I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 200 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg izavukonazolt 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 1 éves és idősebb betegek 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.

Az ajánlott adagolásra vonatkozó részletes információk a következő táblázatban találhatók:

1. táblázat Ajánlott adagolás

	Telítő dózis (8 óránként az első 48 órában)[1]	**Fenntartó dózis (naponta egyszer)[2]**
Felnőttek	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)[3]	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)[3]
Gyermekek és serdülők 1 évestől betöltött 18 éves életkorig		
Testtömeg ≥ 37 kg	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)[3]	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)[3]
Testtömeg < 37 kg	5,4 mg/ttkg izavukonazol	5,4 mg/ttkg izavukonazol

[1] Összesen hat alkalmazás.
[2] Fenntartó dózis: 12–24 órával az utolsó telítő dózis után elkezdve.
[3] A feloldást és a hígítást követően.

Bármely gyermeknek és serdülőnek adagolt egyéni telítő vagy napi fenntartó dózis maximuma 200 mg izavukonazol.

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 100 mg-os és 40 mg-os kemény kapszula formájában áll rendelkezésre. A magas biohasznosulás alapján (98%, lásd 5.2 pont), az intravénás alkalmazásról a szájon át történő alkalmazásra való átállás klinikailag javallott esetben megfelelő. A részletes adagolási javaslatot lásd a Cresemba 40 mg és 100 mg kemény kapszula alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

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

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

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők dózisára vonatkozóan nem adható ajánlás, mivel nincsenek rendelkezésre álló releváns adatok.

Májkárosodás
Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt 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 felnőtt 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).

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők dózisára vonatkozóan nem adható ajánlás, mivel nincsenek rendelkezésre álló releváns adatok.

Gyermekek és serdülők
Az izavukonazol biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

<u>Az alkalmazás módja</u>

Intravénás alkalmazásra.

Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt
A CRESEMBA készítményt fel kell oldani, majd tovább kell hígítani a 0,4–0,8 mg/ml tartományba eső izavukonazol-koncentrációjú oldattá, mielőtt intravénás infúzióban, legalább 1 óra időtartam alatt beadják, ezzel csökkentve az infúzióval összefüggő reakciók kockázatát. A magasabb koncentrációk kerülendők, mivel ezek lokális irritációt okozhatnak az infúzió beadási helyén. 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 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.

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 placebóhoz 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 placebóhoz 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 ismerten 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 izavukonazollal való egyidejű alkalmazásuk esetén. Az izavukonazol egyidejű alkalmazása CYP3A4-szubsztrátokkal, például az immunszuppresszív trakrolimusszal, szirolimusszal vagy ciklosporinnal, megnövelheti ezen gyógyszerek szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő terápiás gyógyszerszint-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 izavukonazollal való egyidejű alkalmazás esetén. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CYP2B6-szubsztrátokat, különösen alacsony terápiás indexű gyógyszereket, például ciklofoszfamidot, alkalmaznak az izavukonazollal egyidejűleg. A CYP2B6-szubsztrát efavirenz izavukonazollal 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 izavukonazollal 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 felnőtt beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazolt kaptak.
Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol-koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus*-fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt az izavukonazol-dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére alkalmaztak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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 ketokonazollal ellenjavallt, mert ez a gyógyszer jelentősen megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol-expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. A többi erős CYP3A4-gátló esetében, mint a klaritromicin, indinavir és 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 dózisú 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 izavukonazollal 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 izavukonazolt 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 2. táblázat terápiás csoportok szerint tartalmazza (növekedés „↑“, csökkenés „↓“). Hacsak másként nincs jelölve, az 2. táblázatban részletezett vizsgálatokat felnőttek körében, az izavukonazol ajánlott adagjával végezték el.

2. 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**
Görcsoldók		
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.

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
Antibiotikumok		
Rifampicin (erős CYP3A4/5-induktor)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 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 dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol (erős CYP3A4/5-gátló)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol ketokonazollal történő együttes adása ellenjavallt.
Gyógynövénykészítmények		
Közönséges orbáncfű (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk jelentősen csökkenhetnek. (CYP3A4-indukció).	Az izavukonazol közönséges orbáncfűvel történő együttes adása ellenjavallt.
Immunszuppresszív szerek		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Ciklosporin: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Szirolimusz: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Takrolimusz: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz: a plazmaszinteket monitorozni, és ha szükséges, az adagolást módosítani kell.
Mikofenolát mofetil (MMF) (UGT-szubsztrát)	Mikofenolsav (MPA, aktív metabolit): AUC_{inf}: ↑ 35%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani.

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
	C_{max}: ↓ 11% (UGT-gátlás)	MMF: tanácsos az MPA-val összefüggő toxicitást monitorozni.
Prednizon (CYP3A4-szubsztrát)	Prednizolon (aktív szubsztrát): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (CYP3A4-gátlás) Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek. (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.
Opioidok		
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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Metadon (CYP3A4/5, 2B6 és 2C9 szubsztrát)	S-metadon (inaktív ópiát-izomer) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% A terminális felezési idő 40%-os csökkenése R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metadon: az adagolást nem szükséges módosítani.
Rákellenes gyógyszerek		
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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-, CYP3A4-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid aktív metabolitjainak koncentrációi növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP2B6-indukció, CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatásosság elmaradását vagy a toxicitás növekedését minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.

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
Metotrexát (BCRP-, OAT1-, OAT3-szubsztrát)	Metotrexát: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-hidroxi metabolit: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Antiemetikumok		
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.
Antidiabetikumok		
Metformin (OCT1-, OCT2- és MATE1-szubsztrát)	Metformin: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23% (OCT2-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8- és OATP1B1-szubsztrát)	Repaglinid: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.
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.
Antikoagulánsok		
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 eseten az adagolást csökkenteni kell.
Warfarin (CYP2C9-szubsztrát)	S-warfarin AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-warfarin AUC_{inf}: ↑ 20%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Warfarin: az adagolást nem szükséges módosítani.

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
	C_{max}: ↓ 7%	
Antiretrovirális készítmények		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a)] Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Ismeretlen mechanizmus) Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 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.
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir:[b)] AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 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.

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
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.
Savlekötők		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Lipidszintcsökkentő gyógyszerek		
Atorvasztatin és egyéb sztatinok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin) (CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok)	Atorvasztatin : AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 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.

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
Antiarrhythmikumok		
Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: a digoxin-szérumkoncentrációkat monitorozni kell, és az adagolást azok alapján kell beállítani.
Orális fogamzásgátlók		
Etinilösztradiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztradiol AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Noretindron AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztradiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
Köhögéscsillapítók		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
Benzodiazepinek		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Köszvényellenes gyógyszerek		
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 eseten az adagolást csökkenteni kell.
Természetes eredetű készítmények		
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
A dohányzásról való leszokást segítő szerek		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 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_{inf} = a plazmakoncentráció-idő profil végtelenbe extrapolált görbe alatti területe; AUC_{tau} = dinamikus egyensúlyi állapotban 24 órás intervallumú plazmakoncentráció-idő profil görbe alatti területe; C_{max} = plazma-csúcskoncentráció; $C_{min,ss}$ = mélyponti vérszint dinamikus egyensúlyi állapotban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.
Az állatokkal végzett vizsgálatok reproduktív 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, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az izavukonazol/az izavukonazol metabolitjainak kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont).

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

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 termékenységkárosítást 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha zavartságot, aluszékonyságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb, kezeléssel összefüggő mellékhatások felnőttek esetében 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 felnőttek esetében a 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 3. táblázat a felnőttek 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 (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥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.

3. táblázat A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszerenkénti osztályozás és gyakoriság szerinti összefoglalása

Szervrendszer	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia^; pancytopenia; leukopenia^; anaemia^
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Túlérzékenység^
Nem ismert	Anaphylaxiás reakció*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság^;
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Delírium^#;
Nem gyakori	Depresszió; insomnia^
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsio^; syncope; szédülés; paraesthesia^; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia;
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia^; palpitatio; Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Thrombophlebitis^
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Dyspnoe^; akut légzési elégtelenség^
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányás; hasmenés; hányinger; hasi fájdalom^
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek^#
Nem gyakori	Hepatomegalia, hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Kiütés^; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkiütés; dermatitis^

Szervrendszer	Mellékhatások
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Hátfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Mellkasi fájdalom^; fáradtság; a beadás helyén jelentkező reakciók^
Nem gyakori	Perifériás oedema^; rossz közérzet; gyengeség

^ 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 alkalikusfoszfatáz-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 kontrollos 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.

Gyermekek és serdülők

Az izavukonazol klinikai biztonságosságát az izavukonazol legalább egy intravénás vagy orális dózisát kapó, 77 gyermek és serdülő esetében vizsgálták. Ez magában foglalt 46 gyermeket és serdülőt, akik egyszeri dózisként kaptak izavukonazolt és akik egyéb gombaellenes készítményt is kaptak profilaxisként, valamint feltehetően vagy igazoltan invazív aspergillosisban vagy mucormycosisban szenvedő 31 beteget, akik elsődleges kezelésként legfeljebb 181 napig izavukonazolt kaptak. Összességében az izavukonazol biztonságossági profilja a gyermekek és a serdülők esetében a felnőttekéhez hasonló volt.

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 kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A következő tünetekről egy QT-vizsgálat során gyakrabban számoltak be, ha az izavukonazolt a

terápiás dózist meghaladó dózisban (napi 600 mg izavukonazollal egyenértékű) alkalmazták, a terápiás dózisú (napi 200 mg izavukonazollal egyenértékű) csoporthoz viszonyítva: fejfájás, szédülés, paraesthesia, aluszékonyság, figyelemzavar, dysgeusia, szájszárazság, hasmenés, orális hypoaesthesia, 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 izavukonazónium-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 fejti ki, méghozzá a citokróm P-450-függő lanoszterin-14-alfa-demetiláz gátlásán keresztül, mely a lanoszterin ergoszterinné alakításáért felelős. Ez a metilált szterin prekurzorok 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.

4. táblázat EUCAST-határértékek

***Aspergillus* spp.**	**Minimális gátló koncentráció (MIC) határértékei (mg/l)**	
	≤É (Érzékeny)	**>R (Rezisztens)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Más *Aspegillus*-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 felnőtt 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 izavukonazolt 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) értékelte. A „myITT“ populációban 123 beteg izavukonazol-, 108 beteg pedig vorikonazol-kezelésben részesült. Az összesített válasz ebben a populációban az izavukonazolra n = 43 (35%) volt, a vorikonazolra pedig n = 42 (38,9%). A korrigált kezelési eltérés (vorikonazol-izavukonazol) 4,0% (95%-os 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 felnőtt 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 izavukonazolt elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál az izavukonazol-kezelésben részesülő mucormycosisos betegeknél, 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 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 izavukonazol klinikai biztonságosságát az izavukonazol legalább egy intravénás vagy orális dózisát kapó, 77 gyermek és serdülő esetében vizsgálták, beleértve 31 gyermeket és serdülőt, akik az invazív aspergillosis vagy mucormycosis kezelésére vonatkozó klinikai vizsgálatban izavukonazolt kaptak. Az izavukonazol biztonságos és jól tolerálható volt a tervezett kezelési időtartam során az invazív aspergillosis és mucormycosis kezelésekor.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

Egészséges felnőtt 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 5. táblázat).

5. táblázat Az izavukonazol dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei CRESEMBA szájon át történő alkalmazását követően egészséges felnőtteknél

Paraméter Statisztika	**Izavukonazol 200 mg** **(n = 37)**	**Izavukonazol 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Átlag SD CV%	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
t_{max} (h)		
Medián Tartomány	3,0 2,0–4,0	4,0 2,0–4,0
AUC (h×mg/l)		
Átlag SD CV%	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Amint az alábbi, 6. 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.

6. táblázat A szájon át és intravénásan alkalmazott adag farmakokinetikai összehasonlítása (Átlag) felnőtteknél

	Izavukonazol 400 mg szájon át	**Izavukonazol 400 mg iv.**
AUC (h×mg/l)	189,5	194,0
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 dózisú, 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 izavukonazolon 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/nonlinearitás

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

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Gyermekek és serdülők
A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási rendeket három klinikai vizsgálat (n = 97) adatainak felhasználásával kidolgozott populációs farmakokinetikai (popPK) modell alkalmazásával támasztották alá; ez magában foglalt 1 év és betöltött 18. életév közötti korú gyermekek és serdülők körében lefolytatott két klinikai vizsgálatot (n = 73), akik közül 31-en kaptak izavukonazolt az invazív aspergillosis, illetve mucormycosis kezelésére.
Az izavukonazol dinamikus egyensúlyi állapotban kialakuló, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó várható expozíciói a különböző korcsoportok, testtömeg, alkalmazás módja és dózis alapján a 7. táblázatban kerülnek bemutatásra.

7. táblázat Az izavukonazol korcsoport, testtömeg, alkalmazás módja és dózis szerinti AUC-értékei (h×mg/l) dinamikus egyensúlyi állapotban

Korcsoport (évek)	Alkalmazás módja	Testtömeg (kg)	Dózis	AUCss (h×mg/l)
1 – < 3	intravénás	< 37	5,4 mg /ttkg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravénás	< 37	5,4 mg /ttkg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravénás	< 37	5,4 mg /ttkg	138 (31 – 602)
6 – < 18	szájon át	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	szájon át	18 – 24	120 m g	129 (33 – 474)
6 – < 18	szájon át	25 – 31	160 m g	140 (36 – 442)
6 – < 18	szájon át	32 – 36	200 m g	153 (30 – 753)
6 – < 18	intravénás vagy szájon át	≥ 37	200 m g	113 (27 – 488)
≥ 18	intravénás vagy szájon át	≥ 37	200 m g	101 (10 – 343)

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó várható expozíciók, az alkalmazás módjától és a korcsoporttól függetlenül, összevethetőek voltak az *Aspergillus*-fajok és más fonalas gombák okozta fertőzésben szenvedő felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatokból származó, dinamikus egyensúlyi állapotban kialakult expozíciókkal (AUCss) (átlag AUCss = 101,2 h×mg/l; szórás [SD] = 55,9, lásd 7. táblázat)

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási rend mellett várható expozíciók alacsonyabbak voltak, mint a többszörös napi, terápiás dózist meghaladó 600 mg-os izavukonazol-dózist kapó felnőtteknél mért expozíciók (5. táblázat), ahol a mellékhatások előfordulása gyakoribb volt (lásd 4.9 pont).

Vesekárosodás
Normális veseműködéssel rendelkező alanyokhoz képest sem az enyhe, sem a közepesen súlyos, sem a súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt 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^2. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adagolás módosítására. Az izavukonazol nem könnyen dializálható (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők vonatkozásában nincs rendelkezésre álló adat (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás
32 enyhe (Child–Pugh A), és 32 közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő felnőtt 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 mérsékelten 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 felnőtt betegek esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

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

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők vonatkozásában nincs rendelkezésre álló adat (lásd 4.2 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 dózisfüggő növekedésével. Patkányokon végzett kísérletekben az utódoknál a járomív fúziójának incidenciájában is dózisfüggő emelkedést mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Az izavukonazónium-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 elhalálozását okozta. Az aktív metabolitnak, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységére vagy normális fejlődésére.

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

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/ttkg/nap dózisig történő alkalmazása nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok termékenységét (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, rágcsálókkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban karcinogén hatást mutatott. A máj- és pajzsmirigydaganatokat valószínűleg egy rágcsálóspecifikus 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 IC_{50}-értékkel: 5,82 µM és 6,57 µM (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 majmoknál nem mutattak QTcF-megnyúlást 40 mg/ttkg/nap dózisig (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

<u>Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok</u>

Az izavukonazónium-szulfát fiatal patkányoknak történő adagolása hasonló toxikológiai profilt

mutatott, mint amit a felnőtt állatoknál megfigyeltek. A fiatal patkányoknál rágcsálóspecifikusnak vélt, kezeléssel összefüggő toxicitást figyeltek meg a májban és a pajzsmirigyben. Ezek az elváltozások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak. Fiatal patkányoknál a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint alapján, az izavukonazónium-szulfátra vonatkozó biztonságossági határ a szisztémás expozíció körülbelül 0,2–0,5-szerese volt a gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott klinikai fenntartó dózis mellett, a felnőtt patkányoknál megfigyeltekhez hasonlóan.

Becsült környezeti kockázat

A környezeti kockázatértékelés kimutatta, hogy az izavukonazol 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. Az elkészített koncentrátum 40 mg izavukonazolt tartalmaz milliliterenként. 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

37 kg-os és nagyobb testtömegű felnőttek, gyermekek és serdülők:

Feloldás után az elkészített koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükózoldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg 0,8 mg/ml izavukonazolt tartalmaz.

37 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

Az infúziós oldat végső izavukonazol-koncentrációjának a 0,4–0,8 mg/ml tartományban kell lennie. A magasabb koncentrációk kerülendők, mivel ezek lokális irritációt okozhatnak az infúzió beadási helyén.
A végső koncentráció eléréséhez az elkészített koncentrátum megfelelő térfogatát – a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási javaslat alapján (lásd 4.2 pont) – fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni a hígításhoz használt oldószer megfelelő mennyiségét tartalmazó infúziós zsákhoz.
Az infúziós zsák megfelelő térfogatát a következőképpen kell kiszámítani:

[Szükséges dózis (mg)/végső koncentráció (mg/ml)] – Koncentrátum térfogata (ml)

A koncentrátum hígítható 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldattal.

Alkalmazás

Az elkészített 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. Infúziós pumpák alkalmazhatók, és azokat az infúziós szerelék elé kell behelyezni. Az alkalmazott infúziós oldat tartályának méretétől függetlenül, a tartály teljes térfogatát be kell adni a teljes dózis beadásának biztosítása érdekében.

Az izavukonazolt 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 el kell végezni. A feloldott és hígított gyógyszer tárolásával kapcsolatos további információkat a 6.3 pont ismerteti.

A már meglévő intravénás szereléket 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid-oldattal vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükózoldattal 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 (https://www.ema.europa.eu) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

40 mg izavukonazolt tartalmaz CRESEMBA 40 mg kemény kapszulánként (74,5 mg izavukonazónium-szulfát formájában).

100 mg izavukonazolt tartalmaz CRESEMBA 100 mg kemény kapszulánként (186,3 mg izavukonazónium-szulfát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula: Vörösesbarna kapszula, fekete „CR40“ felirattal a kapszula felső felén. A kapszula hossza: 15,9 mm.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A CRESEMBA kemény kapszula felnőttek és 6 éves és idősebb gyermekek és serdülők 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.

A CRESEMBA 40 mg kemény kapszula gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra való.

4.2 Adagolás és alkalmazás

<u>Adagolás</u>

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.

<u>Kezelés</u>

Az ajánlott adagolásra vonatkozó részletes információk a következő táblázatokban találhatók:

1. táblázat A CRESEMBA ajánlott adagolása felnőtt betegeknél

Telítő dózis (naponta háromszor)[1]		Fenntartó dózis (naponta egyszer)[2]
8 óránként a kezelés 1. és 2. napján	**Teljes napi dózis a kezelés 1. és 2. napján**	
Két 100 mg-os kapszula	Hat 100 mg-os kapszula	Két 100 mg-os kapszula
[1] Összesen hat alkalmazás. [2] 12–24 órával az utolsó telítő dózis után elkezdve.		

2. táblázat A CRESEMBA ajánlott adagolása a 6–18 éves gyermekeknél és serdülőknél

Testtömeg (kg)	Telítő dózis (naponta háromszor)[1]		Fenntartó dózis (naponta egyszer)[2]
	8 óránként a kezelés 1. és 2. napján	**Teljes napi dózis a kezelés 1. és 2. napján**	
16 kg-tól < 18 kg-ig	Két 40 mg-os kapszula	Hat 40 mg-os kapszula	Két 40 mg-os kapszula
18 kg-tól < 25 kg-ig	Három 40 mg-os kapszula	Kilenc 40 mg-os kapszula	Három 40 mg-os kapszula
25 kg-tól < 32 kg-ig	Négy 40 mg-os kapszula	Tizenkét 40 mg-os kapszula	Négy 40 mg-os kapszula
32 kg-tól < 37 kg-ig	Egy 100 mg-os kapszula **és** két 40 mg-os kapszula	Három 100 mg-os kapszula **és** hat 40 mg-os kapszula	Egy 100 mg-os kapszula **és** két 40 mg-os kapszula
≥ 37 kg	Öt 40 mg-os kapszula **vagy** két 100 mg-os kapszula	Tizenöt 40 mg-os kapszula **vagy** hat 100 mg-os kapszula	Öt 40 mg-os kapszula **vagy** két 100 mg-os kapszula
[1] Összesen hat alkalmazás. [2] 12–24 órával az utolsó telítő dózis után elkezdve.			

Bármely betegnek adagolt egyéni telítő vagy napi fenntartó dózis maximuma 200 mg izavukonazol.

Dózisonként minden kapszulát egy időben kell bevenni.
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).

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

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

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők dózisára vonatkozóan nem adható ajánlás, mivel nincsenek rendelkezésre álló releváns adatok.

Májkárosodás
Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő felnőtt 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 felnőtt 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).

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők dózisára vonatkozóan nem adható ajánlás, mivel nincsenek rendelkezésre álló releváns adatok.

Gyermekek és serdülők
Az 1 év és betöltött 6. életév közötti korú és/vagy 16 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek, valamint a CRESEMBA kemény kapszula lenyelésére képtelen gyermekek és serdülők intravénás infúzióként kaphatnak CRESEMBA-t.

A CRESEMBA 100 mg-os kapszula alkalmazását nem vizsgálták gyermekek és serdülők esetében (lásd 4.4 pont). A CRESEMBA biztonságosságát és hatásosságát 1 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták.

Átállás intravénás infúzióra
A CRESEMBA por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában is rendelkezésre áll, amely 200 mg izavukonazolt tartalmaz.

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

Az alkalmazás módja

A CRESEMBA kapszula étkezéssel vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.
A CRESEMBA kapszulát egészben kell lenyelni. A kapszulát nem szabad szétrágni, összetörni, feloldani vagy kinyitni.

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 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 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 placebóhoz 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 placebóhoz 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 ismerten 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).

Gyermekek és serdülők

Az izavukonazolt nem vizsgálták vese- illetve májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők esetében.

A legalább 32 kg testtömegű, 6–18 éves gyermekek és serdülők kaphatnak CRESEMBA 100 mg-os kapszulát. A CRESEMBA 100 mg-os kapszula alkalmazását ugyanakkor nem vizsgálták gyermekek és serdülők esetében.

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 izavukonazollal való egyidejű alkalmazásuk esetén. Az izavukonazol egyidejű alkalmazása CYP3A4-szubsztrátokkal, például az immunszuppresszív trakrolimusszal, szirolimusszal vagy ciklosporinnal, megnövelheti ezen gyógyszerek szisztémás expozícióját. Egyidejű alkalmazás esetén megfelelő terápiás gyógyszerszint-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 izavukonazollal való egyidejű alkalmazás esetén. Ezért fokozott körültekintéssel kell eljárni, amikor CYP2B6-szubsztrátokat, különösen alacsony terápiás indexű gyógyszereket, például ciklofoszfamidot, alkalmaznak az izavukonazollal egyidejűleg. A CYP2B6-szubsztrát efavirenz izavukonazollal 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 izavukonazollal 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 felnőtt beteg vett részt, akik elsődleges kezelésként, vagy mert más gombaellenes kezelések (elsődlegesen az amfotericin B) nem voltak megfelelőek, izavukonazolt kaptak.
Egyes *Mucorales* fajok esetében a klinikai hatásossági adatok nagyon korlátozottak, gyakran csak egy-két betegre vonatkoznak (lásd 5.1 pont). Érzékenységi adatok az eseteknek csak kis részében álltak rendelkezésre. Ezek az adatok azt mutatják, hogy az *in vitro* gátláshoz szükséges izavukonazol-koncentrációk nagyon változóak a *Mucorales* renden belül a nemzetségek/fajok között, és általában magasabbak, mint az *Aspergillus*-fajok gátlásához szükséges koncentrációk. Meg kell azonban jegyezni, hogy a mucormycosis esetében nem volt dóziskereső vizsgálat, és a betegek ugyanazt az izavukonazol-dózist kapták, mint amit az invazív aspergillosis kezelésére alkalmaztak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások 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 ketokonazollal ellenjavallt, mert ez a gyógyszer jelentősen megnövelheti az izavukonazol plazmakoncentrációját (lásd 4.3 és 4.5 pont).

Az erős CYP3A4-gátló lopinavir/ritonavir esetében az izavukonazol-expozíció kétszeres növekedése volt megfigyelhető. A többi erős CYP3A4-gátló esetében, mint a klaritromicin, indinavir és 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 dózisú 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 izavukonazollal 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 izavukonazolt 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 „↓“). Hacsak másként nincs jelölve, az 3. táblázatban részletezett vizsgálatokat az izavukonazol ajánlott adagjával végezték el.

3. 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**
Görcsoldók		
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.
Antibiotikumok		
Rifampicin (erős CYP3A4/5-induktor)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 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 dózisának módosítása nem szükséges; óvatosság ajánlott, mivel a mellékhatások növekedhetnek.

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**
Gombaellenes szerek		
Ketokonazol (erős CYP3A4/5-gátló)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 422% C_{max}: ↑ 9% (CYP3A4/5-gátlás)	Az izavukonazol ketokonazollal történő együttes adása ellenjavallt.
Gyógynövénykészítmények		
Közönséges orbáncfű (erős CYP3A4/5-induktor)	Nem vizsgálták. Az izavukonazol-koncentrációk jelentősen csökkenhetnek. (CYP3A4-indukció).	Az izavukonazol közönséges orbáncfűvel történő együttes adása ellenjavallt.
Immunszuppresszív szerek		
Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Ciklosporin: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Szirolimusz: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Takrolimusz: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklosporin, szirolimusz, takrolimusz: a plazmaszinteket monitorozni, és ha szükséges, az adagolást módosítani kell.
Mikofenolát mofetil (MMF) (UGT-szubsztrát)	Mikofenolsav (MPA, aktív metabolit): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (UGT-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. MMF: tanácsos az MPA-val összefüggő toxicitást monitorozni.
Prednizon (CYP3A4-szubsztrát)	Prednizolon (aktív szubsztrát): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (CYP3A4-gátlás) Az izavukonazol-koncentrációk csökkenhetnek. (CYP3A4/5-indukció)	Az együttes alkalmazás kerülendő, kivéve, ha a lehetséges előny meghaladja a kockázatot.

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
Opioidok		
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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Metadon (CYP3A4/5, 2B6 és 2C9 szubsztrát)	S-metadon (inaktív ópiát-izomer) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% A terminális felezési idő 40%-os csökkenése R-metadon (aktív ópiát-izomer). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metadon: az adagolást nem szükséges módosítani.
Rákellenes gyógyszerek		
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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Ciklofoszfamid (CYP2B6-, CYP3A4-szubsztrát)	Nem vizsgálták. A ciklofoszfamid aktív metabolitjainak koncentrációi növekedhetnek vagy csökkenhetnek. (CYP2B6-indukció, CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ciklofoszfamid: a hatásosság elmaradását vagy a toxicitás növekedését minden esetben gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot módosítani kell.
Metotrexát (BCRP-, OAT1-, OAT3-szubsztrát)	Metotrexát: AUC_{inf}: ↓ 3% C_{max}: ↓ 11% 7-hidroxi metabolit: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 15% (Ismeretlen mechanizmus)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metotrexát: az adagolást nem szükséges módosítani.

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
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 gyógyszertoxicitási eseményt gondosan monitorozni, és szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Antiemetikumok		
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.
Antidiabetikumok		
Metformin (OCT1-, OCT2- és MATE1-szubsztrát)	Metformin: AUC_{inf}: ↑ 52% C_{max}: ↑ 23% (OCT2-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Metformin: lehet, hogy szükséges az adagolás csökkentése.
Repaglinid (CYP2C8- és OATP1B1-szubsztrát)	Repaglinid: AUC_{inf}: ↓ 8% C_{max}: ↓ 14%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Repaglinid: az adagolást nem szükséges módosítani.
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.
Antikoagulánsok		
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 eseten az adagolást csökkenteni kell.
Warfarin (CYP2C9-szubsztrát)	S-warfarin AUC_{inf}: ↑ 11% C_{max}: ↓ 12% R-warfarin AUC_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Warfarin: az adagolást nem szükséges módosítani.

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
Antiretrovirális készítmények		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (erős CYP3A4/5-gátlók és szubsztrátok)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%[a)] Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Ismeretlen mechanizmus) Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 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.
Indinavir (erős CYP3A4/5-gátló és szubsztrát)	Indinavir:[b)] AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 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.

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
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.
Savlekötők		
Ezomeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Izavukonazol: AUC_{tau}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 5%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Ezomeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Omeprazol (CYP2C19-szubsztrát és gyomor pH ↑)	Omeprazol: AUC_{inf}: ↓ 11% C_{max}: ↓ 23%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Omeprazol: az adagolást nem szükséges módosítani.
Lipidszintcsökkentő gyógyszerek		
Atorvasztatin és egyéb sztatinok (CYP3A4-szubsztrátok, pl. szimvasztatin, lovasztatin, rozuvasztatin)	Atorvasztatin : AUC_{inf}: ↑ 37% C_{max}: ↑ 3% Egyéb sztatinokat nem vizsgáltak. A sztatinok koncentrációi emelkedhetnek.	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Az atorvasztatin eredmények alapján a sztatin adagolását nem szükséges módosítani. A sztatinokra jellemző

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
(CYP3A4/5 és/vagy BCRP-szubsztrátok)	(CYP3A4/5- vagy BCRP-gátlás)	mellékhatások monitorozása ajánlott.
Antiarrhythmikumok		
Digoxin (P-gp-szubsztrát)	Digoxin: AUC_{inf}: ↑ 25% C_{max}: ↑ 33% (P-gp-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Digoxin: A digoxin-szérumkoncentrációkat monitorozni kell, és az adagolást azok alapján kell beállítani.
Orális fogamzásgátlók		
Etinilösztradiol és noretindron (CYP3A4/5-szubsztrátok)	Etinilösztradiol AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↑ 14% Noretindron AUC_{inf}: ↑ 16% C_{max}: ↑ 6%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Etinilösztradiol és noretindron: az adagolást nem szükséges módosítani.
Köhögéscsillapítók		
Dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát)	Dextrometorfán: AUC_{inf}: ↑ 18% C_{max}: ↑ 17% Dextorfán (aktív metabolit): AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 2%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Dextrometorfán: az adagolást nem szükséges módosítani.
Benzodiazepinek		
Midazolám (CYP3A4/5-szubsztrát)	Szájon át alkalmazott midazolám: AUC_{inf}: ↑ 103% C_{max}: ↑ 72% (CYP3A4-gátlás)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Midazolám: a klinikai jelek és tünetek gondos monitorozása javasolt, szükség esetén az adagot csökkenteni kell.
Köszvényellenes gyógyszerek		
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 eseten az adagolást csökkenteni kell.
Természetes eredetű készítmények		
Koffein (CYP1A2-szubsztrát)	Koffein: AUC_{inf}: ↑ 4% C_{max}: ↓ 1%	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Koffein: az adagolást nem szükséges módosítani.
A dohányzásról való leszokást segítő szerek		
Bupropion (CYP2B6-szubsztrát)	Bupropion: AUC_{inf}: ↓ 42% C_{max}: ↓ 31% (CYP2B6-indukció)	Az izavukonazol adagolását nem szükséges módosítani. Bupropion: szükség esetén az adagot emelni kell.

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A CRESEMBA terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok.
Az állatokkal végzett vizsgálatok reproduktív 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, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok az izavukonazol/az izavukonazol metabolitjainak kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe (lásd 5.3 pont).

Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

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 termékenységkárosítást 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 a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek kerüljék a gépjárművezetést és a gépek kezelését, ha zavartságot, aluszékonyságot, ájulást és/vagy szédülést tapasztalnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb kezeléssel összefüggő mellékhatások felnőttek esetében 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 felnőttek esetében a 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 4. táblázat a felnőttek 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 (≥1/10); gyakori (≥1/100 – <1/10); nem gyakori (≥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.

4. táblázat A mellékhatások MedDRA szerinti szervrendszerenkénti osztályozás és gyakoriság szerinti összefoglalása

Szervrendszer	Mellékhatások
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Neutropenia; thrombocytopenia^; pancytopenia; leukopenia^; anaemia^
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Nem gyakori	Túlérzékenység^
Nem ismert	Anaphylaxiás reakció*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Gyakori	Hypokalaemia; csökkent étvágy
Nem gyakori	Hypomagnesaemia; hypoglycaemia; hypalbuminaemia; alultápláltság^
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	Delírium^#
Nem gyakori	Depresszió; insomnia^
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Fejfájás; aluszékonyság
Nem gyakori	Convulsio^; syncope; szédülés; paraesthesia^; Encephalopathia; presyncope; peripherias neuropathia; dysgeusia
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	Pitvarfibrilláció; tachycardia; bradycardia^; palpitatio; Pitvari flutter; rövidült QT-szakasz; supraventricularis tachycardia; kamrai extrasystole; supraventricularis extrasystole

Szervrendszer	Mellékhatások
Érbetegségek és tünetek	
Gyakori	Thrombophlebitis^
Nem gyakori	Keringésösszeomlás, hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori	Dyspnoe^; akut légzési elégtelenség^
Nem gyakori	Bronchospasmus; tachypnoe; haemoptysis; epistaxis
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	Hányás; hasmenés; hányinger; hasi fájdalom^
Nem gyakori	Emésztési zavar; székrekedés; haspuffadás
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Emelkedett májfunkciós értékek^#
Nem gyakori	Hepatomegalia, hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Gyakori	Kiütés^; viszketés
Nem gyakori	Petechia; alopecia; gyógyszer okozta bőrkiütés; dermatitis^
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nem gyakori	Hátfájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	Veseelégtelenség
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Gyakori	Mellkasi fájdalom^; fáradtság
Nem gyakori	Perifériás oedema^; Rossz közérzet^; Gyengeség

^ 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 alkalikusfoszfatáz-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 kontrollos 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.

Gyermekek és serdülők

Az izavukonazol klinikai biztonságosságát az izavukonazol legalább egy intravénás vagy orális dózisát kapó, 77 gyermek és serdülő esetében vizsgálták. Ez magában foglalt 46 gyermeket és serdülőt, akik egyszeri dózisként kaptak izavukonazolt és akik egyéb gombaellenes készítményt is kaptak profilaxisként, valamint feltehetően vagy igazoltan invazív aspergillosisban vagy mucormycosisban szenvedő 31 beteget, akik elsődleges kezelésként legfeljebb 181 napig izavukonazolt kaptak.

Összességében az izavukonazol biztonságossági profilja a gyermekek és a serdülők esetében a felnőttekéhez hasonló volt.

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 kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

A következő tünetekről egy QT-vizsgálat során gyakrabban számoltak be, ha az izavukonazolt a terápiás dózist meghaladó dózisban (napi 600 mg izavukonazollal egyenértékű) alkalmazták, a terápiás dózisú (napi 200 mg izavukonazollal egyenértékű) csoporthoz viszonyítva: fejfájás, szédülés, paraesthesia, aluszékonyság, figyelemzavar, dysgeusia, szájszárazság, hasmenés, orális hypoaesthesia, 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 izavukonazónium-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 fejti ki, méghozzá a citokróm P-450-függő lanoszterin-14-alfa-demetiláz gátlásán keresztül, mely a lanoszterin ergoszterinné alakításáért felelős. Ez a metilált szterin prekurzorok 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.

5. táblázat EUCAST-határértékek

***Aspergillus* spp.**	**Minimális gátló koncentráció (MIC) határértékei (mg/l)**	
	≤É (Érzékeny)	**>R (Rezisztens)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Más *Aspegillus*-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 felnőtt 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 izavukonazolt 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) értékelte. A „myITT“ populációban 123 beteg izavukonazol-, 108 beteg pedig vorikonazol-kezelésben részesült. Az összesített válasz ebben a populációban az izavukonazolra n = 43 (35%) volt, a vorikonazolra pedig n = 42 (38,9%). A korrigált kezelési eltérés (vorikonazol-izavukonazol) 4,0% (95%-os 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 felnőtt 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 izavukonazolt elsődleges kezelésként kapó, mucormycosisos betegekben és 43,8% (7/16) volt azoknál az izavukonazol-kezelésben részesülő mucormycosisos betegeknél, 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 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 izavukonazol klinikai biztonságosságát az izavukonazol legalább egy intravénás vagy orális dózisát kapó, 77 gyermek és serdülő esetében vizsgálták, beleértve 31 gyermeket és serdülőt, akik az invazív aspergillosis vagy mucormycosis kezelésére vonatkozó klinikai vizsgálatban izavukonazolt kaptak. Az izavukonazol biztonságos és jól tolerálható volt a tervezett kezelési időtartam során az invazív aspergillosis és mucormycosis kezelésekor.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

Egészséges felnőtt 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 6. táblázat).

6. táblázat Az izavukonazol dinamikus egyensúlyi farmakokinetikai paraméterei CRESEMBA szájon át történő alkalmazását követően egészséges felnőtteknél

Paraméter Statisztika	**Izavukonazol 200 mg** **(n = 37)**	**Izavukonazol 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Átlag SD CV%	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
t_{max} (h)		
Medián Tartomány	3,0 2,0–4,0	4,0 2,0–4,0
AUC (h×mg/l)		
Átlag SD CV%	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Amint az alábbi, 7. 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.

7. táblázat A szájon át és intravénásan alkalmazott adag farmakokinetikai összehasonlítása (Átlag) felnőtteknél

	Izavukonazol 400 mg szájon át	**Izavukonazol 400 mg iv.**
AUC (h×mg/l)	189,5	194,0
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 dózisú, 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 izavukonazolon 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/nonlinearitás

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

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Gyermekek és serdülők
A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási rendeket három klinikai vizsgálat (n = 97) adatainak felhasználásával kidolgozott populációs farmakokinetikai (popPK) modell alkalmazásával támasztották alá; ez magában foglalt 1 év és betöltött 18. életév közötti korú gyermekek és serdülők körében lefolytatott két klinikai vizsgálatot (n = 73), akik közül 31-en kaptak izavukonazolt az invazív aspergillosis, illetve mucormycosis kezelésére.

Az izavukonazol dinamikus egyensúlyi állapotban kialakuló, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó várható expozíciói a különböző korcsoportok, testtömeg, alkalmazás módja és dózis alapján a 8. táblázatban kerülnek bemutatásra.

8. táblázat Az izavukonazol korcsoport, testtömeg, alkalmazás módja és dózis szerinti AUC-értékei (h×mg/l) dinamikus egyensúlyi állapotban

Korcsoport (évek)	Alkalmazás módja	Testtömeg (kg)	Dózis	AUCss (h×mg/l)
1 – < 3	intravénás	< 37	5,4 mg/ttkg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravénás	< 37	5,4 mg/ttkg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravénás	< 37	5,4 mg/ttkg	138 (31 – 602)
6 – < 18	szájon át	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	szájon át	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	szájon át	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	szájon át	32 – 36	200 mg	153 (30 – 753)
6 – < 18	intravénás vagy szájon át	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	intravénás vagy szájon át	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó várható expozíciók, az alkalmazás módjától és a korcsoporttól függetlenül, összevethetőek voltak az *Aspergillus*-fajok és más fonalas gombák okozta fertőzésben szenvedő felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatokból származó, dinamikus egyensúlyi állapotban kialakult expozíciókkal (AUCss) (átlag AUCss = 101,2 h×mg/l; szórás [SD] = 55,9, lásd 8. táblázat)

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási rend mellett várható expozíciók alacsonyabbak voltak, mint a többszörös napi, terápiás dózist meghaladó 600 mg-os izavukonazol-dózist kapó felnőtteknél mért expozíciók (6. táblázat), ahol a mellékhatások előfordulása gyakoribb volt (lásd 4.9 pont).

Vesekárosodás
Normális veseműködéssel rendelkező alanyokhoz képest sem az enyhe, sem a közepesen súlyos, sem a súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt 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^2. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében, beleértve a végstádiumú vesebetegségben szenvedőket is, nincs szükség az adagolás módosítására. Az izavukonazol nem könnyen dializálható (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők vonatkozásában nincs rendelkezésre álló adat (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás
32 enyhe (Child–Pugh A) és 32 közepesen súlyos (Child–Pugh B) májkárosodásban szenvedő felnőtt 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 mérsékelten 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 felnőtt betegek esetében nincs szükség az adagolás módosítására.

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

Májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők vonatkozásában nincs rendelkezésre álló adat (lásd 4.2 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 dózisfüggő növekedésével. Patkányokon végzett kísérletekben az utódoknál a járomív fúziójának incidenciájában is dózisfüggő emelkedést mutattak ki (lásd 4.6 pont).

Az izavukonazónium-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 elhalálozását okozta. Az aktív metabolitnak, az izavukonazolnak az *in utero* expozíció során nem volt hatása a túlélő kölykök termékenységére vagy normális fejlődésére.

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

Az izavukonazol szájon át, 90 mg/ttkg/nap dózisig történő alkalmazása nem befolyásolta a hím és nőstény patkányok termékenységét (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, rágcsálókkal végzett karcinogenitási vizsgálatokban karcinogén hatást mutatott. A máj- és pajzsmirigydaganatokat valószínűleg egy rágcsálóspecifikus 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 IC_{50}-értékkel: 5,82 µM és 6,57 µM (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 majmoknál nem mutattak QTcF-megnyúlást 40 mg/ttkg/nap dózisig (a 200 mg-os humán klinikai fenntartó izavukonazol-adag mellett a szisztémás expozíció körülbelül 1,0-szerese).

Fiatal állatokkal végzett vizsgálatok

Az izavukonazónium-szulfát fiatal patkányoknak történő adagolása hasonló toxikológiai profilt mutatott, mint amit a felnőtt állatoknál megfigyeltek. A fiatal patkányoknál rágcsálóspecifikusnak vélt, kezeléssel összefüggő toxicitást figyeltek meg a májban és a pajzsmirigyben. Ezek az elváltozások nem tekinthetők klinikailag relevánsnak. Fiatal patkányoknál a megfigyelhető káros hatást nem okozó szint alapján, az izavukonazónium-szulfátra vonatkozó biztonságossági határ a szisztémás expozíció körülbelül 0,2–0,5-szerese volt a gyermekeknél és serdülőknél alkalmazott klinikai fenntartó dózis mellett, a felnőtt patkányoknál megfigyeltekhez hasonlóan.

Becsült környezeti kockázat

A környezeti kockázatértékelés kimutatta, hogy az izavukonazol kockázatot jelenthet a vízi környezetre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula:

A kapszula tartalma
magnézium-citrát (vízmentes)
mikrokristályos cellulóz (E460)
talkum (E553b)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
sztearinsav

Kapszulahéj
hipromellóz
vörös vas-oxid (E172)
titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték
sellak (E904)
propilénglikol (E1520)
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula:

A kapszula tartalma
magnézium-citrát (vízmentes)
mikrokristályos cellulóz (E460)
talkum (E553b)
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
sztearinsav

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

Jelölőfesték
sellak (E904)
propilénglikol (E1520)
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 ºC-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula:

35 kemény kapszula (hét alumínium buborékcsomagolásban), minden egyes kapszulabuborék kapcsolódik egy nedvességmegkötőt tartalmazó buborékhoz.

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula:

14 kemény kapszula (két alumínium buborékcsomagolásban), 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)

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg kemény kapszula: EU/1/15/1036/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula:

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. augusztus 22.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma:

CRESEMBA 100 mg kemény kapszula:

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 (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **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. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező 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 kockázatminimalizálásra 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 izavukonazolt 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)

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

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

EXP

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 ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

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

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, 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 izavukonazolt 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)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.
A buborékcsomagolás 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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 ºC-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 ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

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

Buborékcsomagolás – 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

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Ne nyelje le a nedvességmegkötőt.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz – 40 mg-os kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula
izavukonazol

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg izavukonazolt tartalmaz kemény kapszulánként (74,5 mg izavukonazónium-szulfát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

35 db kemény kapszula

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.
A buborékcsomagolás 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

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 ºC-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/1/15/1036/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CRESEMBA 40 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

Buborékcsomagolás – 40 mg-os kemény kapszula

1. A GYÓGYSZER NEVE

CRESEMBA 40 mg kemény kapszula
izavukonazol

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Basilea

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

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 fejti ki hatását.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Cresemba?
A Cresemba-t 1 éves és idősebb betegeknél 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 adagban alkalmazott 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).

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 adható 1 évesnél fiatalabb gyermekeknek, 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 adagban alkalmazott 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 rendeli. 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.

Az ajánlott adag:

	Az első két napra vonatkozó kezdő adag (8 óránként az első 48 órában)[1]	Fenntartó adag az első két napot követően (naponta egyszer)[2]
Felnőttek	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)
Gyermekek és serdülők 1 éves kortól betöltött 18 éves életkorigg		
Testtömeg < 37 kg	5,4 mg/testtömegkilogramm izavukonazol	5,4 mg/testtömegkilogramm izavukonazol
Testtömeg ≥ 37 kg	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)	200 mg izavukonazol (egy injekciós üveg)
[1] Összesen hat alkalmazás. [2] 12–24 órával az utolsó kezdő adag után elkezdve.		

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

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

Ha az előírtnál több Cresemba-t alkalmazott
Ha úgy gondolja, hogy túl sok Cresemba-t alkalmazott, haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Mellékhatások léphetnek fel Önnél, úgy mint:
- fejfájás, szédülés, nyugtalanság vagy álmosság,
- 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,
- zavartság (delírium),
- fejfájás,
- álmosság,
- 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 álmosság,
- 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,
- bőrkiütés, 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 szúró érzése (paresztézia),
- megváltozott mentális állapot (enkefalopátia),
- ízérzésváltozás (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 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 álmosság, 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 betegtájékoztatóban 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 (EXP) 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 izavukonazónium-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 képviseletéhez:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800
España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00
France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40
Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777
Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50
Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21
Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775
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
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

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 (https://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. Az elkészített koncentrátum milliliterenként 40 mg izavukonazolt tartalmaz. 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

37 kg-os és nagyobb testtömegű felnőttek, gyermekek és serdülők:

Feloldás után az elkészített koncentrátum teljes mennyiségét el kell távolítani a gyógyszeres üvegből és hozzáadni egy infúziós tasakhoz, ami 250 ml 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú injekcióhoz való nátrium-klorid-oldatot, vagy 50 mg/ml (5%) koncentrációjú glükózoldatot tartalmaz. Az infúziós oldat megközelítőleg 0,8 mg/ml izavukonazolt tartalmaz.

37 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők:

Az infúziós oldat végső izavukonazol-koncentrációjának a 0,4–0,8 mg/ml tartományban kell lennie. A magasabb koncentrációk kerülendők, mivel ezek lokális irritációt okozhatnak az infúzió beadási helyén.
A végső koncentráció eléréséhez az elkészített koncentrátum megfelelő térfogatát – a gyermekekre és serdülőkre vonatkozó adagolási javaslat alapján (lásd 3. pont) – fel kell szívni az injekciós üvegből és hozzá kell adni a hígításhoz használt oldószer megfelelő mennyiségét tartalmazó infúziós zsákhoz.

Az infúziós zsák megfelelő térfogatát a következőképpen kell kiszámítani:

[Szükséges dózis (mg)/végső koncentráció (mg/ml)] – Koncentrátum térfogata (ml)

A koncentrátum hígítható 9 mg/ml-es (0,9%-os) injekcióhoz való nátrium-klorid oldattal vagy 50 mg/ml-es (5%-os) glükózoldattal.

Alkalmazás

Az elkészített 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. Infúziós pumpák alkalmazhatók, és azokat az infúziós szerelék elé kell behelyezni. Az alkalmazott infúziós oldat tartályának méretétől függetlenül a tartály teljes térfogatát be kell adni a teljes dózis beadásának biztosítása érdekében.

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

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

Betegtájékoztató: Információk a betegek számára

Cresemba 40 mg kemény kapszula
Cresemba 100 mg kemény kapszula
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.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa 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 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 fejti ki hatását.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Cresemba?
A Cresemba-t felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél 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 adagban alkalmazott 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).

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 kapszula nem adható 1 és 6 éves kor közötti gyermekeknek, mert ezt a gyógyszerformát nem vizsgálták ebben a korcsoportban. A 6 éves és idősebb, legalább 32 kg testtömegű gyermekek és serdülők részére a kezelőorvosa felírhatja a Cresemba 100 mg kapszulát. Egyéb gyógyszerformák alkalmasabbak az olyan gyermekek és serdülők esetében, akik nem tudják lenyelni a kapszulákat. Erről kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

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 adagban alkalmazott 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 rendeli. 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.

Az ajánlott adag:

Felnőtt betegek		
Kezdő adag (naponta háromszor)[1]		**Szokásos adag az első két napot követően: naponta egyszer[2]**
8 óránként az 1. és a 2. napon	**Teljes napi adag az 1. és a 2. napon**	
Két 100 mg-os kapszula	Hat 100 mg-os kapszula	Két 100 mg-os kapszula
[1] Összesen hat adag. [2] 12-24 órával az utolsó kezdő adag után elkezdve.		

Gyermekek és serdülők 6 éves kortól betöltött 18 éves életkorig			
Testtömeg (kg)	**Kezdő adag (napi háromszor)[1]**		**Szokásos adag az első két napot követően: naponta egyszer[2]**
	8 óránként az 1. és a 2. napon	**Teljes napi adag az 1. és a 2. napon**	
16 kg-tól < 18 kg-ig	Két 40 mg-os kapszula	Hat 40 mg-os kapszula	Két 40 mg-os kapszula
18 kg-tól < 25 kg-ig	Három 40 mg-os kapszula	Kilenc 40 mg-os kapszula	Három 40 mg-os kapszula
25 kg-tól < 32 kg-ig	Négy 40 mg-os kapszula	Tizenkét 40 mg-os kapszula	Négy 40 mg-os kapszula
32 kg-tól < 37 kg-ig	Egy 100 mg-os kapszula **és** két 40 mg-os kapszula	Három 100 mg-os kapszula **és** hat 40 mg-os kapszula	Egy 100 mg-os kapszula **és** két 40 mg-os kapszula
≥ 37 kg	Öt 40 mg-os kapszula **vagy** két 100 mg-os kapszula	Tizenöt 40 mg-os kapszula **vagy** hat 100 mg-os kapszula	Öt 40 mg-os kapszula **vagy** két 100 mg-os kapszula
[1] Összesen hat adag. [2] 12–24 órával az utolsó kezdő adag után elkezdve.			

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél
A Cresemba 100 mg kapszula alkalmazását gyermekek és serdülők esetében nem vizsgálták. A kezelőorvosa a legalább 32 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek adhat Cresemba 100 mg kapszulát.

Egyéb gyógyszerformák alkalmasabbak az olyan gyermekek és serdülők esetében, akik nem tudják lenyelni a kapszulákat. Erről kérdezze kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Amíg a kezelőorvosa másképp nem rendeli, 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 álmosság,
- 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 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,
- zavartság (delírium),
- fejfájás,
- álmosság,
- 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 álmosság.

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,
- bőrkiütés, 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 szúró 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 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 álmosság, 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 betegtájékoztatóban 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 (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 ºC-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. Vagy 74,5 mg izavukonazónium-szulfátot tartalmaz kapszulánként, amely 40 mg izavukonazolnak felel meg (a Cresemba 40 mg kemény kapszulára vonatkozóan), vagy 186,3 mg izavukonazónium-szulfátot tartalmaz kapszulánként, amely 100 mg izavukonazolnak felel meg (a Cresemba 100 mg kemény kapszulára vonatkozóan).
- Egyéb összetevők:
  - A kapszula tartalma: magnézium-citrát (vízmentes), mikrokristályos cellulóz (E460), talkum (E553b), vízmentes kolloid szilícium-dioxid, sztearinsav.
  - Kapszulahéj a Cresemba 40 mg kemény kapszulára vonatkozóan: hipromellóz, vörös vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171).
  - Kapszulahéj a Cresemba 100 mg kemény kapszulára vonatkozóan: hipromellóz, vörös vas-oxid (E172) (csak a kapszula alsó része), titán-dioxid (E171), gellángumi, kálium-acetát, nátrium-edetát, nátrium-lauril-szulfát.
  - Jelölőfesték: sellak (E904), propilénglikol (E1520), kálium-hidroxid, fekete vas-oxid (E172).

Milyen a Cresemba külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Cresemba 40 mg kemény kapszula vörösesbarna kapszula, fekete „CR40“ felirattal a kapszula felső felén.

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

A Cresemba 40 mg kemény kapszula 35 kapszulát tartalmazó dobozban kapható. Egy doboz hét alumínium buborékcsomagolást tartalmaz, egyenként 5 darab kapszulával.

A Cresemba 100 mg kemény kapszula 14 kapszulát tartalmazó dobozban kapható. Egy doboz két alumínium buborékcsomagolást 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 képviseletéhez:

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 A.E.
Τηλ: +30 210 67 85 800
España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00
France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40
Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777
Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland
Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50
Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21
Κύπρος
Pfizer ΕΛΛΑΣ A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690
Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775
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
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

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 (https://www.ema.europa.eu) található.