

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
Fehér vagy sárga színű por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A CRESEMBA felnőttek esetében az alábbiak kezelésére javallt:

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

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Amíg a betegség specifikus diagnosztikai tesztekkel megerősítést nyer, elkezdhető a korai célzott terápia (preemptív vagy diagnosztika-vezérelt terápia). Amint azonban ezen eredmények elérhetővé válnak, az antifungális terápiát ennek megfelelően kell módosítani.

#### *Telítő adag*

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

#### *Fenntartó adag*

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

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

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

#### *Átállás szájon át alkalmazott izavukonazolra*

A CRESEMBA kemény kapszula formájában is rendelkezésre áll, amely 100 mg izavukonazol tartalmaz.

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

#### *Idősek*

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

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

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

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

#### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazásra.

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

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

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

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

Ketokonazollal való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

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

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

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

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

### Túlérzékenység

Az izavukonazollal szembeni túlérzékenység a következő mellékhatásokat okozhatja: anaphylaxiás reakció, hypotensio, légzési elégtelenség, dyspnoe, gyógyszer okozta kiütés, viszketés és bőrkkiütés (lásd 4.8 pont). Anaphylaxiás reakció esetén az izavukonazol-kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni.

Az izavukonazol felírásakor körültekintéssel kell eljárni más azol típusú gombaellenes szerekre túlérzékeny betegek esetében.

### Infúzióval összefüggő reakciók

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

### Bőrt érintő súlyos mellékhatások

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

### Cardiovascularis reakciók

#### *A QT-szakasz megrövidülése*

Az izavukonazol alkalmazása ellenjavallt örökletes rövid QT-szindrómás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

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

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

### A májtranszaminázok szintjének emelkedése vagy hepatitis

Klinikai vizsgálatokban a májtranszaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont). A májtranszaminázok szintjének emelkedése ritkán az izavukonazol-kezelés megszakítását tette szükségessé. Klinikailag javallott esetben mérlegelni kell a májenzimszintek monitorozását. Azolszármazékot tartalmazó gombaellenes szerekkel kapcsolatban, mint az izavukonazol is, hepatitisről számoltak be.

### Súlyos májkárosodás

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges gyógyszertoxicitás tekintetében (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

#### *CYP3A4/5-gátlók*

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

#### *CYP3A4/5-induktorok*

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

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

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

#### *CYP2B6-szubsztrátok*

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

#### *P-gp-szubsztrátok*

Az izavukonazol megnövelheti a P-gp-szubsztrát gyógyszerek expozícióját. A P-gp-szubsztrát gyógyszerek, különösen az alacsony terápiás indexű készítmények, például a digoxin, a kolchicin és a dabigatrán-etexilát adagjának módosítása válhat szükségessé, amikor azokat az izavukonazzal egyidejűleg alkalmazzák (lásd 4.5 pont).

### A klinikai adatok korlátai

A mucormycosis kezelésére alkalmazott izavukonazol klinikai adatai egy kontrollcsoport nélküli prospektív klinikai vizsgálatra korlátozódnak, amelyben 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazol kaptak. Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol-koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus*-fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt az izavukonazol-dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére alkalmaztak.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Az izavukonazol farmakokinetikáját lehetségesen befolyásoló gyógyszerek

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

### CYP3A4/5-gátló gyógyszerek

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

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

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

### CYP3A4/5-induktor gyógyszerek

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

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

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

### Az izavukonazol egyéb gyógyszerek expozíciójára gyakorolt lehetséges hatása

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

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

#### A CYP2B6 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy gyenge CYP2B6-induktor, az izavukonazzal történő egyidejű alkalmazása a CYP2B6-szubsztrátok plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatja.

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

Az izavukonazol egy gyenge P-glikoprotein-gátló, az izavukonazol P-gp-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása annak plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja.

#### BCRP által transzportált gyógyszerek

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

## A vesén keresztül transzportfehérjék által kiürülő gyógyszerek

Az izavukonazol egy gyenge szerveskation-transzporter-2- (OCT2) gátló. Az izavukonazol olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek OCT2-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

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

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

## Interakciós táblázat

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

### 1. táblázat Kölcsönhatások

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

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



<b>Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint</b>	<b>Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C<sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)</b>	<b>Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
	R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10% C <sub>max</sub> : ↑ 4%  (CYP2B6-indukció)	
<b>Rákellenes gyógyszerek</b>		
Vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin) (P-gp-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A vinka alkaloidok koncentrációja emelkedhet.  (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Vinka alkaloidok: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Metotrexát (BCRP-, OAT1-, OAT3-szubsztrát)	Metotrexát: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hidroxi metabolit: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Ismeretlen mechanizmus)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metotrexát: az adagolást nem szükséges módosítani.
Egyéb rákellenes gyógyszerek (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán) (BCRP-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán koncentrációja emelkedhet.  (BCRP-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Antiemetikumok</b>		
Aprepitant (gyenge CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antidiabetikumok</b>		
Metformin (OCT1-, OCT2- és MATE1-szubsztrát)	Metformin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%  (OCT2-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8- és OATP1B1-szubsztrát)	Repaglinid: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.

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

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir: <sup>b)</sup> AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36% C <sub>max</sub> : ↓ 52%  (Ismeretlen mechanizmus)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Indinavir: a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Szakvinavir (erős CYP3A4-gátló)	Nem vizsgálták. A szakvinavir koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Szakvinavir: minden gyógyszertoxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb proteázgátlók (pl. foszamprenavir) (erős és közepesen erős CYP3A4/5-gátlók és -szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A proteázgátló-koncentrációk csökkenhetnek (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Proteázgátlók: minden gyógyszertoxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb NNRTI (pl. nevaripin) (CYP3A4/5- és 2B6-induktorok és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. Az NNRTI-koncentrációk csökkenhetnek (izavukonazol okozta CYP2B6-indukció) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. NNRTI-k: minden gyógyszertoxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
<b>Savlekötők</b>		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
<b>Lipidszintcsökkentő gyógyszerek</b>		
Atorvasztatin és egyéb sztatinok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin) (CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok)	Atorvasztatin : AUC <sub>inf.</sub> ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Egyéb sztatinokat nem vizsgáltak. A sztatinok koncentrációi emelkedhetnek.  (CYP3A4/5- vagy BCRP-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Az atorvasztatin eredmények alapján a sztatin adagolását nem szükséges módosítani. A sztatinokra jellemző mellékhatások monitorozása ajánlott.
Pioglitazon (gyenge CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antiarrhythmikumok</b>		
Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC <sub>inf.</sub> ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: a digoxin-szérumkoncentrációkat monitorozni kell, és az adagolást azok alapján kell beállítani.
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
Etinilösztadiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztadiol AUC <sub>inf.</sub> ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretindron AUC <sub>inf.</sub> ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztadiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Köhögéscsillapítók</b>		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC <sub>inf.</sub> ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC <sub>inf.</sub> ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Benzodiazepinek</b>		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC <sub>inf.</sub> ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Köszvényellenes gyógyszerek</b>		
Kolchicin (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A kolchicin-koncentrációk emelkedhetnek.  (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. A kolchicin alacsony terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
<b>Természetes eredetű készítmények</b>		

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b><i>A dohányzástól való leszokást segítő szerek</i></b>		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31%  (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Bupropion: szükség esetén az adagot emelni kell.

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

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

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

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

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó potenciális kockázat nem ismert.

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

##### Fogamzóképes nők

A CRESEMBA alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél nem ajánlott.

##### Szoptatás

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

Az újszülöttekre és csecsemőkre vonatkozó kockázat nem zárható ki.

A CRESEMBA alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

##### Termékenység

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

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

Az izavukonazol mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges

képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha zavartságot, aluszékonytságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összegzése

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

A mellékhatások, amelyek leggyakrabban vezettek az izavukonazol-kezelés leállításához, a következők voltak: zavartság (0,7%), akut veseelégtelenség (0,7%), emelkedett vérbilirubinszint (0,5%), convulsio (0,5%), nehézlégzés (0,5%), epilepszia (0,5%), légzési elégtelenség (0,5%) és hányás (0,5%).

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat az invazív gombás fertőzések kezelésére alkalmazott izavukonazol-kezelés során fellépő mellékhatásokat foglalja össze, a mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak megadva.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

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

Szervrendszer	Mellékhatások
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia <sup>^</sup> ; pancytopenia; leukopenia <sup>^</sup> ; anaemia <sup>^</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>^</sup>
Nem ismert	Anaphylaxiás reakció*
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság <sup>^</sup> ;
<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori	Delírium <sup>^#</sup> ;
Nem gyakori	Depresszió; insomnia <sup>^</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsio <sup>^</sup> ; syncope; szédülés; paraesthesia <sup>^</sup> ; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia;

<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia <sup>^</sup> ; palpitatio; Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Thrombophlebitis <sup>^</sup>
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Dyspnoe <sup>^</sup> ; akut légzési elégtelenség <sup>^</sup>
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hányás; hasmenés; hányinger; hasi fájdalom <sup>^</sup>
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek <sup>^#</sup>
Nem gyakori	Hepatomegalia, hepatitis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Kiütés <sup>^</sup> ; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkiütés; dermatitis <sup>^</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Hátfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Veseelégtelenség
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Mellkasi fájdalom <sup>^</sup> ; fáradtság; a beadás helyén jelentkező reakciók <sup>^</sup>
Nem gyakori	Perifériás oedema <sup>^</sup> ; rossz közérzet; gyengeség

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

\* A mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították.

# Lásd A kiválasztott mellékhatások leírása pontot alább.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A delírium magába foglalja a zavartság reakcióit is.

Az emelkedett májfunkciós értékek a következőket foglalják magukba: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT, ALAT), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT, ASAT), a vér emelkedett alkalikusfoszfátáz-szintje, a vér emelkedett bilirubinszintje, a vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkció, hyperbilirubinemia, kóros májfunkciós teszteredmények és emelkedett transzaminázszintek.

#### Laboratóriumi hatások

Egy kettős vak, randomizált, aktív kontrollós klinikai vizsgálatban, amelyben 516, *Aspergillus*-faj vagy más fonalas gomba okozta invazív gombás betegségben szenvedő beteget kezeltek izavukonazollal, a betegek 4,4%-nál jelentettek a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb májtranszamináz-szinteket (glutamát-piruvát-transzamináz vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz) a vizsgálat befejezése után. Az izavukonazollal kezelt betegek 1,2%-nál alakultak ki a normál érték felső határának 10-szeresénél is magasabb májtranszamináz-értékek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

kísérni.

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

## 4.9 Túladagolás

### Tünetek

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

### A túladagolás kezelése

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

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek – triazol- és tetrazolszármazék, ATC kód: J02AC05.

### Hatásmechanizmus

Az izavukonazolium-szulfát szájon át történő vagy intravénás alkalmazása után az aktív metabolit az izavukonazol (lásd 5.2 pont).

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

### Mikrobiológia

A disszeminált és pulmonaris aspergillosis állatmodelljében a hatásosság szempontjából fontos farmakodinámiás (PD) index az expozíció és a minimális gátló koncentráció (MIC) hányadosa (AUC / MIC).

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

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

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



## A rezisztencia mechanizmusa(i)

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

## EUCAST-határértékek

<i>Aspergillus</i> spp.	Minimális gátló koncentráció (MIC) határértékei (mg/l)	
	≤É (Érzékeny)	>R (Rezisztens)
<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

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

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *Az invazív aspergillosis kezelése*

Az invazív aspergillosisban szenvedő betegek izavukonazol-kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban állapították meg, amelybe 516, *Aspergillus*-faj vagy más fonalas gomba okozta invazív gombás betegségben szenvedő betegeket vontak be. A beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációban 258 beteg izavukonazol, 258 beteg pedig vorikonazolt kapott. Az izavukonazol az első 48 órában 8 óránként intravénásan alkalmazták (megfelelt 200 mg izavukonazolnak), majd azt követően napi egy szájon át vagy intravénásan történő adagolás (megfelelt 200 mg izavukonazolnak) következett. A vizsgálati tervben a kezelés maximális időtartama 84 napban lett meghatározva. A kezelési idő mediánja 45 nap volt.

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

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

### *A mucormycosis kezelése*

Egy nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatban 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg kapott izavukonazolt az invazív aspergillosis kezelésének adagolási ütemtervének megfelelően. A kezelési idő mediánja 84 nap volt az összesített mucormycosis-betegpopulációban, és 102 nap annál a 21 betegnél, akiket korábban nem kezeltek mucormycosis miatt. Egy független Adatellenőrzési Bizottság (DRC) kiértékelése alapján a bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő betegek esetében az összes okra visszavezethető mortalitás a 84. napon 43,2% (16/37) volt a teljes betegpopuláción belül, 42,9% (9/21) az izavukonazol elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál

az izavukonazol-kezelésben részesülő mucormycosisos betegeknel, akik azelőtt nem reagáltak az antifungális kezelésre vagy szervezetük nem tolerálta azt (főleg amfotericin B alapú kezelés). A terápiás siker DRC által kiértékelt, a kezelés befejezése utáni összesített aránya 11/35 (31,4%) volt, 5 beteg teljesen gyógyultnak, 6 beteg pedig részben gyógyultnak volt tekinthető. Stabil válasz volt megfigyelhető további 10/35 betegnél (28,6%). 9, *Rhizopus* spp. okozta mucormycosisban szenvedő betegtől 4 mutatott kedvező választ az izavukonazol kezelésre. 5, *Rhizomucor* spp. okozta mucormycosisban szenvedő beteg esetében kedvező válasz nem volt megfigyelhető. A klinikai tapasztalat más fajok esetében nagyon korlátozott (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a CRESEMBA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően invazív aspergillosis vagy mucormycosis kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás

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

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

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

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

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

	ISA 400 mg szájon át	ISA 400 mg iv.
AUC (h×ng/ml)	189462,8	193906,8

CV%	36,5	37,2
Felezési idő (h)	110	115

#### *A tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatása*

A 400 mg izavukonazollal egyenértékű CRESEMBA szájon át történő alkalmazása, magas zsírtartalmú étkezés fogyasztásával egyidőben 9%-kal csökkentette az izavukonazol  $C_{max}$ -értékét, az AUC pedig 9%-kal nőtt. A CRESEMBA étkezéssel vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

#### Eloszlás

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

#### Biotranszformáció

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

Egyszeri dóziszú, embereknél történő [ciano- $^{14}C$ ]-izavukonazónium és [piridinil-metil- $^{14}C$ ]-izavukonazónium-szulfát-alkalmazást követően az aktív metabolit (izavukonazol) és az inaktív hasítási termékek mellett számos kisebb jelentőségű metabolitot azonosítottak. Az aktív metabolit izavukonazon kívül, egyetlen egyedi metabolit sem volt megfigyelhető 10%-nál magasabb AUC-értékkel az összes radioaktívan jelzett anyag között.

#### Elimináció

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

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

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

#### Linearitás/nem-linearitás

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

#### Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

##### *Gyermekek és serdülők*

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

##### *Vesekárosodás*

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

### *Májkárosodás*

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

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

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

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

Az izavukonazonium-szulfát alkalmazása patkányokon 90 mg/ttkg/nap dózisban (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese) a vemhesség és a leválasztási időszak alatt az utódok megnövekedett perinatális elhalálózását okozta. Az aktív metabolitnak, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységre.

$^{14}\text{C}$  izotóppal jelölt izavukonazonium-szulfát szoptató patkányoknál történő intravénás alkalmazása után a radioaktív jelölés kimutatható volt az állatok tejében.

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/ttkg/nap dóziséig történő alkalmazása nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok termékenységet (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

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

Az izavukonazol 2 éves, rágsálókkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban karcinogén hatást mutatott. A máj- és pajzsmirigydaganatokat valószínűleg egy rágsálóspecifikus mechanizmus okozza, amely az emberek esetében nem releváns. Hím patkányoknál bőrfibromákat és fibrosarcomákat figyeltek meg. Az ezen hatás hátterében álló mechanizmus nem ismert. Nőstény patkányoknál endometrialis adenomákat és méhcarcinómákat figyeltek meg, amelyek valószínűleg hormonális zavar miatt alakultak ki. Ezen hatások esetén nincs biztonságossági határérték. A bőrt és a méhet érintő tumorok jelentősége az emberek esetében nem zárható ki.

Az izavukonazol gátolta a hERG káliumcsatornát és az L típusú kalciumcsatornát az alábbi  $\text{IC}_{50}$ -értékkel: 5,82  $\mu\text{M}$  és 6,57  $\mu\text{M}$  (34-szerese és 38-szorosa az embereknél mért szabad gyógyszer  $C_{max}$ -értékének a maximálisan javasolt humán dózis esetében). Az 39 hétig tartó, ismételt adagolású

*in vivo* toxikológiai vizsgálatok majmokban nem mutattak QTcF-megnyúlást 40 mg/ttkg/nap dóziséig (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Mannit (E421)  
Kénsav (pH beállításhoz)

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

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

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

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

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

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

#### Feloldás

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

#### Hígítás és alkalmazás

Feloldás után a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami legalább 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz

való nátrium-klorid-oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz-oldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg milliliterenkénti 0,8 mg izavukonazol tartalmaz. A feloldott koncentrátumot továbbhígítva, a hígított oldatban lehetnek apró fehér vagy áttetsző izavukonazol-részecskék, melyek nem ülepednek le (de az infúziós szerelék szűrőjével eltávolíthatók). A hígított oldatot óvatosan kell keverni, illetve a tasakot görgetni kell a részecskék képződésének minimalizálása érdekében. Az oldat felesleges rázkódását vagy erőteljes rázását el kell kerülni. Az infúziós oldatot poliéter-szulfonból (PES) készült szűrővel (pórusméret: 0,2–1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Az izavukonazol nem szabad az egyidejűleg más intravénásan alkalmazott gyógyszer beadására szolgáló vezetéken vagy kanülön keresztül adagolni.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EU/1/15/1036/001

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 13.

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

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

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

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A CRESEMBA felnőttek esetében az alábbiak kezelésére javallt:

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

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

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

Amíg a betegség specifikus diagnosztikai tesztekkel megerősítést nyer, elkezdhető a korai célzott terápia (preemptív vagy diagnosztika-vezérelt terápia). Amint azonban ezen eredmények elérhetővé válnak, az antifungális terápiát ennek megfelelően kell módosítani.

#### *Telítő adag*

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

#### *Fenntartó adag*

A javasolt fenntartó adag naponta egyszer két kapszula (amely 200 mg izavukonazolnak felel meg), 12–24 órával az utolsó telítő adag alkalmazását követően megkezdve.

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

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

#### *Átállítás intravénás infúzióra*

A CRESEMBA por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában is rendelkezésre áll, amely 200 mg izavukonazol tartalmaz.

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

#### *Idősek*

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

#### *Vesekárosodás*

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

#### *Májkárosodás*

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

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

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

#### Az alkalmazás módja

A CRESEMBA kapszulák étkezéssel vagy attól függetlenül egyaránt bevehetők.

A CRESEMBA kapszulákat egészben kell lenyelni. Ne rágja szét, ne törje össze, ne oldja fel vagy nyissa ki a kapszulákat.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

Ketokonazollal való egyidejű alkalmazás (lásd 4.5 pont).

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

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

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

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

#### Túlérzékenység

Az izavukonazollal szembeni túlérzékenység a következő mellékhatásokat okozhatja: anaphylaxiás reakció, hypotensio, légzési elégtelenség, dyspnoe, gyógyszer okozta kiütés, viszketés és bőrkiütés (lásd 4.8 pont). Anaphylaxiás reakció esetén az izavukonazol-kezelést azonnal le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni.

Az izavukonazol felírásakor körültekintéssel kell eljárni más azol típusú gombaellenes szerekre túlérzékeny betegek esetében.



### Bőrt érintő súlyos mellékhatások

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

### Cardiovascularis reakciók

#### *A QT-szakasz megrövidülése*

Az izavukonazol alkalmazása ellenjavallt örökletes rövid QT-szindrómás betegek esetében (lásd 4.3 pont).

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

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

### A májtranszaminázok szintjének emelkedése vagy hepatitis

Klinikai vizsgálatokban a májtranszaminázok szintjének emelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont).

A májtranszaminázok szintjének emelkedése ritkán az izavukonazol-kezelés megszakítását tette szükségessé. Klinikailag javallott esetben mérlegelni kell a májenzimszintek monitorozását.

Azolszármazékot tartalmazó gombaellenes szerekkel kapcsolatban, mint az izavukonazol is, hepatitisről számoltak be.

### Súlyos májkárosodás

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat. Ezeket a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az esetleges gyógyszertoxicitás tekintetében (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont).

### Egyidejű alkalmazás más gyógyszerekkel

#### *CYP3A4/5-gátlók*

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

#### *CYP3A4/5-induktorok*

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

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

Az izavukonazol közepesen erős CYP3A4/5-gátlónak tekinthető, és a CYP3A4 enzimen metabolizálódó gyógyszerek szisztémás expozíciója megnövekedhet az izavukonazzal való egyidejű alkalmazásuk esetén. Az izavukonazol egyidejű alkalmazása CYP3A4-szubsztrátokkal, például az immunszuppresszív trakrolimusszal, sziirolimusszal vagy ciklosporinnal, megnövelheti ezen

gyógyszerek szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő terápiás gyógyszer-szint-monitorozás és az adag módosítása válhat szükségessé (lásd 4.5 pont).

#### *CYP2B6-szubsztrátok*

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

#### *P-gp-szubsztrátok*

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

#### A klinikai adatok korlátai

A mucormycosis kezelésére alkalmazott izavukonazol klinikai adatai egy kontrollcsoport nélküli prospektív klinikai vizsgálatra korlátozódnak, amelyben 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazol kaptak. Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol-koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus*-fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt az izavukonazol-dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére alkalmaztak.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### Az izavukonazol farmakokinetikáját lehetségesen befolyásoló gyógyszerek

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

#### CYP3A4/5-gátló gyógyszerek

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

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

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

### CYP3A4/5-induktor gyógyszerek

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

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

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

### Az izavukonazol egyéb gyógyszerek expozíciójára gyakorolt lehetséges hatása

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

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

#### A CYP2B6 enzim által metabolizálódó gyógyszerek

Az izavukonazol egy gyenge CYP2B6-induktor, az izavukonazzal történő egyidejű alkalmazása a CYP2B6-szubsztrátok plazmakoncentrációjának csökkenését okozhatja.

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

Az izavukonazol egy gyenge P-glikoprotein-gátló, az izavukonazol P-gp-szubsztráttal történő egyidejű alkalmazása annak plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja.

#### BCRP által transzportált gyógyszerek

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

#### A vesén keresztül transzportfehérjék által kiürülő gyógyszerek

Az izavukonazol egy gyenge szerveskation-transzporter-2- (OCT2) gátló. Az izavukonazol olyan gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása, melyek OCT2-szubsztrátok, ezen gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

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

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

## Interakciós táblázat

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

### 1. táblázat Kölcsönhatások

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

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (CYP3A4/5-szubsztrátok)	<p>Ciklosporin: AUC<sub>inf</sub>: ↑ 29% C<sub>max</sub>: ↑ 6%</p> <p>Szirolimusz: AUC<sub>inf</sub>: ↑ 84% C<sub>max</sub>: ↑ 65%</p> <p>Takrolimusz: AUC<sub>inf</sub>: ↑ 125% C<sub>max</sub>: ↑ 42%</p> <p>(CYP3A4-gátlás)</p>	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz: a plazmaszinteket monitorozni, és ha szükséges, az adagolást módosítani kell.
Mikofenolát mofetil (MMF) (UGT-szubsztrát)	<p>Mikofenolsav (MPA, aktív metabolit): AUC<sub>inf</sub>: ↑ 35% C<sub>max</sub>: ↓ 11%</p> <p>(UGT-gátlás)</p>	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. MMF: tanácsos az MPA-val összefüggő toxicitást monitorozni.
Prednizon (CYP3A4-szubsztrát)	<p>Prednizolon (aktív szubsztrát): AUC<sub>inf</sub>: ↑ 8% C<sub>max</sub>: ↓ 4%</p> <p>(CYP3A4-gátlás)</p> <p>Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek.</p> <p>(CYP3A4/5-indukció)</p>	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Opioidok</b>		
Rövid hatású ópiátok (alfentanil, fentanil) (CYP3A4/5-szubsztrát)	<p>Nem vizsgálták. A rövid hatású ópiátok koncentrációja emelkedhet.</p> <p>(CYP3A4/5-gátlás).</p>	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Rövid hatású ópiátok (alfentanil, fentanil): minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Metadon (CYP3A4/5, 2B6 és 2C9 szubsztrát)	<p>S-metadon (inaktív ópiát-izomer) AUC<sub>inf</sub>: ↓ 35% C<sub>max</sub>: ↑ 1% A terminális felezési idő 40%-os csökkenése R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC<sub>inf</sub>: ↓ 10% C<sub>max</sub>: ↑ 4%</p> <p>(CYP2B6-indukció)</p>	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metadon: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Rákellenes gyógyszerek</b>		

<b>Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint</b>	<b>Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C<sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)</b>	<b>Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
Vinka alkaloidok (vinkrisztin, vinblasztin) (P-gp-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A vinka alkaloidok koncentrációja emelkedhet.  (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Vinka alkaloidok: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Metotrexát (BCRP-, OAT1-, OAT3-szubsztrát)	Metotrexát: AUC <sub>inf.</sub> ↓ 3% C <sub>max</sub> : ↓ 11%  7-hidroxi metabolit: AUC <sub>inf.</sub> ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↑ 15%  (Ismeretlen mechanizmus)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metotrexát: az adagolást nem szükséges módosítani.
Egyéb rákellenes gyógyszerek (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán) (BCRP-szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán koncentrációja emelkedhet.  (BCRP-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán: minden gyógyszer toxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Antiemetikumok</b>		
Aprepitant (gyenge CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antidiabetikumok</b>		
Metformin (OCT1-, OCT2- és MATE1-szubsztrát)	Metformin: AUC <sub>inf.</sub> ↑ 52% C <sub>max</sub> : ↑ 23%  (OCT2-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8- és OATP1B1-szubsztrát)	Repaglinid: AUC <sub>inf.</sub> ↓ 8% C <sub>max</sub> : ↓ 14%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antikoagulánsok</b>		

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Dabigatrán-etexilát (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A dabigatrán-etexilát-koncentráció emelkedhet.  (P-gp-gátlás).	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. A dabigatrán-etexilát alacsony terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
Warfarin (CYP2C9-szubsztrát)	S-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 12% R-warfarin AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20% C <sub>max</sub> : ↓ 7%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Warfarin: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Antiretrovirális készítmények</b>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Lopinavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27% C <sub>max</sub> : ↓ 23% C <sub>min</sub> , ss: ↓ 16% <sup>a)</sup> Ritonavir: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 33%  (Ismeretlen mechanizmus)  Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96% C <sub>max</sub> : ↑ 74%  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol dózisének módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.  Lopinavir/ritonavir: a lopinavir 400 mg-os, ill. a ritonavir 100 mg, 12 óránkénti adagolását nem szükséges módosítani, de a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni kell.
Ritonavir (>200 mg dózisoknál 12 óránként) (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. A nagy dózisú ritonavir szignifikánsan csökkentheti az izavukonazol-koncentrációkat.  (CYP3A4/5-indukció)	Az izavukonazol nagy dózisú ritonavirral (>200 mg 12 óránként) való egyidejű alkalmazás ellenjavallt.
Efavirenz (közepesen erős CYP3A4/5-induktor és CYP2B6-szubsztrát)	Nem vizsgálták. Az efavirenz-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP2B6-indukció)  Az izavukonazol-gyógyszerkoncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az izavukonazol efavirenzzel történő együttes adása ellenjavallt.
Etravirin (közepesen erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk jelentősen csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az izavukonazol etravirinnel történő együttes adása ellenjavallt.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir: <sup>b)</sup> AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36% C <sub>max</sub> : ↓ 52%  (Ismeretlen mechanizmus)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol dózisének módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Indinavir: a vírusellenes hatásosság elmaradását minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot emelni kell.
Szakvinavir (erős CYP3A4-gátló)	Nem vizsgálták. A szakvinavir koncentrációja csökkenhet (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhet.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol dózisének módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek. Szakvinavir: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb proteázgátlók (pl. foszamprenavir) (erős és közepesen erős CYP3A4/5-gátlók és -szubsztrátok)	Nem vizsgálták. A proteázgátló-koncentrációk csökkenhetnek (mint ahogy azt lopinavir/ritonavir esetében megfigyelték) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4-gátlás)  Az izavukonazol-koncentrációk emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Proteázgátlók: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Egyéb NNRTI (pl. nevaripin) (CYP3A4/5- és 2B6-induktorok és szubsztrátok)	Nem vizsgálták. Az NNRTI-koncentrációk csökkenhetnek (izavukonazol okozta CYP2B6-indukció) vagy emelkedhetnek.  (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. NNRTI-k: minden gyógyszer toxicitási eseményt és/vagy a vírusellenes hatásosság elmaradását gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
<b>Savlekötők</b>		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 5%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.



<b>Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint</b>	<b>Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C<sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)</b>	<b>Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás</b>
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Lipidszintcsökkentő gyógyszerek</b>		
Atorvasztatin és egyéb szztatinok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin) (CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok)	Atorvasztatin : AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37% C <sub>max</sub> : ↑ 3% Egyéb szztatinokat nem vizsgáltak. A szztatinok koncentrációi emelkedhetnek.  (CYP3A4/5- vagy BCRP-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Az atorvasztatin eredmények alapján a szztatin adagolását nem szükséges módosítani. A szztatinokra jellemző mellékhatások monitorozása ajánlott.
Pioglitazon (gyenge CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek.  (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
<b>Antiarrhythmikumok</b>		
Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25% C <sub>max</sub> : ↑ 33%  (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: A digoxin-szérumkoncentrációkat monitorozni kell, és az adagolást azok alapján kell beállítani.
<b>Orális fogamzásgátlók</b>		
Etinilösztadiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztadiol AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8% C <sub>max</sub> : ↑ 14% Noretindron AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16% C <sub>max</sub> : ↑ 6%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztadiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Köhögéscsillapítók</b>		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18% C <sub>max</sub> : ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 2%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>Benzodiazepinek</b>		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↑ 72%  (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
<b>Köszvényellenes gyógyszerek</b>		
Kolchicin (P-gp-szubsztrát)	Nem vizsgálták.	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszer terápiás terület szerint	Gyógyszerkoncentrációkra gyakorolt hatások / Mértani átlag változás (%) -ban az AUC és a C <sub>max</sub> értékében (Hatásmechanizmus)	Egyidejű alkalmazásra vonatkozó ajánlás
	A kolchicin-koncentrációk emelkedhetnek. (P-gp-gátlás)	A kolchicin alacsony terápiás indexszel rendelkezik, monitorozni, és szükség esetén az adagolást csökkenteni kell.
<b>Természetes eredetű készítmények</b>		
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4% C <sub>max</sub> : ↓ 1%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
<b>A dohányzásról való leszokást segítő szerek</b>		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42% C <sub>max</sub> : ↓ 31% (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Bupropion: szükség esetén az adagot emelni kell.

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

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

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

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

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az emberre vonatkozó potenciális kockázat nem ismert.

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

##### Fogamzóképes nők

A CRESEMBA alkalmazása fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknél nem ajánlott.

##### Szoptatás

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

Az újszülöttekre és csecsemőkre vonatkozó kockázat nem zárható ki.

A CRESEMBA alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

## Termékenység

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

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

Az izavukonazol mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha zavartságot, aluszékonytságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

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

#### A biztonságossági profil összegzése

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

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

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat az invazív gombás fertőzések kezelésére alkalmazott izavukonazol-kezelés során fellépő mellékhatásokat foglalja össze, a mellékhatások szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak megadva.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

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

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

<b>Szervrendszer</b>	<b>Mellékhatások</b>
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia <sup>^</sup> ; pancytopenia; leukopenia <sup>^</sup> ; anaemia <sup>^</sup>
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Nem gyakori	Túlérzékenység <sup>^</sup>
Nem ismert	Anaphylaxiás reakció*
<b>Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság <sup>^</sup>

<b>Pszichiátriai kórképek</b>	
Gyakori	Delírium <sup>^#</sup>
Nem gyakori	Depresszió; insomni <sup>^</sup>
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsi <sup>^</sup> ; syncope; szédülés; paraesthesia <sup>^</sup> ; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Vertigo
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia <sup>^</sup> ; palpitatio; Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole
<b>Érbetegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Thrombophlebitis <sup>^</sup>
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotensio
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Dyspnoe <sup>^</sup> ; akut légzési elégtelenség <sup>^</sup>
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Hányás; hasmenés; hányinger; hasi fájdalom <sup>^</sup>
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek <sup>^#</sup>
Nem gyakori	Hepatomegalia, hepatitis
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
Gyakori	Kiütés <sup>^</sup> ; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkiütés; dermatitis <sup>^</sup>
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
Nem gyakori	Hátfájdalom
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
Gyakori	Veseelégtelenség
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
Gyakori	Mellkasi fájdalom <sup>^</sup> ; fáradtság
Nem gyakori	Perifériás oedema <sup>^</sup> ; Rossz közérzet <sup>^</sup> ; Gyengeség

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

\* A mellékhatást a forgalomba hozatalt követően azonosították.

# Lásd A kiválasztott mellékhatások leírása pontot alább.

### A kiválasztott mellékhatások leírása

A delírium magába foglalja a zavartság reakcióit is.

Az emelkedett májfunkciós értékek a következőket foglalják magukba: emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint (GPT, ALAT), emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (GOT, ASAT), a vér emelkedett alkalikusfoszfátáz-szintje, a vér emelkedett bilirubinszintje, a vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje, emelkedett gamma-glutamiltranszferáz-szint, emelkedett májenzimszintek, kóros májfunkció, hyperbilirubinemia, kóros májfunkciós teszteredmények és emelkedett transzaminázszintek.

### Laboratóriumi hatások

Egy kettős vak, randomizált, aktív kontrollós klinikai vizsgálatban, amelyben 516, *Aspergillus*-faj vagy más fonális gomba okozta invazív gombás betegségben szenvedő beteget kezeltek izavukonazollal, a betegek 4,4%-nál jelentettek a normálérték felső határának 3-szorosánál magasabb májtranszamináz-szinteket (glutamát-piruvát-transzamináz vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz) a

vizsgálat befejezése után. Az izavukonazollal kezelt betegek 1,2%-nál alakultak ki a normál érték felső határának 10-szeresénél is magasabb májtranszamináz-értékek.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

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

### **4.9 Túladozás**

#### Tünetek

A következő tünetekről egy QT-vizsgálat során gyakrabban számoltak be, ha az izavukonazol a terápiás dózist meghaladó dózisban (napi 600 mg izavukonazollal egyenértékű) alkalmazták, a terápiás dózisu (napi 200 mg izavukonazollal egyenértékű) csoporthoz viszonyítva: fejfájás, szédülés, paraesthesia, aluszékonyság, figyelemzavar, dysgeusia, szájszárazság, hasmenés, orális hypoaesthesia, hányás, hőhullámok, szorongás, nyugtalanság, palpitatio, tachycardia, photophobia és arthralgia.

#### A túladozás kezelése

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás gombaellenes szerek – triazol- és tetrazolszármazék, ATC kód: J02AC05.

#### Hatásmechanizmus

Az izavukonazolium-szulfát szájon át történő vagy intravénás alkalmazása után az aktív metabolit az izavukonazol (lásd 5.2 pont).

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

#### Mikrobiológia

A disszeminált és pulmonaris aspergillozis állatmodelljében a hatásosság szempontjából fontos farmakodinámiás (PD) index az expozíció és a minimális gátló koncentráció (MIC) hányadosa (AUC / MIC).

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

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

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

#### A rezisztencia mechanizmusa(i)

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

#### EUCAST-határértékek

<i>Aspergillus</i> spp.	Minimális gátló koncentráció (MIC) határértékei (mg/l)	
	≤É (Érzékeny)	>R (Rezisztens)
<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

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

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Az invazív aspergillosis kezelése*

Az invazív aspergillosisban szenvedő betegek izavukonazol-kezelésének biztonságosságát és hatásosságát egy kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban állapították meg, amelybe 516, *Aspergillus*-faj vagy más fonalas gomba okozta invazív gombás betegségben szenvedő betegeket vontak be. A beválasztás szerinti (ITT, intent-to-treat) populációban 258 beteg izavukonazolt, 258 beteg pedig vorikonazolt kapott. Az izavukonazol az első 48 órában 8 óránként intravénásan alkalmazták (megfelelt 200 mg izavukonazolnak), majd azt követően napi egy szájon át vagy intravénásan történő adagolás (megfelelt 200 mg izavukonazolnak) következett. A vizsgálati tervben a kezelés maximális időtartama 84 napban lett meghatározva. A kezelési idő mediánja 45 nap volt.

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

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

##### *A mucormycosis kezelése*

Egy nyílt elrendezésű, nem kontrollos vizsgálatban 37, bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő beteg kapott izavukonazolt az invazív aspergillosis kezelésének adagolási ütemtervének megfelelően. A kezelési idő mediánja 84 nap volt az összesített mucormycosis-betegpopulációban, és 102 nap annál a 21 betegnél, akiket korábban nem kezeltek mucormycosis

miatt. Egy független Adatellenőrzési Bizottság (DRC) kiértékelése alapján a bizonyítottan vagy feltételezhetően mucormycosisban szenvedő betegek esetében az összes okra visszavezethető mortalitás a 84. napon 43,2% (16/37) volt a teljes betegpopuláción belül, 42,9% (9/21) az izavukonazol elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál az izavukonazol-kezelésben részesülő mucormycosisos betegeknek, akik azelőtt nem reagáltak az antifungális kezelésre vagy szervezetük nem tolerálta azt (főleg amfotericin B alapú kezelés). A terápiás siker DRC által kiértékelte, a kezelés befejezése utáni összesített aránya 11/35 (31,4%) volt, 5 beteg teljesen gyógyultnak, 6 beteg pedig részben gyógyultnak volt tekinthető. Stabil válasz volt megfigyelhető további 10/35 betegnél (28,6%). 9, *Rhizopus* spp. okozta mucormycosisban szenvedő betegből 4 mutatott kedvező választ az izavukonazol kezelésre. 5, *Rhizomucor* spp. okozta mucormycosisban szenvedő beteg esetében kedvező válasz nem volt megfigyelhető. A klinikai tapasztalat más fajok esetében nagyon korlátozott (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a CRESEMBA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően invazív aspergillosis vagy mucormycosis kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

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

### Felszívódás

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

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

Paraméter Statistika	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
<b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b>		
Átlag	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV%	25,2	17,9
<b><math>t_{max}</math> (h)</b>		
Medián	3,0	4,0
Tartomány	2,0–4,0	2,0–4,0
<b>AUC (h×ng/ml)</b>		
Átlag	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV%	29,5	20,4

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

#### 4. táblázat A szájon át és intravénásan alkalmazott adag farmakokinetikai összehasonlítása (Átlag)

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

##### *A tápláléknak a felszívódásra kifejtett hatása*

A 400 mg izavukonazollal egyenértékű CRESEMBA szájon át történő alkalmazása, magas zsírtartalmú étkezés fogyasztásával egyidőben 9%-kal csökkentette az izavukonazol  $C_{max}$ -értékét, az AUC pedig 9%-kal nőtt. A CRESEMBA étkezéssel vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

##### Eloszlás

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

##### Biotranszformáció

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

Egyszeri dózisu, embereknél történő [ciano- $^{14}C$ ]-izavukonazónium és [piridinil-metil- $^{14}C$ ]-izavukonazónium-szulfát-alkalmazást követően az aktív metabolit (izavukonazol) és az inaktív hasítási termékek mellett számos kisebb jelentőségű metabolitot azonosítottak. Az aktív metabolit izavukonazon kívül, egyetlen egyedi metabolit sem volt megfigyelhető 10%-nál magasabb AUC-értékkel az összes radioaktívan jelzett anyag között.

##### Elimináció

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

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

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

##### Linearitás/nem-linearitás

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

##### Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

###### *Gyermekek és serdülők*

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

###### *Veseelégtelenség*

Normális veseműködéssel rendelkező alanyokhoz képest sem az enyhe, sem a közepesen súlyos, sem a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem figyeltek meg klinikailag releváns változást az izavukonazol teljes  $C_{max}$ - vagy AUC-értékében. A 403 beteg közül, akik III. fázisú klinikai vizsgálat során izavukonazol-kezelésben részesültek, 79 (20%) betegnek volt a



glomerulusfiltrációs rátája (GFR) kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m<sup>2</sup>. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adagolás módosítására. Az izavukonazol nem könnyen dializálható (lásd 4.2 pont).

#### *Májkárosodás*

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

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

Az izavukonazol alkalmazását súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Alkalmazása ezen betegeknél kizárólag akkor javasolt, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatokat (lásd 4.2 és 4.4 pont).

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

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

Az izavukonazonium-szulfát alkalmazása patkányokon 90 mg/ttkg/nap dózisban (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese) a vemhesség és a leválasztási időszak alatt az utódok megnövekedett perinatális elhalálózását okozta. Az aktív metabolitnak, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységre.

<sup>14</sup>C izotóppal jelölt izavukonazonium-szulfát szoptató patkányoknál történő intravénás alkalmazása után a radioaktív jelölés kimutatható volt az állatok tejében.

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/ttkg/nap dóziséig történő alkalmazása nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok termékenységet (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

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

Az izavukonazol 2 éves, rágsálókkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban karcinogén hatást mutatott. A máj- és pajzsmirigydaganatokat valószínűleg egy rágsálóspecifikus mechanizmus okozza, amely az emberek esetében nem releváns. Hím patkányoknál bőrfibromákat és fibrosarcomákat figyeltek meg. Az ezen hatás hátterében álló mechanizmus nem ismert. Nőstény patkányoknál endometriális adenomákat és méhcarcinómákat figyeltek meg, amelyek valószínűleg hormonális zavar

miatt alakultak ki. Ezen hatások esetén nincs biztonságossági határérték. A bőrt és a méhet érintő tumorerőssége az emberek esetében nem zárható ki.

Az izavukonazol gátolta a hERG káliumcsatornát és az L típusú kalciumcsatornát az alábbi IC<sub>50</sub>-értékkel: 5,82 µM és 6,57 µM (34-szerese és 38-szorosa az emberekénél mért szabad gyógyszer C<sub>max</sub>-értékének a maximálisan javasolt humán dózis esetében). Az 39 hétig tartó, ismételt adagolású *in vivo* toxikológiai vizsgálatok majmokon nem mutattak QTcF-megnyúlást 40 mg/ttkg/nap dóziséig (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

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

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

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

#### Kapszulahéj

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

#### Jelölőfesték

sellak  
propilénlikol  
kálium-hidroxid  
fekete vas-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

30 hónap.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

14 kemény kapszula (két alumínium buboréksomagolásban), minden egyes kapszulabuborék kapcsolódik egy nedvességmegkötőt tartalmazó buborékhoz.

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

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

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

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

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

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

EU/1/15/1036/002

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2020. augusztus 13.

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

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon  
Co. Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság (**Észak-Írország**)

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

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

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

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

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a

biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Injekciós üveg doboza – CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
izavukonazol

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

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

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagok: mannit (E421) és kénsav

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 üveg

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó!

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

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

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

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

EU/1/15/1036/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

**Injekciós üveg címkéje – CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz**

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

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
izavukonazol

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

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

200 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Doboz – 100 mg-os kemény kapszula**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula  
izavukonazol

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg izavukonazol tartalmaz kemény kapszulánként (186,3 mg izavukonazónium-szulfát formájában)

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

14 db kemény kapszula

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

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

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

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

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

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

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

EU/1/15/1036/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula

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

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

**Buborécsomagolás – 100 mg-os kemény kapszula**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula  
izavukonazol

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

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a betegek számára

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

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

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

#### A betegtájékoztató tartalma:

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

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

##### Milyen típusú gyógyszer a Cresemba?

A Cresemba egy izavukonazol nevű hatóanyagot tartalmazó, gombaellenes gyógyszer.

##### Hogyan hat a Cresemba?

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

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

A Cresemba-t felnőttéknél az alábbi gombafertőzések kezelésére alkalmazzák:

- invazív aszpergillózis, melyet az *Aspergillus* nemzetségbe tartozó gombák okoznak;
- Mucor gombák okozta fertőzés, melyet a *Mucorales* rendbe tartozó gombák okoznak, olyan betegeknél, akiknél az amphotericin B-kezelés nem megfelelő.

#### 2. Tudnivalók a Cresemba alkalmazása előtt

##### Ne alkalmazza a Cresemba-t:

- ha allergiás az izavukonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha ‘familiáris rövid QT szindrómá’-nak nevezett szívritmuszavara van.
- **ha az alábbiak közül bármely gyógyszert alkalmazza:**
  - ketokonazol (gombás fertőzés kezelésére alkalmazzák),
  - nagy dózísú ritonavir (több mint 200 mg 12 óránként), HIV kezelésére alkalmazzák,
  - rifampicin, rifabutin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
  - karbamazepin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
  - barbiturát típusú gyógyszerek, mint a fenobarbitál (epilepszia vagy alvászavarok kezelésére alkalmazzák),
  - fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
  - közönséges orbáncfü (egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény),
  - efavirenz, etravirin (HIV kezelésére alkalmazzák),
  - nafcillin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák).



### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

- ha korábban allergiás reakció jelentkezett Önnél más ‘azol’ gombaellenes szer alkalmazása során, mint ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol,
- ha súlyos májbetegségben szenved. Kezelőorvosának figyelnie kell az Ön állapotát a lehetséges mellékhatások tekintetében.

### **Figyeljen a mellékhatásokra**

**Hagyja abba a Cresemba alkalmazását, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:**

- hirtelen jelentkező zihálás, légzési nehézség, az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv duzzanata, súlyos viszketés, izzadás, szédülés vagy ájulás, gyors szívverés vagy lüktető érzés a mellkasban – ezek súlyos allergiás reakció (anafilaxia) jelei lehetnek.

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

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:

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

### **Májfunkciós eltérések**

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

### **Bőrproblémák**

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

### **Gyermekek és serdülők**

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

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

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

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

- ketokonazol (gombás fertőzésre alkalmazzák),
- nagy dózisú ritonavir (több mint 200 mg 12 óránként), HIV kezelésére alkalmazzák,
- rifampicin, rifabutin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
- karbamazepin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- barbiturát típusú gyógyszerek, mint a fenobarbitál (epilepszia vagy alvászavarok kezelésére alkalmazzák),
- fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- közönséges orbáncfű (egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény),
- efavirenz, etravirin (HIV kezelésére alkalmazzák),
- nafcillin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák).

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

- rufinamid vagy egyéb gyógyszerek, melyek a QT-szakasz rövidülését okozzák a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (EKG),
- aprepitant (hányinger és hányás megelőzésére alkalmazzák daganatos betegségek kezelése során),

- prednizon (reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák),
- pioglitazon (cukorbetegség kezelésére alkalmazzák).

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

- ciklosporin, takrolimusz és szirolimusz (az átültetett szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazzák),
- ciklofoszfamid (daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség vagy szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák),
- kolchicin (köszvényes roham kezelésére alkalmazzák),
- dabigatrán-etexilát (csípő- vagy térdprotézisműtét után a vérrögképződés gátlására alkalmazzák),
- klaritromicin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák),
- szakvinavir, foszamprenavir, indinavir, nevirapin, lopinavir/ritonavir kombinációk (a HIV kezelésére alkalmazzák),
- alfentanil, fentanil (erős fájdalom ellen alkalmazzák),
- vinkrisztin, vinblasztin (daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák),
- mikofenolát-mofetil (MMF), transzplantált betegeknél alkalmazzák,
- midazolám (súlyos álmatlanság és stressz kezelésére alkalmazzák),
- bupropion (depresszió kezelésére alkalmazzák),
- metformin (cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán (különböző típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák).

### **Terhesség és szoptatás**

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

Ne alkalmazza a Cresemba-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa másképp rendel. Ez azért van, mert nem ismert, hogy a gyógyszer hatással lehet-e vagy káros lehet-e a magzatra.

Cresemba alkalmazása alatt ne szoptasson!

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

A Cresemba-tól zavartnak, fáradtnak, álmosnak érezheti magát. Előfordulhat, hogy elájul. Ezért legyen nagyon óvatos, amikor vezet vagy gépeket kezel.

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

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

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

Az ajánlott adag egy injekciós üveg 8 óránként.

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

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

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

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

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

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

- fejfájás, szédülés, nyugtalanság vagy álmoság,
- bizsergés, a tapintási érzékelés csökkenése vagy csökkent érzékelés a szájban,
- figyelemzavar, hőhullámok, szorongás, ízületi fájdalom,
- változások az ízérzésben, szájszárazság, hasmenés, hányás,
- szívdobogásérzés, szapora szívverés, fokozott fényérzékenység.

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

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

### **Ha idő előtt abbahagyja a Cresemba alkalmazását**

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

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

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

### **Hagyja abba a Cresemba alkalmazását, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia), melynek tünetei közé tartozhat a hirtelen jelentkező zihálás, légzési problémák, az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv duzzanata, súlyos viszketés, izzadás, szédülés vagy ájulás, gyors szívverés vagy lüktető érzés a mellkasban.

### **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

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

### **Egyéb mellékhatások**

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

#### **Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

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

#### **Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- csökkent fehérvérsejtszám – ez növelheti a fertőzés és a láz kockázatát,

- csökkent vérlemezkeszám – ez növelheti a vérzés vagy a véraláfutás kockázatát,
- csökkent vörösvérsejtszám – gyengének érezheti magát vagy légszomja lehet vagy sápadt lehet a bőre,
- súlyos vérsejtszám-csökkenés – gyengének érezheti magát, véraláfutása lehet vagy fogékony lehet a fertőzésekre,
- bőrkütiítés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel (túlérzékenység),
- alacsony vércukorszint,
- alacsony magnéziumszint,
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben,
- az értékes tápanyagok nem szívódnak fel a táplálékból (malnutrició),
- depresszió, alvászavar,
- roham, ájulás vagy ájulásérzés, szédülés,
- a bőr bizsergő, csiklandozó vagy szűrő érzése (parestézia),
- megváltozott mentális állapot (enkefalopátia),
- ízérváltozás (diszgeuzia),
- forgó érvés vagy szédülés (vertigó),
- rendellenes szívverés – lehet túl gyors, vagy szabálytalan, vagy extra ütések – ezek észlelhetők a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (elektrokardiogram vagy EKG),
- vérkeringési zavar,
- alacsony vérnyomás,
- sípoló légzés, nagyon szapora légzés, vérköpés vagy vérrel festenyzett köpet, orrvérzés,
- emésztési zavarok,
- székrekedés,
- puffadásérzet (abdominális disztenzió),
- megnagyobbodott máj,
- májgyulladás,
- bőrproblémák, vörös vagy lila foltok a bőrön (petehia), bőrgyulladás (dermatitisz), hajhullás,
- hátfájás,
- a végtagok duzzanata,
- gyengeségérzés, fáradtság, vagy álmoság, vagy általános kedvetlenség (rossz közérzet).

#### **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:**

- anafilaxia (súlyos allergiás reakció).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Hűtőszekrényben tárolandó (2–8 °C között).

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Cresemba?

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

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

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

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Co. Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

Unimedic Pharma AB  
Tlf: +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  
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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

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

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

-----  
--

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

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

**Feloldás**

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

**Hígítás és alkalmazás**

Feloldás után a feloldott koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami legalább 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükóz-oldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg 0,8 mg/ml izavukonazol-tartalmaz. A feloldott koncentrátumot továbbhígítva, a hígított oldatban lehetnek apró fehér vagy áttetsző izavukonazol-részecskék, melyek nem ülepednek le

(de az infúziós szerelék szűrőjével eltávolíthatók). A hígított oldatot óvatosan kell keverni, illetve a tasakot görgetni kell a részecskék képződésének minimalizálása érdekében. Az oldat felesleges rázkódását vagy erőteljes rázását el kell kerülni. Az infúziós oldatot poliéter-szulfonból (PES) készült szűrővel (pórusméret: 0,2–1,2 µm) ellátott infúziós szereléken keresztül kell beadni.

Az izavukonazolt nem szabad az egyidejűleg más intravénásan alkalmazott gyógyszer beadására szolgáló vezetéken vagy kanülön keresztül adagolni.

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

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

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

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

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

## Betegájékoztató: Információk a betegek számára

### Cresemba 100 mg kemény kapszula izavukonazol

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

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

#### A betegájékoztató tartalma:

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

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

##### Milyen típusú gyógyszer a Cresemba?

A Cresemba egy izavukonazol nevű hatóanyagot tartalmazó, gombaellenes gyógyszer.

##### Hogyan hat a Cresemba?

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

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

A Cresemba-t felnőtteknél az alábbi gombafertőzések kezelésére alkalmazzák:

- invazív aszpergillózis, melyet az *Aspergillus* nemzetségbe tartozó gombák okoznak;
- Mucor gombák okozta fertőzés, melyet a *Mucorales* rendbe tartozó gombák okoznak, olyan betegeknél, akiknél az amphotericin B-kezelés nem megfelelő.

#### 2. Tudnivalók a Cresemba alkalmazása előtt

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

- ha allergiás az izavukonazolra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha ‘familiáris rövid QT szindrómá’-nak nevezett szívritmuszavara van.
- **ha az alábbiak közül bármely gyógyszert alkalmazza:**
  - ketokonazol (gombás fertőzés kezelésére alkalmazzák),
  - nagy dózisú ritonavir (több mint 200 mg 12 óránként), HIV kezelésére alkalmazzák,
  - rifampicin, rifabutin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
  - karbamazepin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
  - barbiturát típusú gyógyszerek, mint a fenobarbitál (epilepszia vagy alvászavarok kezelésére alkalmazzák),
  - fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
  - közönséges orbáncfü (egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény),
  - efavirenz, etravirin (HIV kezelésére alkalmazzák),



- nafcillin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák).

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

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

- ha korábban allergiás reakció jelentkezett Önnél más ‘azol’ gombaellenes szer alkalmazása során, mint ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol vagy pozakonazol,
- ha súlyos májbetegségben szenved. Kezelőorvosának figyelnie kell az Ön állapotát a lehetséges mellékhatások tekintetében.

### **Figyeljen a mellékhatásokra**

**Hagyja abba a Cresemba szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:**

- hirtelen jelentkező zihálás, légzési nehézség, az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv duzzanata, súlyos viszketés, izzadás, szédülés vagy ájulás, gyors szívverés vagy lüktető érzés a mellkasban – ezek súlyos allergiás reakció (anafilaxia) jelei lehetnek.

### **Májfunkciós eltérések**

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

### **Bőrproblémák**

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

### **Gyermekek és serdülők**

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

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

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

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

- ketokonazol (gombás fertőzésre alkalmazzák),
- nagy dózisú ritonavir (több mint 200 mg 12 óránként), HIV kezelésére alkalmazzák,
- rifampicin, rifabutin (tuberkulózis kezelésére alkalmazzák),
- karbamazepin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- barbiturát típusú gyógyszerek, mint a fenobarbitál (epilepszia vagy alvászavarok kezelésére alkalmazzák),
- fenitoin (epilepszia kezelésére alkalmazzák),
- közönséges orbáncfű (egy, a depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövény).
- efavirenz, etravirin (HIV kezelésére alkalmazzák),
- nafcillin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák).

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

- rufinamid vagy egyéb gyógyszerek, melyek a QT-szakasz rövidülését okozzák a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (EKG),
- aprepitant (hányinger és hányás megelőzésére alkalmazzák daganatos betegségek kezelése során),
- prednizon (reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák),
- pioglitazon (cukorbetegség kezelésére alkalmazzák).

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

- ciklosporin, takrolimus és szilolimusz (az átültetett szerv kilökődésének megelőzésére alkalmazzák),
- ciklofoszfamid (daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák),
- digoxin (szívelégtelenség vagy szívritmuszavar kezelésére alkalmazzák),
- kolchicin (köszvényes roham kezelésére alkalmazzák),
- dabigatrán-etexilát (csípő- vagy térdprotézisműtét után a vérrögképződés gátlására alkalmazzák),
- klaritromicin (bakteriális fertőzés kezelésére alkalmazzák),
- szakvinavir, foszamprenavir, indinavir, nevirapin, lopinavir/ritonavir kombinációk (a HIV kezelésére alkalmazzák),
- alfentanil, fentanil (erős fájdalom ellen alkalmazzák),
- vinkrisztin, vinblasztin (daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák),
- mikofenolát-mofetil (MMF), transzplantált betegeknél alkalmazzák,
- midazolám (súlyos álmatlanság és stressz kezelésére alkalmazzák),
- bupropion (depresszió kezelésére alkalmazzák),
- metformin (cukorbetegség kezelésére alkalmazzák),
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekán, lapatinib, mitoxantron, topotekán (különböző típusú daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák).

### **Terhesség és szoptatás**

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

Ne alkalmazza a Cresemba-t, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa másképp rendel. Ez azért van, mert nem ismert, hogy a gyógyszer hatással lehet-e vagy káros lehet-e a magzatra.

Cresemba alkalmazása alatt ne szoptasson!

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

A Cresemba-tól zavartnak, fáradtnak, álmosnak érezheti magát. Előfordulhat, hogy elájul. Ezért legyen nagyon óvatos, amikor vezet vagy gépeket kezel.

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

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

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

Az ajánlott adag két kapszula 8 óránként.

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

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

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

A kapszulák étkezéssel vagy attól függetlenül egyaránt bevehetők. A kapszulát egészben nyelje le. Ne rágja szét, ne törje össze, ne oldja fel vagy nyissa ki a kapszulákat.

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

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

Mellékhatások léphetnek fel Önnél, úgy mint:

- fejfájás, szédülés, nyugtalanság vagy álmoság,
- bizsergés, a tapintási érzékelés csökkenése vagy csökkent érzékelés a szájbán,
- figyelemzavar, hőhullámok, szorongás, ízületi fájdalom,
- változások az ízérzésben, szájszárazság, hasmenés, hányás,
- szívdobogásérzés, szapora szívverés, fokozott fényérzékenység.

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

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

Ne vegyen be dupla adagot az elfelejtett adag pótlására.

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

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

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

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

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

#### **Hagyja abba a Cresemba szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

- súlyos allergiás reakció (anafilaxia), melynek tünetei közé tartozhat a hirtelen jelentkező zihálás, légzési problémák, az arc, az ajkak, a száj vagy a nyelv duzzanata, súlyos viszketés, izzadás, szédülés vagy ájulás, gyors szívverés vagy lüktető érzés a mellkasban.

#### **Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő mellékhatásokat észleli:**

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

#### **Egyéb mellékhatások**

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

#### **Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet

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

#### **Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1-et érinthet

- csökkent fehérvérsejtszám – ez növelheti a fertőzés és a láz kockázatát,
- csökkent vérlemezkesszám – ez növelheti a vérzés vagy a véraláfutás kockázatát,

- csökkent vörösvérsejtszám – gyengének érezheti magát vagy légszomja lehet vagy sápadt lehet a bőre,
- súlyos vérsejtszám-csökkenés – gyengének érezheti magát, véraláfutása lehet vagy fogékony lehet a fertőzésekre,
- bőrküetés, az ajkak, a száj, a nyelv vagy a torok duzzanata nehézlégzéssel (túlérzékenység),
- alacsony vércukorszint,
- alacsony magnéziumszint,
- az albumin nevű fehérje alacsony szintje a vérben,
- az értékes tápanyagok nem szívódnak fel a táplálékból (malnutrició),
- depresszió, alvászavar,
- roham, ájulás vagy ájulásérzés, szédülés,
- a bőr bizsergő, csiklandozó vagy szűrő érzése (paresztézia),
- megváltozott mentális állapot (enkefalopátia),
- ízérzés változás (diszgeuzia),
- forgó érzés vagy szédülés (vertigó),
- rendellenes szívverés – lehet túl gyors, vagy szabálytalan, vagy extra ütések – ezek észlelhetőek a szív elektromos tevékenységének vizsgálata során (elektrokardiogram vagy EKG),
- vérkeringési zavar,
- alacsony vérnyomás,
- sípoló légzés, nagyon szapora légzés, vérköpés vagy vérrel festenyezett köpet, orrvérzés,
- emésztési zavarok,
- székrekedés,
- puffadásérzet (abdominális disztenzió),
- megnagyobbodott máj,
- májgyulladás,
- bőrproblémák, vörös vagy lila foltok a bőrön (petehia), bőrgyulladás (dermatitisz), hajhullás,
- hátfájás,
- a végtagok duzzanata,
- gyengeségérzés, fáradtság, vagy álmoság, vagy általános kedvetlenség (rossz közérzet).

#### **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások:**

- anafilaxia (súlyos allergiás reakció).

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Cresemba?

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

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

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

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

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

Ne lyukassza ki a nedvességmegkötőt tartalmazó buborékot.

Ne nyelje le vagy ne használja a nedvességmegkötőt.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

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

### Gyártó:

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

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Co. Armagh  
BT63 5UA  
Egyesült Királyság (Észak-Írország)

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

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

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

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