ili dodatni - vidljivo na snimci rada srca (elektrokardiogram ili EKG),
- poremećaji cirkulacije,
- niski krvni tlak,
- piskanje, ubrzano disanje, iskašljavanje krvi ili ispljuvka koji sadrži krv, krvarenje iz nosa
- probavne smetnje,
- zatvor,
- osjećaj nadutosti (nadimanje trbuha),
- povećana jetra,
- upala jetre,
- problemi s kožom, crvena ili ljubičasta točkasta krvarenja na koži (petehije), upala kože (dermatitis), gubitak kose,
- bol u leđima,
- oticanje udova,
- osjećaj slabosti, jakog umora i pospanosti te opća slabost (malaksalost).

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:

- anafilaksija (teška alergijska reakcija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek CRESEMBA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CRESEMBA sadrži

- Djelatna tvar je izavukonazol. Jedna bočica sadrži 372,6 mg izavukonazonijevog sulfata što odgovara 200 mg izavukonazola.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su manitol (E421) i sulfatna kiselina.

Kako CRESEMBA izgleda i sadržaj pakiranja

CRESEMBA 200 mg dostavlja se u staklenoj bočici za jednokratnu primjenu, kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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.: +46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

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)800 63 34 636

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju mora se rekonstituirati i razrijediti prije primjene infuzije.

Rekonstitucija

Jednu bočicu praška za koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je rekonstituirati dodavanjem 5 ml vode za injekcije u bočicu. Rekonstituirani koncentrat sadrži 40 mg izavukonazola po ml. Bočicu je potrebno protresti kako bi se prašak u potpunosti otopio. Rekonstituiranu otopinu potrebno je vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Rekonstituirani koncentrat treba biti bistar i bez vidljivih čestica. Prije primjene mora se dodatno razrijediti.

Razrjeđivanje

Odrasle osobe i pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od 37 kg i više:

Nakon rekonstitucije cijeli sadržaj rekonstituiranog koncentrata treba izvaditi iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 250 ml 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze. Otopina za infuziju sadrži približno 0,8 mg izavukonazola po ml.

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine manje od 37 kg:

Konačna koncentracija otopine za infuziju treba se kretati u rasponu od 0,4 do 0,8 mg izavukonazola po ml. Potrebno je izbjegavati veće koncentracije jer one mogu izazvati lokalnu iritaciju na mjestu primjene infuzije.

Kako bi se dobila konačna koncentracija, potrebno je izvaditi iz bočice odgovarajući volumen rekonstituiranog koncentrata na temelju preporuka za pedijatrijsko doziranje (vidjeti dio 3.) i dodati ga u infuzijsku vrećicu koja sadrži odgovarajuću količinu otapala za razrjeđivanje.

Odgovarajući volumen infuzijske vrećice izračunava se na sljedeći način:

$$[\text{Potrebna doza (mg)/konačna koncentracija (mg/ml)}] - \text{volumen koncentrata (ml)}$$

Koncentrat se može razrijediti bilo s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze.

Primjena

Nakon što se rekonstituirani koncentrat dalje razrijedi, razrijeđena otopina može sadržavati sitne bijele do prozirne čestice izavukonazola koje se ne talože (već se uklanjaju preko ugrađenog (engl. *in-line*) filtra). Razrijeđenu otopinu potrebno je lagano miješati ili vrećicu lagano okretati, kako bi se stvaranje čestica svelo na najmanju moguću mjeru. Treba izbjegavati nepotrebne vibracije ili snažno protresanje otopine. Otopina za infuziju mora se primjenjivati pomoću kompleta za infuziju s ugrađenim (engl. *in-line*) filtrom (veličina pora 0,2 µm do 1,2 µm) izrađenim od poli(etersulfona) (PES). Mogu se koristiti infuzijske pumpe te se moraju postaviti prije kompleta za infuziju. Bez obzira na veličinu spremnika za otopinu za infuziju koji se koristi, treba se primijeniti sav volumen spremnika kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Izavukonazol se ne smije davati kao infuzija u istoj liniji ili cjevčici istodobno s drugim intravenskim lijekovima.

Kemijska i fizikalna stabilnost pri uporabi nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C ili 6 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Ako je moguće, intravensku primjenu izavukonazola treba dovršiti unutar 6 sati nakon rekonstitucije i razrjeđivanja na sobnoj temperaturi. Ako to nije moguće, infuzijsku otopinu treba nakon razrjeđivanja odmah spremiti u hladnjak i infuziju dovršiti unutar 24 sata.

Postojeću intravensku liniju treba ispirati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijevog klorida ili 5%-tnom (50 mg/ml) otopinom glukoze.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu primjenu. Djelomično iskorištene bočice bacite.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule izavukonazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CRESEMBA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CRESEMBA
3. Kako uzimati lijek CRESEMBA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek CRESEMBA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CRESEMBA i za što se koristi

Što je CRESEMBA

CRESEMBA je lijek protiv gljivica koji sadrži djelatnu tvar izavukonazol.

Kako CRESEMBA djeluje

Izavukonazol djeluje na način da ubija gljivice koje uzrokuju infekciju ili suzbija njihov rast.

Za što se CRESEMBA koristi

CRESEMBA se koristi u odraslih osoba i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih za liječenje sljedećih gljivičnih infekcija:

- invazivne aspergiloze uzrokovane gljivicama skupine „*Aspergillus*”;
- mukormikoze uzrokovane gljivicama koje pripadaju skupini „*Mucorales*” u bolesnika u kojih se ne može primjenjivati liječenje amfotericinom B.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek CRESEMBA

Nemojte uzimati lijek CRESEMBA

- ako ste alergični na izavukonazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.),
- ako imate problema s otkucajima srca poznatim kao „nasljedni sindrom kratkog QT intervala”,
- **ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:**
 - ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija,
 - visoke doze ritonavira (više od 200 mg svakih 12 sati), za liječenje HIV-a,
 - rifampicin, rifabutin za liječenje tuberkuloze,
 - karbamazepin za liječenje epilepsije,
 - barbiturate poput fenobarbitala za liječenje epilepsije i poremećaja spavanja,
 - fenitoin za liječenje epilepsije,
 - gospinu travu, biljni lijek za depresiju,
 - efavirenz, etravirin za liječenje HIV-a,
 - nafcilin za liječenje bakterijskih infekcija.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek CRESEMBA:

- ako ste ranije imali alergijsku reakciju na druge „azolne” lijekove protiv gljivica poput ketokonazola, flukonazola, itraconazola, vorikonazola ili posakonazola,
- ako bolujete od teške bolesti jetre. Vaš liječnik Vas treba pratiti zbog mogućih nuspojava.

Pazite na nuspojave

Prekinite primjenu lijeka CRESEMBA i odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- iznenadna pojava piskanja, otežano disanje, oticanje lica, usana, usta ili jezika, jaki svrbež, znojenje, omaglica ili nesvjestica, ubrzani otkucaji srca ili lupanje u prsnoj koži – to mogu biti znakovi teške alergijske reakcije (anafilaksije).

Promjene u funkciji jetre

CRESEMBA može ponekad utjecati na funkciju jetre. Liječnik može zatražiti krvne pretrage tijekom uzimanja ovog lijeka.

Problemi s kožom

Odmah obavijestite liječnika ako na koži, u ustima, očima ili na spolnim organima primijetite jako stvaranje mjehurića.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati kapsule lijeka CRESEMBA djeci u dobi od jedne godine do 6 godina jer ovaj oblik lijeka nije ispitan u toj dobnoj skupini. Djeci starijoj od 6 godina i adolescentima tjelesne težine od najmanje 32 kg Vaš liječnik može propisati kapsule lijeka CRESEMBA od 100 mg. Za djecu ili adolescente koji ne mogu progutati kapsule prikladniji su drugi oblici ovog lijeka. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za informacije o tome.

Drugi lijekovi i CRESEMBA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji CRESEMBA djeluje ili bi CRESEMBA mogla utjecati na način njihova djelovanja, ako se uzimaju istodobno.

Naročito, nemojte uzimati ovaj lijek i obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- ketokonazol, za liječenje gljivičnih infekcija,
- visoke doze ritonavira (više od 200 mg svakih 12 sati), za liječenje HIV-a,
- rifampicin, rifabutin za liječenje tuberkuloze,
- karbamazepin za liječenje epilepsije,
- barbiturate poput fenobarbitala za liječenje epilepsije i poremećaja spavanja,
- fenitoin za liječenje epilepsije,
- gospinu travu, biljni lijek za depresiju,
- efavirenz, etravirin za liječenje HIV-a,
- nafcilin za liječenje bakterijskih infekcija.

Osim ako Vas liječnik ne obavijesti drugačije, nemojte uzimati ovaj lijek i obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- rufinamid ili druge lijekove koji skraćuju QT interval na snimci rada srca (elektrokardiogram ili EKG),
- aprepitant, za sprječavanje mučnine i povraćanja kod liječenja raka,
- prednizon, za liječenje reumatoidnog artritisa,
- pioglitazon, za liječenje dijabetesa.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova, jer će možda biti potrebno prilagoditi dozu ili provoditi praćenje kako bi se provjerilo da lijek još uvijek ima željeno djelovanje:

- ciklosporin, takrolimus i sirolimus, primjenjuju se kako bi spriječili odbacivanje presatka,

- ciklofosamid, za liječenje raka,
- digoksin, za liječenje zatajenja srca ili neujednačenih otkucaja srca,
- kolhicin, za napadaje gihta,
- dabigatraneteksilat, za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka nakon kirurškog zahvata zamjene kuka ili koljena,
- klaritromicin za liječenje bakterijskih infekcija,
- sakvinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, kombinacija lopinavir/ritonavir, za liječenje HIV-a,
- alfentanil, fentanil, protiv jakih bolova,
- vinkristin, vinblastin, za liječenje raka,
- mofetilmikofenolat (MMF), za bolesnike kojima je obavljena transplantacija,
- midazolam, za liječenje teških oblika nesanice i stresa,
- bupropion, za liječenje depresije,
- metformin, za liječenje dijabetesa,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron i topotekan za liječenje različitih vrsta raka.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nemojte uzimati lijek CRESEMBA ako ste trudni, osim ako Vas liječnik obavijesti drugačije. To je zato što nije poznato može li lijek utjecati ili štetiti nerođenom djetetu.

Ako uzimate lijek CRESEMBA nemojte dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

CRESEMBA može izazvati smetenost, umor ili pospanost. Također može izazvati nesvjesticu. Zbog toga morate biti vrlo oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja strojevima.

3. Kako uzimati lijek CRESEMBA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je kako slijedi:

Odrasli bolesnici		
Početna doza (triput na dan) ¹		Uobičajena doza nakon prva dva dana: Jedanput na dan ²
svakih 8 sati tijekom 1. i 2. dana	ukupna dnevna doza tijekom 1. i 2. dana	
Dvije kapsule od 100 mg	Šest kapsula od 100 mg	Dvije kapsule od 100 mg
¹ Ukupno šest doza.		
² S početkom od 12 do 24 sata nakon Vaše zadnje početne doze.		

Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 godina do manje od 18 godina			
Tjelesna težina (kg)	Početna doza (triput na dan)¹		Uobičajena doza nakon prva dva dana: Jedanput na dan²
	svakih 8 sati tijekom 1. i 2. dana	ukupna dnevna doza tijekom 1. i 2. dana	
Od 16 kg do < 18 kg	Dvije kapsule od 40 mg	Šest kapsula od 40 mg	Dvije kapsule od 40 mg
Od 18 kg do < 25 kg	Tri kapsule od 40 mg	Devet kapsula od 40 mg	Tri kapsule od 40 mg
Od 25 kg do < 32 kg	Četiri kapsule od 40 mg	Dvanaest kapsula od 40 mg	Četiri kapsule od 40 mg
Od 32 kg do < 37 kg	Jedna kapsula od 100 mg i dvije kapsule od 40 mg	Tri kapsule od 100 mg i šest kapsula od 40 mg	Jedna kapsula od 100 mg i dvije kapsule od 40 mg
≥ 37 kg	Pet kapsula od 40 mg ili dvije kapsule od 100 mg	Petnaest kapsula od 40 mg ili šest kapsula od 100 mg	Pet kapsula od 40 mg ili dvije kapsule od 100 mg
¹ Ukupno šest doza.			
² S početkom od 12 do 24 sata nakon Vaše zadnje početne doze.			

Primjena u djece i adolescenata

Nije ispitana primjena kapsula lijeka CRESEMBA od 100 mg u djece i adolescenata. Vaš liječnik će možda dati kapsule lijeka CRESEMBA od 100 mg djeci i adolescentima tjelesne težine od najmanje 32 kg.

Za djecu i adolescente koji ne mogu progutati kapsule prikladniji su drugi oblici ovog lijeka. Obratite se svojem liječniku ili ljekarniku za informacije o tome.

Ovu dozu ćete uzimati tako dugo dok Vas liječnik ne obavijesti drugačije. Liječenje lijekom CRESEMBA može trajati i dulje od 6 mjeseci ako Vaš liječnik smatra da je to potrebno.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez hrane. Kapsule progutajte cijele. Kapsule nemojte žvakati, drobiti, otapati ili otvarati.

Ako uzmete više lijeka CRESEMBA nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka CRESEMBA nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom ili otidite u bolnicu. Ponesite kutiju lijeka sa sobom kako bi liječnik znao što ste uzeli.

Možete primijetiti više nuspojava kao što su:

- glavobolja, omaglica, nemir ili pospanost,
- trnci, smanjenje osjeta dodira ili osjeta u ustima,
- problemi s poimanjem stvari, navale vrućine, tjeskoba, bolovi u zglobovima,
- promjena osjeta okusa hrane, suhoća usta, proljev, povraćanje,
- osjećaj lupanja srca, ubrzan puls, povećana osjetljivost na svjetlost.

Ako ste zaboravili uzeti lijek CRESEMBA

Uzmite kapsulu čim se sjetite. Međutim, ako se već približava vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.

Nemojte uzimati dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek CRESEMBA

Nemojte prekidati uzimanje lijeka CRESEMBA, osim ako Vam to nije rekao Vaš liječnik. Vrlo je važno da lijek uzimate onoliko dugo koliko Vam to odredi liječnik. To je potrebno kako bi se osiguralo da se gljivična infekcija potpuno povukla.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s uzimanjem ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prekinite uzimanje lijeka CRESEMBA i odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- teška alergijska reakcija (anafilaksija) poput iznenadne pojave piskanja, problema s disanjem, oticanja lica, usana, usta ili jezika, jakog svrbeža, znojenja, omaglice ili nesvjestice, ubrzanih otkucaja srca ili lupanja u prsnom košu.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

- jako stvaranje mjehurića po koži, u ustima, očima ili spolovilu.

Ostale nuspojave

Obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru, ako primijetite neku od sljedećih nuspojava:

Često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- niska vrijednost kalija u krvi,
- smanjeni apetit,
- smetenost (delirij),
- glavobolja,
- pospanost,
- upala vena zbog koje bi moglo doći do stvaranja ugrušaka,
- nedostatak zraka ili naglo i jako otežano disanje,
- mučnina, povraćanje, proljev, bolovi u trbuhu,
- promjene krvnih nalaza funkcije jetre,,
- osip, svrbež,
- zatajenje bubrega (simptomi mogu uključivati oticanje nogu),
- bolovi u prsnom košu, osjećaj umora ili pospanosti.

Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba

- smanjenje broja bijelih krvnih stanica - može se povećati rizik od infekcije i vrućice,
- smanjenje broja krvnih stanica koje se nazivaju „trombociti” - može se povećati rizik od krvarenja i nastanka modrica,
- smanjenje broja crvenih krvnih stanica - može izazvati osjećaj slabosti ili nedostatak zraka te bljedoću,
- jako smanjenje broja krvnih stanica - može izazvati osjećaj slabosti, modrice ili veću podložnost infekcijama,
- osip, oticanje usana, usta, jezika ili grla uz otežano disanje (preosjetljivost),
- niske razine šećera u krvi,
- niske razine magnezija u krvi,
- niske razine proteina u krvi koji se naziva „albumin”,
- nedovoljno dobivanje hranjivih tvari iz prehrane (malnutricija),
- niske razine natrija u krvi (hiponatremija),
- depresija, problemi sa spavanjem,
- napadaji, nesvjestica ili osjećaj nesvjestice ili omaglica,
- osjećaj trnaca, šakljanja ili bockanja po koži (paraestezije),
- poremećaj mentalnog stanja (encefalopatija),

- poremećaj okusa (disgeuzija),
- osjećaj „vrtnje” ili vrtoglavica,
- problemi s otkucajima srca - mogu biti ubrzani, neujednačeni ili dodatni - vidljivo na snimci rada srca (elektrokardiogram ili EKG),
- poremećaji cirkulacije,
- niski krvni tlak,
- piskanje, ubrzano disanje, iskašljavanje krvi ili ispljuvka koji sadrži krv, krvarenje iz nosa,
- probavne smetnje,
- zatvor,
- osjećaj nadutosti (nadimanje trbuha),
- povećana jetra,
- upala jetre,
- problemi s kožom, crvena ili ljubičasta točkasta krvarenja na koži (petehije), upala kože (dermatitis), gubitak kose,
- bol u leđima,
- oticanje udova,
- osjećaj slabosti, jakog umora i pospanosti te opća slabost (malaksalost).

Nuspojave s nepoznatom učestalošću:

- anafilaksija (teška alergijska reakcija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek CRESEMBA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CRESEMBA sadrži

- Djelatna tvar je izavukonazol. Jedna kapsula sadrži bilo 74,5 mg izavukonazonijevog sulfata, što odgovara 40 mg izavukonazola (za tvrde kapsule lijeka CRESEMBA od 40 mg), ili 186,3 mg izavukonazonijevog sulfata što odgovara količini od 100 mg izavukonazola (za tvrde kapsule lijeka CRESEMBA od 100 mg).
- Drugi sastojci su:
 - Sadržaj kapsule: magnezijev citrat (bezvodni), mikrokristalična celuloza (E460), talk (E553b), bezvodni koloidni silicijev dioksid, stearatna kiselina.
 - Ovojnica kapsule za tvrde kapsule lijeka CRESEMBA od 40 mg: hipromeloza, crveni željezov oksid (E172), titanijev dioksid (E171).

- Ovojnica kapsule za tvrde kapsule lijeka CRESEMBA od 100 mg: hipromeloza, crveni željezov oksid (E172) (samo tijelo kapsule), titanijev dioksid (E171), gelanska guma, kalijev acetat, dinatrijev edetat, natrijev laurilsulfat.
- Tinta za označavanje: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid, crni željezov oksid (E172).

Kako CRESEMBA izgleda i sadržaj pakiranja

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule su crvenkasto-smeđe kapsule s kapicom s oznakom „CR40” u crnoj tinti.

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule su kapsule sa crvenkasto-smeđim tijelom, s oznakom „100” u crnoj tinti i bijelom kapicom s oznakom „C” u crnoj tinti.

CRESEMBA 40 mg tvrde kapsule su dostupne u kutijama koje sadrže 35 kapsula. Svaka kutija ima sedam aluminijskih blistera, svaki s 5 kapsula.

CRESEMBA 100 mg tvrde kapsule su dostupne u kutijama koje sadrže 14 kapsula. Svaka kutija ima 2 aluminijska blistera, svaki sa 7 kapsula.

Svaki džepić s kapsulama spojen je s džepićem u kojem se nalazi sredstvo za sušenje koje štiti kapsule od vlage.

Nemojte bušiti blister u kojem se nalazi sredstvo za sušenje.

Nemojte progutati ni koristiti sredstvo za sušenje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za izavukonazol, znanstveni zaključci PRAC-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o hiponatremiji iz kliničkih ispitivanja, literature i spontanijh prijava, uključujući 23 slučaja bliske vremenske povezanosti, 11 slučajeva pozitivnog *dechallenge*-a i 1 slučaj pozitivnog *rechallenge*-a, PRAC smatra da je uzročno-posljedična povezanost između izavukonazola i hiponatremije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je sukladno tome potrebno izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže izavukonazol.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CHMP je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za izavukonazol, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) izavukonazol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.