I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 200 mg izavukonazolo (372,6 mg izavukonazonio sulfato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
Balti arba geltoni milteliai

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CRESEMBA skirtas 1 metų amžiaus ir vyresniems pacientams:
- invazinei aspergiliozei gydyti;
- mukormikozei gydyti (tiems pacientams, kuriems netinka amfotericinas B) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Laukiant ligos diagnozės patvirtinimo specialiais diagnostiniais tyrimais, galima pradėti ankstyvąjį tikslinį gydymą (prevencinį arba pagal diagnozę taikomą gydymą). Tačiau, gavus specialių diagnostinių tyrimų rezultatus, reikia atitinkamai pritaikyti priešgrybelinį gydymą.

Išsami informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama lentelėje toliau.

1 lentelė. Dozavimo rekomendacijos

	Įsotinamoji dozė (kas 8 valandas per pirmąsias 48 valandas)[1]	**Palaikomoji dozė (kartą per parą)[2]**
Suaugusieji	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)[3]	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)[3]
Pacientai vaikai, kurių amžius nuo 1 metų iki mažiau nei 18 metų		
Kūno svoris ≥ 37 kg	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)[3]	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)[3]
Kūno svoris < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazolo	5,4 mg/kg izavukonazolo

[1] Iš viso šeši skyrimai.
[2] Palaikomoji dozė: pradedama vartoti praėjus nuo 12 iki 24 valandų po paskutinės įsotinamosios dozės.
[3] Po paruošimo ir praskiedimo.

Didžiausia bet kuri atskira įsotinamoji ar palaikomoji paros dozė, kurią galima skirti bet kuriam pacientui vaikui, yra 200 mg izavukonazolo.

Terapijos trukmė turi būti nustatoma pagal klinikinį atsaką (žr. 5.1 skyrių).

Gydant ilgiau negu 6 mėnesius reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

Perėjimas prie geriamojo izavukonazolo
CRESEMBA tiekiamas 100 mg ir 40 mg kietųjų kapsulių pavidalu. Kadangi geriamojo vaisto biologinis įsisavinamumas yra didelis (98 %, žr. 5.2 skyrių), perėjimas nuo intraveninio prie geriamojo vartojimo yra tinkamas, esant klinikinėms indikacijoms. Išsami informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama CRESEMBA 40 mg ir 100 mg kietųjų kapsulių vaistų preparato santraukos 4.2 skyriuje.

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia; tačiau klinikinių duomenų apie senyvų pacientų gydymą yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Suaugusiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant paskutinės stadijos inkstų liga sergančius pacientus, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams vaikams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, nes nėra atitinkamų duomenų.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A ir B klasės), dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su suaugusiais pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaisto vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams vaikams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, nes nėra atitinkamų duomenų.

Vaikų populiacija
Izavukonazolo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 metų vaikams neištirti.

<u>Vartojimo metodas</u>

Leisti į veną.

Atsargumo priemonės ruošiant ir vartojant šį vaistinį preparatą
Prieš vartojimą CRESEMBA reikia paruošti ir taip praskiesti, kad izavukonazolo koncentracijos intervalas būtų 0,4–0,8 mg/ml; infuzijos trukmė turi būti ne trumpesnė nei 1 valanda, kad sumažėtų su infuzija susijusių reakcijų rizika. Didesnių koncentracijų reikia vengti, nes jos gali sukelti vietinį dirginimą infuzijos vietoje. Infuziją reikia atlikti naudojant infuzijų rinkinį su vidiniu filtru, turinčiu iš polietersulfono (PES) pagamintą mikroporų membraną, kurios poros dydis yra nuo 0,2 iki 1,2 µm. CRESEMBA galima vartoti tik kaip intraveninę infuziją.

CRESEMBA ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su ketokonazolu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su didele ritonaviro doze (> 200 mg kas 12 valandų) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, ilgo poveikio barbitūratai (pvz., fenobarbitaliu), fenitoinas ir jonažolė arba su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip efavirenzas, nafcilinas ir etravirinas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems yra šeiminis trumpo QT sindromas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Padidėjęs jautrumas izavukonazolui gali sukelti tokias nepageidaujamas reakcijas kaip anafilaksinė reakcija, hipotenzija, kvėpavimo nepakankamumas, dusulys, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas, niežėjimas ir išbėrimas (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti izavukonazolo vartojimą ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

Skirti izavukonazolo pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas kitiems priešgrybeliniams azolo grupės preparatams, reikia atsargiai.

Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų, kad leidžiant izavukonazolo į veną būta su infuzija susijusių reakcijų, tokių kaip hipotenzija, dusulys, svaigulys, parestezija, pykinimas ir galvos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Šioms reakcijoms pasireiškus, infuziją reikia nutraukti.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų, kad gydant priešgrybeliniais azolo grupės preparatais pasitaikė sunkių nepageidaujamų odos reakcijų, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono sindromas. Jeigu pacientui išsivysto sunki nepageidaujama odos reakcija, CRESEMBA vartojimą reikia nutraukti.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Sutrumpėjęs QT intervalas
Izavukonazolo negalima vartoti pacientams, kuriems yra šeiminis trumpo QT intervalo sindromas (žr. 4.3 skyrių).
Viename QT tyrime su sveikais žmonėmis nustatyta, kad izavukonazolas trumpino QTc intervalą priklausomai nuo koncentracijos. Esant 200 mg dozavimo režimui, mažiausiųjų kvadratų vidurkio (MKV) skirtumas, lyginant su placebu, sudarė 13,1 ms praėjus 2 valandoms po dozės [90 % CI: 17,1, 9,1 ms]. Padidinus dozę iki 600 mg, MKV skirtumas, lyginant su placebu, buvo 24,6 ms praėjus 2 valandoms po dozės [90 % CI: 28,7, 20,4 ms].

Reikia būti atsargiems skiriant izavukonazolo pacientams, vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, trumpina QT intervalą, pavyzdžiui, rufinamido.

Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas kraujyje ar hepatitas

Klinikinių tyrimų metu nustatytas padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Dėl kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo nutraukti izavukonazolo vartojimą reikėjo tik retais atvejais. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalingas kepenų fermentų stebėjimas. Apie hepatitą pranešta naudojant azolo grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus, įskaitant izavukonazolą.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo apsinuodijimo vaistu (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

CYP3A4/5 inhibitoriai
Ketokonazolo vartoti draudžiamas (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi lopinaviru / ritonaviru buvo pastebėta, kad izavukonazolo ekspozicija padidėjo dvigubai. Kitų stiprių CYP3A4/5 inhibitorių atveju tikėtinas ne toks stiprus efektas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4/5 inhibitoriais, izavukonazolo dozės koreguoti nereikia, tačiau patartina laikytis atsargumo, nes nepageidaujamos reakcijos į vaistą gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4/5 induktoriai
Vartojant kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip aprepitantas, prednizonas ir pioglitazonas, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali silpnai arba vidutiniškai sumažėti; vartoti kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais reikėtų vengti, nebent manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4/5 substratai, įskaitant imunosupresantus
Izavukonazolas gali būti laikomas vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitoriumi, ir, vartojant kartu izavukonazolą, CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali būti didesnė. Izavukonazolą vartojant kartu su CYP3A4 substratais, tokiais kaip imunosupresantai takrolimuzas, sirolimuzas arba ciklosporinas, šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali padidėti. Vartojant kartu gali reikėti atitinkamai stebėti vaistinio preparato veiksmingumą ir koreguoti dozę (žr. 4.5 skyrių).

CYP2B6 substratai
Izavukonazolas yra CYP2B6 induktorius. Vartojant kartu su izavukonazolu, CYP2B6 metabolizuojamų vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali sumažėti. Todėl patartina laikytis atsargumo, kai CYP2B6 substratai, ypač vaistiniai preparatai, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas, pavyzdžiui, ciklofosfamidas, yra vartojami kartu su izavukonazolu. CYP2B6 substrato efavirenzo vartoti su izavukonazolu negalima, nes efavirenzas yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius (žr. 4.3 skyrių).

P-gp substratai
Izavukonazolas gali sustiprinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, ekspoziciją. Vartojant kartu su izavukonazolu, gali reikėti koreguoti dozę vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, ypač tų vaistinių preparatų, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas, pavyzdžiui, digoksino, kolchicino ir dabigatrano eteksilato (žr. 4.5 skyrių).

Klinikinių duomenų ribotumai

Klinikinių duomenų apie izavukonazolo vartojimą gydant mukormikozę gauta tik iš vieno perspektyvinio nekontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 37 įrodyta arba tikėtina mukormikoze sergantys suaugę pacientai. Izavukonazolas jiems buvo skiriamas kaip pirminio gydymo priemonė arba dėl to, kad kiti priešgrybeliniai gydymo būdai (visų pirma amfotericinas B) buvo netinkami.
Kalbant apie atskiras *Mucorales* rūšis, duomenų apie klinikinį veiksmingumą yra labai mažai, dažnai jie apsiriboja vienu ar dviem pacientais (žr. 5.1 skyrių). Jautrumo duomenų gauta tik iš vieno mažo atvejų pogrupio. Šie duomenys rodo, kad slopinimui *in vitro* reikalinga izavukonazolo koncentracija labai skiriasi priklausomai nuo *Mucorales* eilės genčių / rūšių, ir kad paprastai ji būna didesnė nei reikalinga *Aspergillus* rūšims slopinti. Pažymėtina, kad dozės nustatymo tyrimas gydant mukormikozę

nebuvo atliktas, ir pacientams buvo skiriama tokia pati izavukonazolo dozė kaip ir gydant invazinę aspergiliozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas vaistinių preparatų poveikis izavukonazolo farmakokinetikai

Izavukonazolas yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas (žr. 5.2 skyrių). Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) CYP3A5 inhibitoriai, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali padidėti. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) CYP3A5 induktoriai, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali sumažėti.

Vaistiniai preparatai, veikiantys kaip CYP3A4/5 inhibitoriai

Negalima vartoti izavukonazolo kartu su stipriu CYP3A4/5 inhibitoriumi ketokonazolu, nes dėl šio vaistinio preparato izavukonazolo koncentracija plazmoje gali smarkiai padidėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi lopinaviru / ritonaviru buvo pastebėta, kad izavukonazolo poveikis sustiprėjo dvigubai. Vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais, tokiais kaip klaritromicinas, indinaviras ir sakvinaviras, priklausomai nuo jų santykinio stiprumo tikėtinas silpnesnis efektas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4/5 inhibitoriais, izavukonazolo dozės koreguoti nereikia, tačiau patartina laikytis atsargumo, nes nepageidaujamos reakcijos į vaistą gali sustiprėti (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant vidutinio stiprumo arba silpnus CYP3A4/5 inhibitorius, dozę koreguoti netikslinga.

Vaistiniai preparatai, veikiantys kaip CYP3A4/5 induktoriai

Negalima vartoti izavukonazolo kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, ilgo poveikio barbitūratai (pvz., fenobarbitalis), fenitoinas ir jonažolė arba su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip efavirenzas, nafcilinas ir etravirinas, nes dėl šių vaistinių preparatų izavukonazolo koncentracija plazmoje gali smarkiai sumažėti (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip aprepitantas, prednizonas ir pioglitazonas, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali silpnai arba vidutiniškai sumažėti, ir vartoti kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais reikėtų vengti, nebent manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.4 skyrių).

Negalima vartoti kartu su didelėmis ritonaviro dozėmis (> 200 mg du kartus per dieną), nes ritonaviras didelėmis dozėmis gali veikti kaip CYP3A4/5 induktorius ir izavukonazolo koncentracija plazmoje dėl to gali sumažėti (žr. 4.3 skyrių).

Galima izavukonazolo įtaka kitų vaistinių preparatų ekspozicijai

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4/5

Izavukonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitorius; vartojant izavukonazolo kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4/5 substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2B6

Izavukonazolas yra silpnas CYP2B6 induktorius; vartojant kartu su izavukonazolu CYP2B6 substratų koncentracija plazmoje gali sumažėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P-gp

Izavukonazolas yra silpnas P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius; vartojant kartu su izavukonazolu P-gp substratų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša BCRP

Izavukonazolas yra BCRP inhibitorius *in vitro*, todėl BCRP substratų koncentracija plazmoje gali padidėti. Skiriant izavukonazolo kartu su BCRP substratais, patartina laikytis atsargumo.

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus dalyvaujant pernašos baltymams

Izavukonazolas yra silpnas organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) inhibitorius. Vartojant izavukonazolą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OCT2 substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Uridindifosfatgliukuronoziltransferazių (UGT) substratai

Izavukonazolas yra silpnas UGT inhibitorius. Vartojant izavukonazolą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali šiek tiek padidėti.

Sąveikos lentelė

Izavukonazolo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveika yra apibūdinta 2 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“), informacija surūšiuota pagal vaistinių preparatų klases. Jeigu nenurodyta kitaip, 2 lentelėje apibūdinti tyrimai buvo atlikti su suaugusiaisiais naudojant rekomenduojamą izavukonazolo dozę.

2 lentelė. Sąveika

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Antikonvulsantai		
Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (stiprūs CYP3A4/5 induktoriai)	Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti (karbamazepino, fenitoino ir ilgai veikiančių barbitūratų, pavyzdžiui, fenobarbitalio, keliama CYP3A indukcija).	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir karbamazepino, fenitoino, ilgai veikiančių barbitūratų, pavyzdžiui, fenobarbitalio.
Antibakteriniai preparatai		
Rifampicinas (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 75 % (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir rifampicino.
Rifabutinas (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir rifabutino.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Nafcilinas (vidutinio stiprumo CY3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir nafcilino.
Klaritromicinas (stiprus CYP3A4/5 inhibitorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą.
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas (stiprus CYP3A4/5 inhibitorius)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 422 % C_{max}: ↑ 9 % (CYP3A4/5 inhibicija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir ketokonazolo.
Žoliniai preparatai		
Jonažolė (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4 indukcija).	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir jonažolės.
Imunosupresantai		
Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas (CYP3A4/5 substratai)	Ciklosporinas: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 6 % Sirolimuzas: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 % Takrolimuzas: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 % (CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas: reikia stebėti koncentraciją plazmoje ir prireikus koreguoti dozę.
Mikofenolato mofetilis (MMF) (UGT substratas)	Mikofenolio rūgštis (MFR, aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 35 % C_{max}: ↓ 11 % (UGT inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. MMF: patartina stebėti dėl su MFR susijusio toksiškumo.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Prednizonas (CYP3A4 substratas)	Prednizolonas (aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↓ 4 % (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.
Opioidai		
Trumpo poveikio opiatai (alfentanilis, fentanilis) (CYP3A4/5 substratas)	Neištirtas. Trumpo poveikio opiatų koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija).	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Trumpo poveikio opiatai (alfentanilis, fentanilis): reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistiniais preparatais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Metadonas (CYP3A4/5, 2B6 ir 2C9 substratas)	S-metadonas (neaktyvus opiato izomeras) AUC_{inf}: ↓ 35 % C_{max}: ↑ 1 % Galutinio pusperiodžio sumažėjimas 40 % R-metadonas (aktyvus opiato izomeras). AUC_{inf}: ↓ 10 % C_{max}: ↑ 4 % (CYP2B6 indukcija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metadonas: dozės koreguoti nereikia.
Priešvėžiniai preparatai		
Žiemės alkaloidai (vinkristinas, vinblastinas) (P-gp substratai)	Neištirtas. Žiemės alkaloidų koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Žiemės alkaloidai: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Ciklofosfamidas (CYP2B6, CYP3A4 substratas)	Neištirtas. Aktyvių ciklofosfamido metabolitų gali padaugėti arba sumažėti. (CYP2B6 indukcija, CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ciklofosfamidas: reikia atidžiai stebėti galimus veiksmingumo nebuvimo arba padidėjusio toksiškumo požymius ir prireikus koreguoti dozę.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Metotreksatas (BCRP, OAT1, OAT3 substratas)	Metotreksatas: AUC_{inf}: ↓ 3 % C_{max}: ↓ 11 % 7-hidroksimetabolitas: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 15 % (Mechanizmas nežinomas)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metotreksatas: dozės koreguoti nereikia.
Kiti priešvėžiniai preparatai (daunorubicinas, doksorubicinas, imatinibas, irinotekanas, lapatinibas, mitoksantronas, topotekanas) (BCRP substratai)	Neištirtas. Daunorubicino, doksorubicino, imatinibo, irinotekano, lapatinibo, mitoksantrono, topotekano koncentracija gali padidėti. (BCRP inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Daunorubicinas, doksorubicinas, imatinibas, irinotekanas, lapatinibas, mitoksantronas arba topotekanas: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Antiemetikai		
Aprepitantas (silpnas CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.
Priešdiabetiniai preparatai		
Metforminas (OCT1, OCT2 ir MATE1 substratas)	Metforminas: AUC_{inf}: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 23 % (OCT2 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metforminas: gali reikėti sumažinti dozę.
Repaglinidas (CYP2C8 ir OATP1B1 substratas)	Repaglinidas: AUC_{inf}: ↓ 8 % C_{max}: ↓ 14 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Repaglinidas: dozės koreguoti nereikia.
Pioglitazonas (silpnas CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.
Antikoaguliantai		
Dabigatranas eteksilatas (P-gp substratas)	Neištirtas. Dabigatrano eteksilato koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija).	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Dabigatranui eteksilatui būdingas siauras terapinis indeksas, todėl reikia stebėti ir prireikus sumažinti dozę.
Varfarinas (CYP2C9 substratas)	S-varfarinas AUC_{inf}: ↑ 11 % C_{max}: ↓ 12 % R-varfarinas AUC_{inf}: ↑ 20 % C_{max}: ↓ 7 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Varfarinas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Antiretrovirusiniai preparatai		
Lopinaviras 400 mg / ritonaviras 100 mg (Stiprūs CYP3A4/5 inhibitoriai ir substratai)	Lopinaviras: AUC_{tau}: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 23 % C_{min}, ss: ↓ 16 %[a)] Ritonaviras: AUC_{tau}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 33 % (Mechanizmas nežinomas) Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 74 % (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Lopinaviras / ritonaviras: skiriant lopinaviro 400 mg / ritonaviro 100 mg kas 12 valandų, dozės koreguoti nereikalinga, tačiau reikia atidžiai stebėti, ar nėra požymių, jog išnyko antivirusinis veiksmingumas.
Ritonaviras (skiriant dozėmis po > 200 mg kas 12 valandų) (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Didelės ritonaviro dozės gali reikšmingai sumažinti izavukonazolo koncentraciją. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir didelių ritonaviro dozių (> 200 mg kas 12 valandų).
Efavirenzas (vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius ir CYP2B6 substratas)	Neištirtas. Efavirenzo koncentracija gali sumažėti. (CYP2B6 indukcija) Izavukonazolo vaisto koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir efavirenzo.
Etravirinas (vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir etravirino.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Indinaviras (Stiprus CYP3A4/5 inhibitorius ir substratas)	Indinaviras:[b)] AUC_{inf}: ↓ 36 % C_{max}: ↓ 52 % (Mechanizmas nežinomas) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Indinaviras: reikia atidžiai stebėti galimus antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymius ir prireikus padidinti dozę.
Sakvinaviras (stiprus CYP3A4 inhibitorius)	Neištirtas. Sakvinaviro koncentracija gali sumažėti (kaip buvo stebėta lopinaviro / ritonaviro atveju) arba padidėti. (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Sakvinaviras: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę
Kiti proteazių inhibitoriai (pvz., fosamprenaviras) (stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitoriai ir substratai)	Neištirtas. Proteazių inhibitoriaus koncentracijos gali sumažėti (kaip buvo stebėta lopinaviro / ritonaviro atveju) arba padidėti. (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Proteazių inhibitoriai: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę.
Kiti NNATI (pvz., nevirapinas) (CYP3A4/5 ir 2B6 induktoriai ir substratai)	Neištirtas. NNRTI koncentracija gali sumažėti (CYP2B6 indukcija dėl izavukonazolo poveikio) arba padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. NNATI: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę.
Rūgštingumą reguliuojantys preparatai		
Ezomeprazolas (CYP2C19 substratas ir skrandžio pH ↑)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 8 % C_{max}: ↑ 5 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ezomeprazolas: dozės koreguoti nereikia.
Omeprazolas (CYP2C19 substratas ir skrandžio pH ↑)	Omeprazolas: AUC_{inf}: ↓ 11 % C_{max}: ↓ 23 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Omeprazolas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Lipidų koncentraciją mažinantys preparatai		
Atorvastatinas ir kiti statinai (CYP3A4 substratai, pvz., simvastatinas, lovastatinas, rozuvastatinas) (CYP3A4/5 ir (arba) BCRP substratai)	Atorvastatinas: AUC_{inf}: ↑ 37 % C_{max}: ↑ 3 % Kiti statinai nebuvo tirti. Statinų koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 arba BCRP inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Remiantis su atorvastatinu gautais rezultatais, statinų dozės koreguoti nereikia. Patartina stebėti dėl statinams būdingų nepageidaujamų reakcijų.
Antiaritminiai preparatai		
Digoksinas (P-gp substratas)	Digoksinas: AUC_{inf}: ↑ 25 % C_{max}: ↑ 33 % (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Digoksinas: digoksino koncentraciją serume reikia stebėti ir naudoti digoksino dozei titruoti.
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis ir norentrindonas (CYP3A4/5 substratai)	Etinilo estradiolis AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↑ 14 % Norentrindonas AUC_{inf}: ↑ 16 % C_{max}: ↑ 6 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Etinilo estradiolis ir norentrindonas: dozės koreguoti nereikia.
Kosulį slopinantys preparatai		
Dekstrometorfanas (CYP2D6 substratas)	Dekstrometorfanas: AUC_{inf}: ↑ 18 % C_{max}: ↑ 17 % Dekstrorfanas (aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 4 % C_{max}: ↓ 2 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Dekstrometorfanas: dozės koreguoti nereikia.
Benzodiazepinai		
Midazolamas (CYP3A4/5 substratas)	Geriamasis midazolamas: AUC_{inf}: ↑ 103 % C_{max}: ↑ 72 % (CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Midazolamas: rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir prireikus sumažinti dozę.
Vaistas nuo podagros		
Kolchicinas (P-gp substratas)	Neištirtas. Kolchicino koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Kolchicinui būdingas siauras terapinis indeksas, todėl reikia stebėti ir prireikus sumažinti dozę.
Natūralūs produktai		
Kofeinas (CYP1A2 substratas)	Kofeinas: AUC_{inf}: ↑ 4 % C_{max}: ↓ 1 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Kofeinas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Mesti rūkyti padedantys preparatai		
Bupropionas (CYP2B6 substratas)	Bupropionas: AUC_{inf}: ↓ 42 % C_{max}: ↓ 31 % (CYP2B6 indukcija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Bupropionas: padidinti dozę, jei reikia.

NNATI, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius; P-gp, P-glikoproteinas.
[a)] Vidutinių mažiausiosios koncentracijos verčių sumažėjimas %
[b)] Indinaviras buvo tirtas tik po vienos 400 mg izavukonazolo dozės.
AUC_{inf} = plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive, ekstrapoliuotas į begalybę; AUC_{tau} = plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive per 24 valandų intervalą esant pusiausvyrinei apykaitai; C_{max} = didžiausia koncentracija plazmoje; $C_{min,ss}$ = mažiausia koncentracija esant pusiausvyrinei apykaitai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie CRESEMBA vartojimą nėštumo metu nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė preparato toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Potencialus pavojus žmonėms nežinomas.

CRESEMBA neturi būti vartojamas nėštumo metu, nebent pacienčių, sergančių sunkiomis arba gyvybei pavojingomis grybelinėmis infekcijomis – joms izavukonazolas gali būti skiriamas, jeigu laukiama nauda nusveria galimus pavojus vaisiui.

Vaisingo amžiaus moterys

CRESEMBA nerekomenduojamas vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Turimi farmakodinaminių / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad izavukonazolas / metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Rizikos naujagimiams ir kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo CRESEMBA metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie izavukonazolo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Per tyrimus su žiurkių patinais ir patelėmis vaisingumo pablogėjimo nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Izavukonazolas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientai turėtų vengti vairuoti arba valdyti mechanizmus, jeigu patiria tokius simptomus kaip sumišimas, mieguistumas, apalpimas ir (arba) svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems buvo padidėję kepenų biocheminių tyrimų rodikliai (7,9 %), pykinimas (7,4 %), vėmimas (5,5 %), dusulys (3,2 %), pilvo skausmas (2,7 %), viduriavimas (2,7 %), reakcija injekcijos vietoje (2,2 %), galvos skausmas (2,0 %), hipokalemija (1,7 %) ir išbėrimas (1,7 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai tekdavo visam laikui nutraukti gydymą izavukonazolu suaugusiesiems, buvo sumišimo būsena (0,7 %), ūmus inkstų nepakankamumas (0,7 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (0,5 %), konvulsijos (0,5 %), dusulys (0,5 %), epilepsija (0,5 %), kvėpavimo nepakankamumas (0,5 %) ir vėmimas (0,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

3 lentelėje išvardytos su izavukonazolu susijusios nepageidaujamos reakcijos, gydant invazines grybelines infekcijas suaugusiesiems; reakcijos suskirstytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos (≥ 1/10), dažnos (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnos (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išrikiuotos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamos reakcijos į vaistą**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažnos	Neutropenija, trombocitopenija^, pancitopenija, leukopenija^, anemija^
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnos	Padidėjęs jautrumas^
Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnos	Hipokalemija, sumažėjęs apetitas
Nedažnos	Hipomagnezemija, hipoglikemija, hipoalbuminemija, netaisyklinga mityba^
Psichikos sutrikimai	
Dažnos	Kliedesys^#
Nedažnos	Depresija, nemiga^
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnos	Galvos skausmas, mieguistumas
Nedažnos	Konvulsijos^, apalpimas, svaigulys, parestezija^, encefalopatija, presinkopė, periferinė neuropatija, disgeuzija
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažnos	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	
Nedažnos	Prieširdžių virpėjimas, tachikardija, bradikardija^, palpitacija, prieširdžių plazdėjimas, QT intervalo sutrumpėjimas elektrokardiogramoje, supraventrikulinė tachikardija, skilvelinė ekstrasistolija, supraventrikulinė ekstrasistolija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnos	Tromboflebitas^
Nedažnos	Kraujotakos kolapsas, hipotenzija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos į vaistą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnos	Dusulys^, ūmus kvėpavimo nepakankamumas^
Nedažnos	Bronchų spazmas, tachipnėja, hemoptizė, epistaksis
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnos	Vėmimas, viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas^
Nedažnos	Dispepsija, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnos	Padidėję kepenų cheminio tyrimo rodikliai^#
Nedažnos	Hepatomegalija; hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnos	Bėrimas^, niežėjimas
Nedažnos	Petechija, alopecija, medikamentinis bėrimas, dermatitas^
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažnos	Nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnos	Inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnos	Krūtinės skausmas^, nuovargis, reakcija injekcijos vietoje^
Nedažnos	Periferinė edema^, bendras silpnumas, astenija

^ Nurodo, kad tinkamos pasirinktinės sąvokos buvo sugrupuotos ir priskirtos prie vienos medicininės sąvokos.

* NRV nustatyta po registracijos.

Žr. toliau skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kliedesys apima sumišimo būsenos reakcijas.
Padidėję kepenų biocheminių tyrimų rodikliai apima alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimą, šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimą, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimą, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimą, gama glutamiltransferazės padidėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, nenormalią kepenų funkciją, hiperbilirubinemiją, nukrypusius nuo normos kepenų funkcijos tyrimo rezultatus ir transaminazių aktyvumo padidėjimą.

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

Dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame buvo tiriama 516 pacientų, sergančių invazine grybeline liga, sukelta *Aspergillus* rūšies arba kitų siūlinių grybelių, tiriamajam gydymui pasibaigus 4,4 % izavukonazolo gavusių pacientų buvo fiksuojamas kepenų transaminazių (alaninaminotransferazės arba aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas, daugiau nei 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Didelis kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (> 10 × VNR) nustatytas 1,2 % pacientų, kurie gavo izavukonazolo.

Vaikų populiacija

Klinikinis izavukonazolo saugumas buvo įvertintas 77 pacientams vaikams, kuriems buvo skirta bent viena į veną arba per burną vartojama izavukonazolo dozė. Į šį tyrimą buvo įtraukti 46 pacientai vaikai, kurie gavo vienkartinę izavukonazolo dozę ir kurie profilaktiškai gavo kitų priešgrybelinių vaistinių preparatų, ir 31 pacientas, kuriam buvo įtarta arba patvirtinta invazinė aspergiliozė arba mukormikozė ir kuris gavo izavukonazolą kaip pagrindinį gydymą iki 181 dienos. Apskritai vaikų populiacijoje izavukonazolo saugumo savybės buvo panašios kaip suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Simptomai, kurie vieno QT tyrimo didesnės už gydomąją izavukonazolo dozės grupėje (atitinka 600 mg izavukonazolo per parą) buvo stebimi dažniau negu gydomosios dozės grupėje (atitinka 200 mg izavukonazolo per parą), buvo šie: galvos skausmas, svaigulys, parestezija, mieguistumas, išsiblaškymas, disgeuzija, burnos džiūvimas, viduriavimas, burnos hipoestezija, vėmimas, karščio pylimas, nerimas, nerimastingumas, palpitacija, tachikardija, fotofobija ir artralgija.

Perdozavimo gydymas

Hemodializė izavukonazolo nepašalina. Specifinio priešnuodžio izavukonazolui nėra. Perdozavimo atveju turi būti pradėtas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemiškai veikiantys priešgrybeliniai vaistai, triazolo ir tetrazolo dariniai, ATC kodas: J02AC05.

Veikimo mechanizmas

Izavukonazolas yra aktyvioji dalis, susidaranti per burną arba intraveniškai pavartojus izavukonazonio sulfato (žr. 5.2 skyrių).

Izavukonazolo fungicidinis poveikis paaiškinamas ergosterolio, kuris yra svarbus grybelių ląstelių membranų komponentas, sintezės blokada. Tai pasiekiama slopinant nuo citochromo P-450 priklausomą fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę, kuris atsakingas už lanosterolio pavertimą ergosteroliu. Dėl to kaupiasi metilinto sterolio prekursoriai ir senka ergosterolio atsargos ląstelės membranoje, tokiu būdu silpninant grybelio ląstelės membranos struktūrą ir funkciją.

Mikrobiologija

Išsėtinės ir plaučių aspergiliozės gyvūnų modeliuose veiksmingumo prasme svarbus farmakodinamikos (FD) indeksas yra ekspozicija, padalyta iš mažiausios slopinančios koncentracijos (MSK) (AUC/MSK).
Aiškios koreliacijos tarp *in vitro* MSK ir klinikinio atsako į skirtingas rūšis (*Aspergillus* ir *Mucorales*) nustatyti nepavyko.

Izavukonazolo koncentracija, kuri reikalinga nuslopinti *Aspergillus* rūšių ir *Mucorales* eilės būrių / rūšių grybelius *in vitro,* yra labai nevienoda. Paprastai *Mucorales* nuslopinti reikalinga izavukonazolo koncentracija būna didesnė negu reikia daugumai *Aspergillus* rūšių nuslopinti.

Įrodytas klinikinis veiksmingumas šioms *Aspergillus* rūšims: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ir *A. terreus* (žr. toliau).

Atsparumo mechanizmas (-ai)

Sumažėjęs jautrumas triazolo grupės priešgrybeliniams preparatams yra siejamas su grybelio *cyp51A* ir *cyp51B* genų mutacijomis. Šie genai koduoja tikslinį baltymą lanosterolio 14-alfa-demetilazę, dalyvaujantį ergosterolio biosintezėje. Gauta pranešimų apie grybelių padermes, kurių *in vitro* jautrumas izavukonazolui yra sumažėjęs, taip pat negalima atmesti kryžminio atsparumo vorikonazolui ir kitiems triazolo grupės priešgrybeliniams preparatams galimybės.

4 lentelė. EUCAST jautrumo ribos

Aspergillus rūšys	**Mažiausios slopinančios koncentracijos (MSK) jautrumo riba (mg/l)**	
	≤ J (jautri)	**> A (atspari)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Kol kas nepakanka duomenų nustatyti klinikines jautrumo ribas kitoms *Aspergillus* rūšims.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Invazinės aspergiliozės gydymas
Izavukonazolo saugumas ir veiksmingumas gydant invazine aspergilioze sergančius suaugusius pacientus buvo įvertintas viename dvigubai koduotame, aktyviai kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 516 pacientų, sergančių invazine grybeline liga, kurią sukėlė *Aspergillus* rūšių arba kiti siūliniai grybeliai. Numatytų gydyti (NG) pacientų grupėje 258 pacientai gavo izavukonazolo ir 258 pacientai gavo vorikonazolo. Izavukonazolas buvo leidžiamas į veną (atitiko 200 mg izavukonazolo) kas 8 valandas per pirmąsias 48 valandas, o paskui buvo skiriama viena intraveninė arba geriamoji dozė per parą (atitinkanti 200 mg izavukonazolo). Protokole apibrėžta maksimali gydymo trukmė buvo 84 paros. Vidutinė gydymo trukmė buvo 45 paros.

myNG populiacijos (pacientai, sergantys įrodyta ir tikėtina invazine aspergilioze, patvirtinta pagal citologiją, histologiją, kultūros arba galaktomananų ištyrimą) bendrą atsaką gydymo pabaigos (GP) metu įvertino nepriklausomas, koduotu būdu veikiantis duomenų peržiūros komitetas. myNG populiaciją sudarė 123 pacientai, gavę izavukonazolo, ir 108 pacientai, gavę vorikonazolo. Bendras atsakas šioje populiacijoje buvo n = 43 (35 %) izavukonazolo grupėje ir n = 42 (38,9 %) vorikonazolo grupėje. Pakoreguotas gydymo skirtumas (vorikonazolas-izavukonazolas) buvo 4,0 % (95 % pasikliautinasis intervalas: −7,9; 15,9).

Mirtingumas dėl bet kokių priežasčių 42 parą šioje populiacijoje buvo 18,7 % izavukonazolo grupėje ir 22,2 % vorikonazolo grupėje. Pakoreguotas gydymo skirtumas (izavukonazolas-vorikonazolas) buvo −2,7 % (95 % pasikliautinasis intervalas: −12,9; 7,5).

Mukormikozės gydymas
Atvirame nekontroliuojamame tyrime 37 suaugę pacientai, sergantys įrodyta arba tikėtina mukormikoze, gavo izavukonazolo tuo pačiu dozavimo režimu, koks buvo naudojamas gydant invazinę aspergiliozę. Vidutinė gydymo trukmė visoje mukormikozės pacientų populiacijoje buvo 84 paros, o toje 21 paciento grupėje, kuri pirmiau nebuvo gydyta nuo mukormikozės, ji sudarė 102 paras. Tarp pacientų su tikėtina arba įrodyta mukormikoze, kaip apibrėžė nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (DPK), mirtingumas nuo bet kokių priežasčių 84 dieną buvo 43,2 % (16/37) visoje pacientų populiacijoje, 42,9 % (9/21) toje mukormikozės pacientų grupėje, kurioje izavukonazolas buvo skiriamas kaip pirminis gydymas, ir 43,8 % (7/16) toje izavukonazolo gavusioje mukormikozės

pacientų grupėje, kuri buvo atspari ankstesniam priešgrybeliniam gydymui arba jo netoleravo (daugiausiai turimas omenyje amfotericinu B pagrįstas gydymas). DPK įvertintas bendrasis sėkmės rodiklis GP buvo 11/35 (31,4 %): 5 pacientai buvo pripažinti visiškai išgydytais, o 6 pacientai – iš dalies išgydytais. Stabilus atsakas stebėtas dar 10/35 pacientų (28,6 %). Tarp 9 pacientų, susirgusių mukormikoze dėl *Rhizopus* rūšių, 4 pacientams stebėtas teigiamas atsakas į izavukonazolą. Tarp 5 pacientų, susirgusių mukormikoze dėl *Rhizomucor* rūšių, teigiamo atsako nenustatyta. Klinikinė patirtis su kitomis rūšimis yra labai ribota (*Lichtheimia* rūšys n=2, *Cunninghamella* rūšys n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Vaikų populiacija

Izavukonazolo klinikinis saugumas buvo įvertintas 77 pacientams vaikams, gavusiems bent vieną į veną arba per burną vartojamą izavukonazolo dozę, įskaitant 31 vaiką, gavusį izavukonazolo klinikinio tyrimo metu invazinei aspergiliozei arba mukormikozei gydyti. Taikant numatytos trukmės gydymą nuo invazinės aspergiliozės ir mukormikozės, izavukonazolas buvo saugus ir gerai toleruojamas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Izavukonazonio sulfatas yra vandenyje tirpstantis vaistinio preparato pirmtakas, kuris gali būti skiriamas intraveninės infuzijos arba geriamų kietųjų kapsulių pavidalu. Po suvartojimo izavukonazonio sulfatą plazmos esterazės sparčiai hidrolizuoja į aktyviąją dalį izavukonazolą; vaisto pirmtako koncentracija plazmoje yra labai maža ir aptinkama tiktai trumpą laiką po intraveninės dozės skyrimo.

Absorbcija

Skyrus geriamąjį CRESEMBA sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, aktyvioji dalis izavukonazolas buvo absorbuotas ir maksimalią koncentraciją plazmoje (C_{max}) pasiekė po maždaug 2–3 valandų, gavus vienkartinę arba kartotinę dozę (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Izavukonazolo stabilios būsenos farmakokinetikos parametrai po geriamojo CRESEMBA skyrimo sveikiems suaugusiesiems

Parametras Statistika	**Izavukonazolas 200 mg** **(n = 37)**	**Izavukonazolas 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Vidutinė SD CV %	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
t_{max} (val.)		
Mediana Intervalas	3,0 2,0–4,0	4,0 2,0–4,0
AUC (val.•mg/l)		
Vidutinė SD CV %	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Kaip parodyta toliau 6 lentelėje, izavukonazolo absoliutus biologinis įsisavinamumas suvartojus vieną geriamąją CRESEMBA dozę yra 98 %. Remiantis šiais duomenimis, dozavimas leidžiant į veną gali būti keičiamas geriamąja vaistinio preparato forma ir atvirkščiai.

6 lentelė. Geriamosios ir leidžiamos į veną dozės farmakokinetikos palyginimas suaugusiesiems (vidurkių)

	400 mg izavukonazolo geriamoji	**400 mg izavukonazolo IV**
AUC (val.•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Pusperiodis (val.)	110	115

Maisto įtaka absorbcijai
Suvartojus geriamąją CRESEMBA dozę, atitinkančią 400 mg izavukonazolo, su riebiu maistu, izavukonazolo C_{max} sumažėjo 9 % ir AUC padidėjo 9 %. CRESEMBA galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

Izavukonazolas pasiskirsto plačiai, jo vidutinis pasiskirstymo nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra maždaug 450 l. Izavukonazolas labai gerai jungiasi (> 99 %) prie žmogaus plazmos baltymų, ypač albumino.

Biotransformacija

In vitro / in vivo tyrimai rodo, kad izavukonazolo apykaitoje dalyvauja CYP3A4, CYP3A5 ir vėliau uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT).

Skyrus žmonėms vieną dozę [ciano-^{14}C] izavukonazonio ir [piridinilmetilo-^{14}C] izavukonazonio sulfato, be aktyviosios dalies (izavukonazolo) ir neaktyvaus skilimo produkto dar susidaro keletas smulkių metabolitų. Išskyrus aktyviąją dalį izavukonazolą, nebuvo nustatyta jokio kito metabolito, kurio AUC sudarytų > 10 % visos radioaktyviu būdu paženklintos medžiagos.

Eliminacija

Skyrus geriamąją dozę radioaktyviu būdu paženklinto izavukonazonio sulfato sveikiems tiriamiesiems, vidutiniškai 46,1 % radioaktyviu būdu paženklintos dozės buvo rasta išmatose ir 45,5 % buvo rasta šlapime.

Nesuskaidyto izavukonazolo inkstų ekskrecija sudarė mažiau nei 1 % suvartotos dozės.

Neaktyvus skilimo produktas visų pirma eliminuojamas metabolizuojant ir vėliau šalinant metabolitų pavidalu per inkstus.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad izavukonazolo farmakokinetika išlieka proporcinga iki 600 mg per parą.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Pediatriniai pacientai
Dozavimo režimai vaikams buvo patvirtinti naudojant populiacijos farmakokinetinį (popFK) modelį, sukurtą remiantis trijų klinikinių tyrimų duomenimis (N = 97); tarp jų buvo du klinikiniai tyrimai (N = 73), atlikti su pacientais vaikais nuo 1 iki < 18 metų amžiaus, iš kurių 31 gavo izavukonazolo invazinei aspergiliozei arba mukormikozei gydyti.

Prognozuojama izavukonazolo ekspozicija pacientams vaikams pusiausvyrinėje būsenoje pagal skirtingo amžiaus grupę, svorį, vartojimo būdą ir dozę pateikta 7 lentelėje.

7 lentelė. Izavukonazolo AUC (val.•mg/l) vertė pusiausvyrinėje būsenoje pagal amžiaus grupę, svorį, vartojimo būdą ir dozę

Amžiaus grupė (metais)	Vartojimo būdas	Svoris (kg)	Dozė	AUCss (val.•mg/l)
1 – < 3	į veną	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	į veną	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	į veną	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	per burną	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	per burną	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	per burną	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	per burną	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	į veną ir per burną	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
> 18	į veną ir per burną	> 37	200 mg	101 (10 – 343)

Prognozuojama ekspozicija pacientams vaikams, nepriklausomai nuo vartojimo būdo ir amžiaus grupės, buvo panaši į ekspoziciją pusiausvyrinėje būsenoje (AUCss), gautą atlikus klinikinį tyrimą su suaugusiais pacientais, sergančiais *Aspergillus* rūšies ir kitų siūlinių grybelių sukeltomis infekcijomis (vidutinis AUCss = 101,2 val.•mg/l, standartinis nuokrypis (SN) = 55,9, žr. 7 lentelę).

Prognozuojama ekspozicija pagal vaikams skirtą dozavimo režimą buvo mažesnė nei ekspozicija suaugusiesiems, kurie gavo daugkartines (didesnes už gydomąją) 600 mg izavukonazolo paros dozes (5 lentelė), kur dažniau pasireikšdavo nepageidaujami reiškiniai (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Tarp suaugusių pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali, kliniškai svarbaus izavukonazolo C_{max} ir AUC rodiklių skirtumo nepastebėta. Tarp 403 pacientų, gavusių izavukonazolo 3 fazės tyrimuose, 79 (20 %) pacientų apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFG) buvo mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m^2. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia; tai galioja ir paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams. Izavukonazolas nėra lengvai dializuojamas (žr. 4.2 skyrių).

Apie pacientus vaikus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Skyrus vieną 100 mg izavukonazolo dozę 32 suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų nepakankamumas (Child-Pugh A klasė), ir 32 pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (Child-Pugh B klasė), (kiekvienoje Child-Pugh klasėje 16 pacientų gavo intraveninę, o 16 – geriamąją dozę), mažiausiųjų kvadratų vidutinė ekspozicija (AUC) padidėjo 64 % Child-Pugh A klasės grupėje ir 84 % Child-Pugh B klasės grupėje, lyginant su 32 panašaus amžiaus ir svorio sveikais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali. Vidutinė koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 2 % mažesnė Child-Pugh A klasės grupėje ir 30 % mažesnė Child-Pugh B klasės grupėje. Atlikus populiacinį izavukonazolo farmakokinetikos įvertinimą su sveikais tiriamaisiais ir pacientais, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatytas lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, izavukonazolo klirensas (CL) buvo atitinkamai 40 % ir 48 % mažesnis negu sveikų tiriamųjų grupėje.

Suaugusiems pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su suaugusiais pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Apie pacientus vaikus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, esant sisteminei izavukonazolo ekspozicijai, mažesnei už terapinį lygį buvo pastebėtas su doze susijęs atsivestų jauniklių skeleto anomalijų (rudimentiniai pertekliniai šonkauliai) padaugėjimas. Taip pat buvo pastebėtas su doze susijęs žiurkių jauniklių skruosto lanko suaugimo atvejų padaugėjimas (žr. 4.6 skyrių).

Per visą vaikingumo laikotarpį ir iki pat nujunkymo skiriant žiurkėms 90 mg/kg per parą izavukonazonio sulfato (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms), užfiksuotas didesnis jauniklių mirtingumas per perinatalinį laikotarpį. Aktyviosios dalies, tai yra izavukonazolo, ekspozicija *in utero* išgyvenusiųjų jauniklių vaisingumui ar normaliai raidai įtakos neturėjo.

Jauniklius žindančioms žiurkėms intraveniškai skyrus ^{14}C pažymėto izavukonazonio sulfato, radioaktyviai žymėto preparato buvo rasta piene.

Izavukonazolas neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, kai šiems gyvūnams buvo skiriama iki 90 mg/kg per parą geriamoji dozė (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms).

Izavukonazolas neturi pastebimo mutageninio arba genotoksinio potencialo. Su izavukonazolu atliekant bakterijų grįžtamosios mutacijos bandymą rezultatas buvo neigiamas, ši medžiaga buvo silpnai klastogeniška esant citotoksinei koncentracijai L5178Y tk+/- per pelių limfomos chromosomų aberacijų bandymą, taip pat nebuvo nustatyta biologiškai svarbaus arba statistiškai reikšmingo mikrobranduolių dažnio padidėjimo žiurkių mikrobranduolių *in vivo* bandyme.

Izavukonazolas parodė kancerogeninį potencialą dvejų metų trukmės graužikų kancerogeniškumo tyrimų metu. Kepenų ir skydliaukės navikus greičiausiai sukelia graužikams specifinis mechanizmas, kuris nėra reikšmingas žmonėms. Žiurkių patinams buvo nustatytos odos fibromos ir fibrosarkomos. Šį poveikį sukeliantis mechanizmas nežinomas. Žiurkių patelėms buvo nustatytos gimdos gleivinės adenomos ir gimdos karcinomos, kurios greičiausiai išsivystė dėl hormoninių sutrikimų. Šiems poveikiams vaisto saugumo ribos nėra. Negalima atmesti odos ir gimdos navikų reikšmės žmonėms.

Izavukonazolas slopino hERG kalio kanalą ir L tipo kalcio kanalą, ir IC_{50} buvo atitinkamai 5,82 µM ir 6,57 µM (atitinkamai 34 ir 38 kartus didesnis už žmogaus nebaltyminio jungimo C_{max}, esant maksimaliai rekomenduojamai žmogaus dozei [MRŽD]). *In vivo* 39 savaičių kartotinių dozių toksikologiniai tyrimai su beždžionėmis neparodė QTcF pailgėjimo, kai dozė siekė iki 40 mg/kg per parą (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms).

<u>Tyrimai su gyvūnų jaunikliais</u>

Izavukonazonio sulfatas, duodamas žiurkių jaunikliams, pasižymėjo panašiomis toksikologinėmis savybėmis kaip ir suaugusių gyvūnų atveju. Žiurkių jaunikliams nustatytas su gydymu susijęs toksinis poveikis kepenims ir skydliaukei, laikomas būdingu graužikams. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai svarbiais. Remiantis nepageidaujamo poveikio nesukeliančiu lygiu žiurkių jaunikliams, izavukonazonio sulfato saugumo ribos siekė maždaug 0,2–0,5 sisteminės ekspozicijos, kuri susidaro skiriant klinikinę palaikomąją dozę pacientams vaikams, panašiai kaip stebėta suaugusioms žiurkėms.

<u>Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)</u>

Pavojaus aplinkai vertinimas parodė, kad izavukonazolas gali kenkti vandens aplinkai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Sulfato rūgštis (pH reguliavimui)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

Nustatyta, kad cheminis ir fizikinis vartojimui paruošto vaistinio preparato stabilumas po paruošimo ir praskiedimo išlieka 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 6 valandas laikant kambario temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turėtų būti suvartotas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, dėl vartojimui paruošto vaistinio preparato laikymo trukmės ir sąlygų prieš vartojimą turi spręsti naudotojas, bet paprastai neturėtų būti laikoma ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent paruošimas ir praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C –8 °C).
Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Vienas 10 ml I tipo stiklinis flakonas su kaučiuko kamščiu ir aliuminio dangteliu su plastikiniu sandarikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

<u>Paruošimas</u>

Vieno flakono su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui turinį reikia ištirpinti, įpylus į flakoną 5 ml injekcinio vandens. Paruošto koncentrato mililitre yra 40 mg izavukonazolo. Flakoną reikia pakratyti, kad milteliai visiškai ištirptų. Paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių arba spalvos pokyčių. Paruoštas koncentratas turi būti skaidrus ir be matomų dalelių. Prieš vartojimą jį reikia dar praskiesti.

<u>Praskiedimas</u>

Suaugusieji ir pacientai vaikai, kurių kūno svoris 37 kg arba didesnis

Po ištirpinimo visą paruoštą koncentratą reikia iš flakono perpilti į infuzijos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Infuziniame tirpale yra maždaug 0,8 mg izavukonazolo viename mililitre.

Pacientai vaikai, kurių kūno svoris mažesnis kaip 37 kg

Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,4 iki 0,8 mg izavukonazolo mililitre. Didesnių koncentracijų reikia vengti, nes jos gali sukelti vietinį dirginimą infuzijos vietoje.
Norint gauti galutinę koncentraciją, reikia iš flakono paimti atitinkamą paruošto koncentrato tūrį, atsižvelgiant į dozavimo vaikams rekomendacijas (žr. 4.2 skyrių), ir supilti jį į infuzinį maišelį, kuriame yra atitinkamas kiekis skiediklio.
Atitinkamas infuzinio maišelio tūris apskaičiuojamas taip:

[reikalinga dozė (mg)/galutinė koncentracija (mg/ml)] – koncentrato tūris (ml)

Koncentratą galima skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu.

Vartojimas

Praskiedus koncentratą, praskiestame tirpale gali matytis baltų arba pusiau skaidrių izavukonazolo dalelių, kurios nenusėda (bet yra pašalinamos vidinio filtro). Praskiestą tirpalą reikia maišyti atsargiai arba maišelį reikia suvynioti, kad dalelių susidarytų kuo mažiau. Reikia vengti nereikalingų vibracijų arba energingai kratyti tirpalą. Infuzinį tirpalą reikia leisti naudojant infuzijų rinkinį su vidiniu filtru (porų dydis nuo 0,2 iki 1,2 µm), pagamintu iš polieterio sulfono (PES). Galima naudoti infuzines pompas, kurios turi būti įrengiamos prieš infuzijos sistemą. Nepriklausomai nuo naudojamos infuzinio tirpalo talpyklės dydžio, reikia sulašinti visą talpyklės tūrį, kad būtų suvartota visa dozė.

Izavukonazolo negalima vienu metu infuzuoti pro tą patį vamzdelį arba kaniulę kartu su kitais intraveniniais vaistiniais preparatais.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Jeigu įmanoma, izavukonazolą vartojant į veną reikia suvartoti per 6 valandas po ištirpinimo ir praskiedimo kambario temperatūroje. Jeigu tai neįmanoma, infuzinį tirpalą reikia praskiedus iš karto įdėti į šaldytuvą ir atlikti infuziją per 24 valandas. Daugiau informacijos apie paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygas pateikiama 6.3 skyriuje.

Esamą intraveninę liniją reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu.

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Iš dalies panaudotus flakonus išmeskite.

Vaistinis preparatas gali kenkti aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1036/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. spalio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje CRESEMBA 40 mg kietojoje kapsulėje yra 40 mg izavukonazolo (74,5 mg izavukonazonio sulfato pavidalu).

Kiekvienoje CRESEMBA 100 mg kietojoje kapsulėje yra 100 mg izavukonazolo (186,3 mg izavukonazonio sulfato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

CRESEMBA 40 mg kietoji kapsulė: „*Swedish Orange*“ (rausvai rudos) spalvos kapsulės, ant kurių dangtelio juodu rašalu užrašyta „CR40“. Kapsulės ilgis: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg kietoji kapsulė: „*Swedish Orange*“ (rausvai rudos) spalvos kapsulės korpusas, paženklintas „100“ juodu rašalu, ir baltas dangtelis, paženklintas „C“ juodu rašalu. Kapsulės ilgis: 24,2 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

CRESEMBA kietosios kapsulės skirtos suaugusiųjų ir vaikų nuo 6 metų amžiaus:
- invazinei aspergiliozei gydyti;
- mukormikozei gydyti (tiems pacientams, kuriems netinka amfotericinas B) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo priešgrybelinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės skirtos vartoti pacientams vaikams.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

<u>Dozavimas</u>

Laukiant ligos diagnozės patvirtinimo specialiais diagnostiniais tyrimais, galima pradėti ankstyvąjį tikslinį gydymą (prevencinį arba pagal diagnozę taikomą gydymą). Tačiau, gavus specialių diagnostinių tyrimų rezultatus, reikia atitinkamai pritaikyti priešgrybelinį gydymą.

<u>Gydymas</u>
Išsami informacija apie dozavimo rekomendacijas pateikiama lentelėse toliau:

1 lentelė. Rekomenduojamas CRESEMBA dozavimas suaugusiems pacientams

Įsotinamoji dozė (tris kartus per parą)[1]		**Palaikomoji dozė (kartą per parą)[2]**
kas 8 valandas 1 ir 2 paromis	**Bendra paros dozė 1 ir 2 paromis**	
Dvi 100 mg kapsulės	Šešios 100 mg kapsulės	Dvi 100 mg kapsulės
[1] Iš viso šeši skyrimai. [2] Pradedama vartoti praėjus nuo 12 iki 24 valandų po paskutinės įsotinamosios dozės.		

2 lentelė. Rekomenduojamas CRESEMBA dozavimas pacientams vaikams nuo 6 metų iki mažiau nei 18 metų

Kūno svoris (kg)	**Įsotinamoji dozė (tris kartus per parą)[1]**		**Palaikomoji dozė (kartą per parą)[2]**
	kas 8 valandas 1 ir 2 paromis	**Bendra paros dozė 1 ir 2 paromis**	
Nuo 16 kg iki < 18 kg	Dvi 40 mg kapsulės	Šešios 40 mg kapsulės	Dvi 40 mg kapsulės
Nuo 18 kg iki < 25 kg	Trys 40 mg kapsulės	Devynios 40 mg kapsulės	Trys 40 mg kapsulės
Nuo 25 kg iki < 32 kg	Keturios 40 mg kapsulės	Dvylika 40 mg kapsulių	Keturios 40 mg kapsulės
Nuo 32 kg iki < 37 kg	Viena 100 mg kapsulė **ir** dvi 40 mg kapsulės	Trys 100 mg kapsulės **ir** šešios 40 mg kapsulės	Viena 100 mg kapsulė **ir** dvi 40 mg kapsulės
≥ 37 kg	Penkios 40 mg kapsulės **arba** dvi 100 mg kapsulės	Penkiolika 40 mg kapsulių **arba** šešios 100 mg kapsulės	Penkios 40 mg kapsulės **arba** dvi 100 mg kapsulės
[1] Iš viso šeši skyrimai. [2] Pradedama vartoti praėjus nuo 12 iki 24 valandų po paskutinės įsotinamosios dozės.			

Didžiausia bet kuri atskira įsotinamoji ar palaikomoji paros dozė, kurią galima skirti bet kuriam pacientui, yra 200 mg izavukonazolo.

Visas vienos dozės kapsules reikia išgerti tuo pačiu metu.
Terapijos trukmė turi būti nustatoma pagal klinikinį atsaką (žr. 5.1 skyrių).

Gydant ilgiau negu 6 mėnesius reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

Senyvi pacientai
Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia; tačiau klinikinių duomenų apie vyresnio amžiaus pacientų gydymą yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Suaugusiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant paskutinės stadijos inkstų liga sergančius pacientus, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams vaikams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, nes nėra atitinkamų duomenų.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Suaugusiems pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A ir B klasės), dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su suaugusiais pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaisto vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientams vaikams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų pateikti negalima, nes nėra atitinkamų duomenų.

Vaikų populiacija
Vaikams nuo vienerių metų iki mažiau nei 6 metų amžiaus arba kurių kūno svoris mažesnis nei 16 kg, arba kurie negali nuryti CRESEMBA kietųjų kapsulių, CRESEMBA gali būti skiriamas infuzijos į veną būdu.

CRESEMBA 100 mg kapsulių vartojimas pacientams vaikams netirtas (žr. 4.4 skyrių).
CRESEMBA saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 metų vaikams neištirti.

Perėjimas prie intraveninės infuzijos
CRESEMBA taip pat tiekiamas miltelių infuzinio tirpalo koncentratui pavidalu; juose yra 200 mg izavukonazolo.

Kadangi geriamojo vaistinio preparato biologinis įsisavinamumas yra didelis (98 %, žr. 5.2 skyrių), perėjimas nuo intraveninio prie geriamojo vartojimo yra tinkamas, esant klinikinėms indikacijoms.

Vartojimo metodas

CRESEMBA kapsules galima vartoti su maistu arba be jo.
CRESEMBA kapsulę reikia nuryti visą. Kapsulių nekramtykite, nesutrinkite, netirpinkite ir neatidarykite.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su ketokonazolu (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su didele ritonaviro doze (> 200 mg kas 12 valandų) (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, ilgo poveikio barbitūratai (pvz., fenobarbitaliu), fenitoinas ir jonažolė arba su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip efavirenzas, nafcilinas ir etravirinas (žr. 4.5 skyrių).

Pacientai, kuriems yra šeiminis trumpo QT sindromas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjęs jautrumas

Padidėjęs jautrumas izavukonazolui gali sukelti tokias nepageidaujamas reakcijas kaip anafilaksinė reakcija, hipotenzija, kvėpavimo nepakankamumas, dusulys, vaistinių preparatų sukeltas išbėrimas, niežėjimas ir išbėrimas (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus anafilaksinei reakcijai, reikia nedelsiant nutraukti izavukonazolo vartojimą ir pradėti tinkamą medicininį gydymą.

Skirti izavukonazolo pacientams, kuriems yra padidėjęs jautrumas kitiems priešgrybeliniams azolo grupės preparatams, reikia atsargiai.

Sunkios nepageidaujamos odos reakcijos

Gauta pranešimų, kad gydant priešgrybeliniais azolo grupės preparatais pasitaikė sunkių nepageidaujamų odos reakcijų, pavyzdžiui, Stivenso ir Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas. Jeigu pacientui išsivysto sunki nepageidaujama odos reakcija, CRESEMBA vartojimą reikia nutraukti.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Sutrumpėjęs QT intervalas
Izavukonazolo negalima vartoti pacientams, kuriems yra šeiminis trumpo QT intervalo sindromas (žr. 4.3 skyrių).
Viename QT tyrime su sveikais žmonėmis nustatyta, kad izavukonazolas trumpino QTc intervalą priklausomai nuo koncentracijos. Esant 200 mg dozavimo režimui, mažiausiųjų kvadratų vidurkio (MKV) skirtumas, lyginant su placebu, sudarė 13,1 ms praėjus 2 valandoms po dozės [90 % CI: 17,1, 9,1 ms]. Padidinus dozę iki 600 mg, MKV skirtumas, lyginant su placebu, buvo 24,6 ms praėjus 2 valandoms po dozės [90 % CI: 28,7, 20,4 ms].

Reikia būti atsargiems skiriant izavukonazolo pacientams, vartojantiems kitų vaistinių preparatų, kurie, kaip žinoma, trumpina QT intervalą, pavyzdžiui, rufinamido.

Padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas kraujyje ar hepatitas

Klinikinių tyrimų metu nustatytas padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas (žr. 4.8 skyrių). Dėl kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimo nutraukti izavukonazolo vartojimą reikėjo tik retais atvejais. Atsižvelgiant į klinikinę būklę, gali būti reikalingas kepenų fermentų stebėjimas. Apie hepatitą pranešta naudojant azolo grupės priešgrybelinius vaistinius preparatus, įskaitant izavukonazolą.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką. Tokius pacientus reikia atidžiai stebėti dėl galimo apsinuodijimo vaistu (žr. 4.2, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Pacientai vaikai

Izavukonazolas netirtas su vaikais, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi.

Pacientams vaikams nuo 6 metų iki mažiau nei 18 metų amžiaus, kurių kūno svoris yra ne mažesnis kaip 32 kg, gali būti skiriamos CRESEMBA 100 mg kapsulės. Tačiau CRESEMBA 100 mg kapsulių vartojimas pacientams vaikams netirtas.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

CYP3A4/5 inhibitoriai
Ketokonazolo vartoti draudžiamas (žr. 4.3 skyrių). Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi lopinaviru / ritonaviru buvo pastebėta, kad izavukonazolo ekspozicija padidėjo dvigubai. Kitų stiprių CYP3A4/5 inhibitorių atveju tikėtinas ne toks stiprus efektas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4/5 inhibitoriais, izavukonazolo dozės koreguoti nereikia, tačiau patartina laikytis atsargumo, nes nepageidaujamos reakcijos į vaistą gali sustiprėti (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4/5 induktoriai
Vartojant kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip aprepitantas, prednizonas ir pioglitazonas, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali silpnai arba vidutiniškai sumažėti; vartoti

kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais reikėtų vengti, nebent manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.5 skyrių).

CYP3A4/5 substratai, įskaitant imunosupresantus
Izavukonazolas gali būti laikomas vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitoriumi, ir, vartojant kartu izavukonazolu, CYP3A4 metabolizuojamų vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali būti didesnė. Izavukonazolą vartojant kartu su CYP3A4 substratais, tokiais kaip imunosupresantai takrolimuzas, sirolimuzas arba ciklosporinas, šių vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali padidėti. Vartojant kartu gali reikėti atitinkamai stebėti preparato veiksmingumą ir koreguoti dozę (žr. 4.5 skyrių).

CYP2B6 substratai
Izavukonazolas yra CYP2B6 induktorius. Vartojant kartu su izavukonazolu, CYP2B6 metabolizuojamų vaistinių preparatų sisteminė ekspozicija gali sumažėti. Todėl patartina laikytis atsargumo, kai CYP2B6 substratai, ypač vaistiniai preparatai, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas, pavyzdžiui, ciklofosfamidas, yra vartojami kartu su izavukonazolu. CYP2B6 substrato efavirenzo vartoti su izavukonazolu negalima, nes efavirenzas yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius (žr. 4.3 skyrių).

P-gp substratai
Izavukonazolas gali sustiprinti vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, ekspoziciją. Vartojant kartu su izavukonazolu, gali reikėti koreguoti dozę vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, ypač tų vaistinių preparatų, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas, pavyzdžiui, digoksino, kolchicino ir dabigatrano eteksilato (žr. 4.5 skyrių).

Klinikinių duomenų ribotumai

Klinikinių duomenų apie izavukonazolo vartojimą gydant mukormikozę gauta tik iš vieno perspektyvinio nekontroliuojamo klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 37 įrodyta arba tikėtina mukormikoze sergantys suaugę pacientai. Izavukonazolas jiems buvo skiriamas kaip pirminio gydymo priemonė arba dėl to, kad kiti priešgrybeliniai gydymo būdai (visų pirma amfotericinas B) buvo netinkami.
Kalbant apie atskiras *Mucorales* rūšis, duomenų apie klinikinį veiksmingumą yra labai mažai, dažnai jie apsiriboja vienu ar dviem pacientais (žr. 5.1 skyrių). Jautrumo duomenų gauta tik iš vieno mažo atvejų pogrupio. Šie duomenys rodo, kad slopinimui *in vitro* reikalinga izavukonazolo koncentracija labai skiriasi priklausomai nuo *Mucorales* eilės genčių / rūšių, ir kad paprastai ji būna didesnė nei reikalinga *Aspergillus* rūšims slopinti. Pažymėtina, kad dozės nustatymo tyrimas gydant mukormikozę nebuvo atliktas, ir pacientams buvo skiriama tokia pati izavukonazolo dozė kaip ir gydant invazinę aspergiliozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galimas vaistinių preparatų poveikis izavukonazolo farmakokinetikai

Izavukonazolas yra CYP3A4 ir CYP3A5 substratas (žr. 5.2 skyrių). Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) CYP3A5 inhibitoriai, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali padidėti. Kartu vartojant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4 ir (arba) CYP3A5 induktoriai, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali sumažėti.

Vaistiniai preparatai, veikiantys kaip CYP3A4/5 inhibitoriai

Negalima vartoti izavukonazolo kartu su stipriu CYP3A4/5 inhibitoriumi ketokonazolu, nes dėl šio vaistinio preparato izavukonazolo koncentracija plazmoje gali smarkiai padidėti (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi lopinaviru / ritonaviru buvo pastebėta, kad izavukonazolo poveikis sustiprėjo dvigubai. Vartojant kartu su kitais stipriais CYP3A4 inhibitoriais, tokiais kaip klaritromicinas, indinaviras ir sakvinaviras, priklausomai nuo jų santykinio stiprumo

tikėtinas silpnesnis efektas. Vartojant kartu su stipriais CYP3A4/5 inhibitoriais, izavukonazolo dozės koreguoti nereikia, tačiau patartina laikytis atsargumo, nes nepageidaujamos reakcijos į vaistą gali sustiprėti (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant vidutinio stiprumo arba silpnus CYP3A4/5 inhibitorius, dozę koreguoti netikslinga.

Vaistiniai preparatai, veikiantys kaip CYP3A4/5 induktoriai

Negalima vartoti izavukonazolo kartu su stipriais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip rifampicinas, rifabutinas, karbamazepinas, ilgo poveikio barbitūratai (pvz., fenobarbitalis), fenitoinas ir jonažolė arba su vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip efavirenzas, nafcilinas ir etravirinas, nes dėl šių vaistinių preparatų izavukonazolo koncentracija plazmoje gali smarkiai sumažėti (žr. 4.3 skyrių).

Vartojant kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais, tokiais kaip aprepitantas, prednizonas ir pioglitazonas, izavukonazolo koncentracija plazmoje gali silpnai arba vidutiniškai sumažėti, ir vartoti kartu su silpnais CYP3A4/5 induktoriais reikėtų vengti, nebent manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.4 skyrių).

Negalima vartoti kartu su didelėmis ritonaviro dozėmis (> 200 mg du kartus per dieną), nes ritonaviras didelėmis dozėmis gali veikti kaip CYP3A4/5 induktorius ir izavukonazolo koncentracija plazmoje dėl to gali sumažėti (žr. 4.3 skyrių).

Galima izavukonazolo įtaka kitų vaistinių preparatų ekspozicijai

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP3A4/5

Izavukonazolas yra vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitorius; vartojant izavukonazolą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A4/5 substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos metabolizuoja CYP2B6

Izavukonazolas yra silpnas CYP2B6 induktorius; vartojant kartu su izavukonazolu CYP2B6 substratų koncentracija plazmoje gali sumažėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos žarnyne perneša P-gp

Izavukonazolas yra silpnas P-glikoproteino (P-gp) inhibitorius; vartojant kartu su izavukonazolu P-gp substratų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Vaistiniai preparatai, kuriuos perneša BCRP

Izavukonazolas yra BCRP inhibitorius *in vitro*, todėl BCRP substratų koncentracija plazmoje gali padidėti. Skiriant izavukonazolą kartu su BCRP substratais, patartina laikytis atsargumo.

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus dalyvaujant pernašos baltymams

Izavukonazolas yra silpnas organinių katijonų nešiklio 2 (OCT2) inhibitorius. Vartojant izavukonazolą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra OCT2 substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali padidėti.

Uridindifosfatgliukuronoziltransferazių (UGT) substratai

Izavukonazolas yra silpnas UGT inhibitorius. Vartojant izavukonazolą kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra UGT substratai, šių vaistinių preparatų koncentracija plazmoje gali šiek tiek padidėti.

Sąveikos lentelė

Izavukonazolo ir kartu vartojamų vaistinių preparatų sąveika yra apibūdinta 3 lentelėje (padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas – „↓“), informacija surūšiuota pagal vaistinių preparatų klases. Jeigu nenurodyta kitaip, 3 lentelėje apibūdinti tyrimai buvo atlikti naudojant rekomenduojamą izavukonazolo dozę.

3 lentelė. Sąveika

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Antikonvulsantai		
Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (stiprūs CYP3A4/5 induktoriai)	Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti (karbamazepino, fenitoino ir ilgai veikiančių barbitūratų, pavyzdžiui, fenobarbitalio keliama CYP3A indukcija).	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir karbamazepino, fenitoino, ilgai veikiančių barbitūratų, pavyzdžiui, fenobarbitalio.
Antibakteriniai preparatai		
Rifampicinas (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↓ 90 % C_{max}: ↓ 75 % (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir rifampicino.
Rifabutinas (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir rifabutino.
Nafcilinas (vidutinio stiprumo CY3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir nafcilino.
Klaritromicinas (stiprus CYP3A4/5 inhibitorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą.
Priešgrybeliniai preparatai		
Ketokonazolas (stiprus CYP3A4/5 inhibitorius)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 422 % C_{max}: ↑ 9 % (CYP3A4/5 inhibicija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir ketokonazolo.
Žoliniai preparatai		
Jonažolė (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4 indukcija).	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir jonažolės.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Imunosupresantai		
Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas (CYP3A4/5 substratai)	Ciklosporinas: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 6 % Sirolimuzas: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 % Takrolimuzas: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 % (CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ciklosporinas, sirolimuzas, takrolimuzas: reikia stebėti koncentraciją plazmoje ir prireikus koreguoti dozę.
Mikofenolato mofetilis (MMF) (UGT substratas)	Mikofenolio rūgštis (MFR, aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 35 % C_{max}: ↓ 11 % (UGT inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. MMF: patartina stebėti dėl su MFR susijusio toksiškumo.
Prednizonas (CYP3A4 substratas)	Prednizolonas (aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↓ 4 % (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.
Opioidai		
Trumpo poveikio opiatai (alfentanilis, fentanilis) (CYP3A4/5 substratas)	Neištirtas. Trumpo poveikio opiatų koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija).	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Trumpo poveikio opiatai (alfentanilis, fentanilis): reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Metadonas (CYP3A4/5, 2B6 ir 2C9 substratas)	S-metadonas (neaktyvus opiato izomeras) AUC_{inf}: ↓ 35 % C_{max}: ↑ 1 % Galutinio pusperiodžio sumažėjimas 40 % R-metadonas (aktyvus opiato izomeras). AUC_{inf}: ↓ 10 % C_{max}: ↑ 4 % (CYP2B6 indukcija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metadonas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Priešvėžiniai preparatai		
Žiemės alkaloidai (vinkristinas, vinblastinas) (P-gp substratai)	Neištirtas. Žiemės alkaloidų koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Žiemės alkaloidai: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Ciklofosfamidas (CYP2B6, CYP3A4 substratas)	Neištirtas. Aktyvių ciklofosfamido metabolitų gali padaugėti arba sumažėti. (CYP2B6 indukcija, CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ciklofosfamidas: reikia atidžiai stebėti galimus veiksmingumo nebuvimo arba padidėjusio toksiškumo požymius ir prireikus koreguoti dozę.
Metotreksatas (BCRP, OAT1, OAT3 substratas)	Metotreksatas: AUC_{inf}: ↓ 3 % C_{max}: ↓ 11 % 7-hidroksimetabolitas: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 15 % (Mechanizmas nežinomas)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metotreksatas: dozės koreguoti nereikia.
Kiti priešvėžiniai preparatai (daunorubicinas, doksorubicinas, imatinibas, irinotekanas, lapatinibas, mitoksantronas, topotekanas) (BCRP substratai)	Neištirtas. Daunorubicino, doksorubicino, imatinibo, irinotekano, lapatinibo, mitoksantrono, topotekano koncentracija gali padidėti. (BCRP inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Daunorubicinas, doksorubicinas, imatinibas, irinotekanas, lapatinibas, mitoksantronas arba topotekanas: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir prireikus sumažinti dozę.
Antiemetikai		
Aprepitantas (silpnas CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.
Priešdiabetiniai preparatai		
Metforminas (OCT1, OCT2 ir MATE1 substratas)	Metforminas: AUC_{inf}: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 23 % (OCT2 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Metforminas: gali reikėti sumažinti dozę.
Repaglinidas (CYP2C8 ir OATP1B1 substratas)	Repaglinidas: AUC_{inf}: ↓ 8 % C_{max}: ↓ 14 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Repaglinidas: dozės koreguoti nereikia.
Pioglitazonas (silpnas CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali sumažėti.	Vartoti kartu reikia vengti, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
	(CYP3A4/5 indukcija)	
Antikoaguliantai		
Dabigatranas eteksilatas (P-gp substratas)	Neištirtas. Dabigatrano eteksilato koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija).	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Dabigatranui eteksilatui būdingas siauras terapinis indeksas, todėl reikia stebėti ir prireikus sumažinti dozę.
Varfarinas (CYP2C9 substratas)	S-varfarinas AUC_{inf}: ↑ 11 % C_{max}: ↓ 12 % R-varfarinas AUC_{inf}: ↑ 20 % C_{max}: ↓ 7 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Varfarinas: dozės koreguoti nereikia.
Antiretrovirusiniai preparatai		
Lopinaviras 400 mg / ritonaviras 100 mg (Stiprūs CYP3A4/5 inhibitoriai ir substratai)	Lopinaviras: AUC_{tau}: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 23 % C_{min}, ss: ↓ 16 %[a)] Ritonaviras: AUC_{tau}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 33 % (Mechanizmas nežinomas) Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 74 % (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Lopinaviras / ritonaviras: skiriant lopinaviro 400 mg / ritonaviro 100 mg kas 12 valandų, dozės koreguoti nereikalinga, tačiau reikia atidžiai stebėti, ar nėra požymių, jog išnyko antivirusinis veiksmingumas.
Ritonaviras (skiriant dozėmis po > 200 mg kas 12 valandų) (stiprus CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Didelės ritonaviro dozės gali reikšmingai sumažinti izavukonazolo koncentraciją. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir didelių ritonaviro dozių (> 200 mg kas 12 valandų).
Efavirenzas (vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius ir CYP2B6 substratas)	Neištirtas. Efavirenzo koncentracija gali sumažėti. (CYP2B6 indukcija) Izavukonazolo vaisto koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir efavirenzo.
Etravirinas (vidutinio stiprumo CYP3A4/5 induktorius)	Neištirtas. Izavukonazolo koncentracija gali reikšmingai sumažėti. (CYP3A4/5 indukcija)	Negalima vienu metu vartoti izavukonazolo ir etravirino.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	**Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)**	**Rekomendacija dėl vartojimo kartu**
Indinaviras (Stiprus CYP3A4/5 inhibitorius ir substratas)	Indinaviras:[b)] AUC_{inf}: ↓ 36 % C_{ma}x: ↓ 52 % (Mechanizmas nežinomas) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Indinaviras: reikia atidžiai stebėti galimus antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymius ir prireikus padidinti dozę.
Sakvinaviras (stiprus CYP3A4 inhibitorius)	Neištirtas. Sakvinaviro koncentracija gali sumažėti (kaip buvo stebėta lopinaviro / ritonaviro atveju) arba padidėti. (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija).	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia; patartina laikytis atsargumo, nes gali padaugėti nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Sakvinaviras: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę
Kiti proteazių inhibitoriai (pvz., fosamprenaviras) (stiprūs arba vidutinio stiprumo CYP3A4/5 inhibitoriai ir substratai)	Neištirtas. Proteazių inhibitoriaus koncentracijos gali sumažėti (kaip buvo stebėta lopinaviro / ritonaviro atveju) arba padidėti. (CYP3A4 inhibicija) Izavukonazolo koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Proteazių inhibitoriai: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę.
Kiti NNATI (pvz., nevirapinas) (CYP3A4/5 ir 2B6 induktoriai ir substratai)	Neištirtas. NNRTI koncentracija gali sumažėti (CYP2B6 indukcija dėl izavukonazolo poveikio) arba padidėti. (CYP3A4/5 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. NNATI: reikia atidžiai stebėti dėl apsinuodijimo vaistais požymių ir (arba) antivirusinio veiksmingumo nebuvimo požymių ir prireikus pakoreguoti dozę.
Rūgštingumą reguliuojantys preparatai		
Ezomeprazolas (CYP2C19 substratas ir skrandžio pH ↑)	Izavukonazolas: AUC_{tau}: ↑ 8 % C_{max}: ↑ 5 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Ezomeprazolas: dozės koreguoti nereikia.
Omeprazolas (CYP2C19 substratas ir skrandžio pH ↑)	Omeprazolas: AUC_{inf}: ↓ 11 % C_{max}: ↓ 23 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Omeprazolas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Lipidų koncentraciją mažinantys preparatai		
Atorvastatinas ir kiti statinai (CYP3A4 substratai, pvz., simvastatinas, lovastatinas, rozuvastatinas) (CYP3A4/5 ir (arba) BCRP substratai)	Atorvastatinas: AUC_{inf}: ↑ 37 % C_{max}: ↑ 3 % Kiti statinai nebuvo tirti. Statinų koncentracija gali padidėti. (CYP3A4/5 arba BCRP inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Remiantis su atorvastatinu gautais rezultatais, statinų dozės koreguoti nereikia. Patartina stebėti dėl statinams būdingų nepageidaujamų reakcijų.
Antiaritminiai preparatai		
Digoksinas (P-gp substratas)	Digoksinas: AUC_{inf}: ↑ 25 % C_{max}: ↑ 33 % (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Digoksinas: digoksino koncentraciją serume reikia stebėti ir naudoti digoksino dozei titruoti.
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis ir norentrindonas (CYP3A4/5 substratai)	Etinilo estradiolis AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↑ 14 % Norentrindonas AUC_{inf}: ↑ 16 % C_{max}: ↑ 6 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Etinilo estradiolis ir norentrindonas: dozės koreguoti nereikia.
Kosulį slopinantys preparatai		
Dekstrometorfanas (CYP2D6 substratas)	Dekstrometorfanas: AUC_{inf}: ↑ 18 % C_{max}: ↑ 17 % Dekstrorfanas (aktyvus metabolitas): AUC_{inf}: ↑ 4 % C_{max}: ↓ 2 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Dekstrometorfanas: dozės koreguoti nereikia.
Benzodiazepinai		
Midazolamas (CYP3A4/5 substratas)	Geriamasis midazolamas: AUC_{inf}: ↑ 103 % C_{max}: ↑ 72 % (CYP3A4 inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Midazolamas: rekomenduojama atidžiai stebėti klinikinius požymius bei simptomus ir prireikus sumažinti dozę.
Vaistas nuo podagros		
Kolchicinas (P-gp substratas)	Neištirtas. Kolchicino koncentracija gali padidėti. (P-gp inhibicija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Kolchicinui būdingas siauras terapinis indeksas, todėl reikia stebėti ir prireikus sumažinti dozę.
Natūralūs produktai		
Kofeinas (CYP1A2 substratas)	Kofeinas: AUC_{inf}: ↑ 4 % C_{max}: ↓ 1 %	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Kofeinas: dozės koreguoti nereikia.

Kartu vartojami vaistiniai preparatai pagal terapijos sritį	Poveikis vaisto koncentracijai / AUC, C_{max} geometrinio vidurkio pokytis (%) (Veikimo būdas)	Rekomendacija dėl vartojimo kartu
Mesti rūkyti padedantys preparatai		
Bupropionas (CYP2B6 substratas)	Bupropionas: AUC_{inf}: ↓ 42 % C_{max}: ↓ 31 % (CYP2B6 indukcija)	Izavukonazolo dozės koreguoti nereikia. Bupropionas: padidinti dozę, jei reikia.

NNATI, nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius; P-gp, P-glikoproteinas.
[a)] Vidutinių mažiausiosios koncentracijos verčių sumažėjimas %
[b)] Indinaviras buvo tirtas tik po vienos 400 mg izavukonazolo dozės.
AUC_{inf} = plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive, ekstrapoliuotas į begalybę; AUC_{tau} = plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive per 24 valandų intervalą esant pusiausvyrinei apykaitai; C_{max} = didžiausia koncentracija plazmoje; $C_{min,ss}$ = mažiausia koncentracija esant pusiausvyrinei apykaitai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie CRESEMBA vartojimą nėštumo metu nėra.
Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė preparato toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Potencialus pavojus žmonėms nežinomas.

CRESEMBA neturi būti vartojamas nėštumo metu, nebent pacienčių, sergančių sunkiomis arba gyvybei pavojingomis grybelinėmis infekcijomis – joms izavukonazolas gali būti skiriamas, jeigu laukiama nauda nusveria galimus pavojus vaisiui.

Vaisingo amžiaus moterys

CRESEMBA nerekomenduojamas vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Turimi farmakodinaminių / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad izavukonazolas / metabolitai išsiskiria į pieną (žr. 5.3 skyrių).

Rizikos naujagimiams ir kūdikiams negalima atmesti.

Gydymo CRESEMBA metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie izavukonazolo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Per tyrimus su žiurkių patinais ir patelėmis vaisingumo pablogėjimo nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Izavukonazolas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai. Pacientai turėtų vengti vairuoti arba valdyti mechanizmus, jeigu patiria tokius simptomus kaip sumišimas, mieguistumas, apalpimas ir (arba) svaigulys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems buvo padidėję kepenų biocheminių tyrimų rodikliai (7,9 %), pykinimas (7,4 %), vėmimas (5,5 %), dusulys (3,2 %), pilvo skausmas (2,7 %), viduriavimas (2,7 %), reakcija injekcijos vietoje (2,2 %), galvos skausmas (2,0 %), hipokalemija (1,7 %) ir išbėrimas (1,7 %).

Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių dažniausiai tekdavo visam laikui nutraukti gydymą izavukonazolu suaugusiesiems, buvo sumišimo būsena (0,7 %), ūmus inkstų nepakankamumas (0,7 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (0,5 %), konvulsijos (0,5 %), dusulys (0,5 %), epilepsija (0,5 %), kvėpavimo nepakankamumas (0,5 %) ir vėmimas (0,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje išvardytos su izavukonazolu susijusios nepageidaujamos reakcijos suaugusiesiems, gydant invazines grybelines infekcijas; reakcijos suskirstytos pagal organų sistemų klasę ir dažnį.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos (≥ 1/10), dažnos (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnos (nuo ≥ 1/1000 iki < 1/100), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išrikiuotos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnį

Organų sistemų klasė	**Nepageidaujamos reakcijos į vaistą**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažnos	Neutropenija, trombocitopenija^, pancitopenija, leukopenija^, anemija^
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažnos	Padidėjęs jautrumas^
Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnos	Hipokalemija, sumažėjęs apetitas
Nedažnos	Hipomagnezemija, hipoglikemija, hipoalbuminemija, netaisyklinga mityba^
Psichikos sutrikimai	
Dažnos	Kliedesys^#
Nedažnos	Depresija, nemiga^
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažnos	Galvos skausmas, mieguistumas
Nedažnos	Konvulsijos^, apalpimas, svaigulys, parestezija^, encefalopatija, presinkopė, periferinė neuropatija, disgeuzija
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Nedažnos	Galvos sukimasis
Širdies sutrikimai	
Nedažnos	Prieširdžių virpėjimas, tachikardija, bradikardija^, palpitacija, prieširdžių plazdėjimas, QT intervalo sutrumpėjimas elektrokardiogramoje, supraventrikulinė tachikardija, skilvelinė ekstrasistolija, supraventrikulinė ekstrasistolija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnos	Tromboflebitas^
Nedažnos	Kraujotakos kolapsas, hipotenzija

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos į vaistą
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnos	Dusulys^, ūmus kvėpavimo nepakankamumas^
Nedažnos	Bronchų spazmas, tachipnėja, hemoptizė, epistaksis
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnos	Vėmimas, viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas^
Nedažnos	Dispepsija, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnos	Padidėję kepenų cheminio tyrimo rodikliai^#
Nedažnos	Hepatomegalija; hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažnos	Bėrimas^, niežėjimas
Nedažnos	Petechija, alopecija, medikamentinis bėrimas, dermatitas^
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažnos	Nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnos	Inkstų nepakankamumas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažnos	Krūtinės skausmas^, nuovargis
Nedažnos	Periferinė edema;^ bendras silpnumas, astenija

^ Nurodo, kad tinkamos pasirinktinės sąvokos buvo sugrupuotos ir priskirtos prie vienos medicininės sąvokos.

* NRV nustatyta po registracijos.

Žr. toliau skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kliedesys apima sumišimo būsenos reakcijas.
Padidėję kepenų biocheminių tyrimų rodikliai apima alaninaminotransferazės padidėjimą, aspartataminotransferazės padidėjimą, šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje padidėjimą, bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimą, laktatdehidrogenazės aktyvumo kraujyje padidėjimą, gama glutamiltransferazės padidėjimą, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą, nenormalią kepenų funkciją, hiperbilirubinemiją, nukrypusius nuo normos kepenų funkcijos tyrimo rezultatus ir transaminazių aktyvumo padidėjimą.

Poveikis laboratorinių tyrimų rezultatams

Dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame buvo tiriama 516 pacientų, sergančių invazine grybeline liga, sukelta *Aspergillus* rūšies arba kitų siūlinių grybelių, tiriamajam gydymui pasibaigus 4,4 % izavukonazolo gavusių pacientų buvo fiksuojamas kepenų transaminazių (alaninaminotransferazės arba aspartataminotransferazės) aktyvumo padidėjimas, daugiau nei 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą (VNR). Didelis kepenų transaminazių aktyvumo padidėjimas (> 10 × VNR) nustatytas 1,2 % pacientų, kurie gavo izavukonazolo.

Vaikų populiacija

Klinikinis izavukonazolo saugumas buvo įvertintas 77 pacientams vaikams, kuriems buvo skirta bent viena į veną arba per burną vartojama izavukonazolo dozė. Į šį tyrimą buvo įtraukti 46 pacientai vaikai, kurie gavo vienkartinę izavukonazolo dozę ir kurie profilaktiškai gavo kitų priešgrybelinių vaistinių preparatų, ir 31 pacientas, kuriam buvo įtarta arba patvirtinta invazinė aspergiliozė arba mukormikozė ir kuris gavo izavukonazolą kaip pagrindinį gydymą iki 181 dienos. Apskritai vaikų populiacijoje izavukonazolo saugumo savybės buvo panašios kaip suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Simptomai, kurie vieno QT tyrimo didesnės už gydomąją izavukonazolo dozės grupėje (atitinka 600 mg izavukonazolo per parą) buvo stebimi dažniau negu gydomosios dozės grupėje (atitinka 200 mg izavukonazolo per parą), buvo šie: galvos skausmas, svaigulys, parestezija, mieguistumas, išsiblaškymas, disgeuzija, burnos džiūvimas, viduriavimas, burnos hipoestezija, vėmimas, karščio pylimas, nerimas, nerimastingumas, palpitacija, tachikardija, fotofobija ir artralgija.

Perdozavimo gydymas

Hemodializė izavukonazolo nepašalina. Specifinio priešnuodžio izavukonazolui nėra. Perdozavimo atveju turi būti pradėtas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: sistemiškai veikiantys priešgrybeliniai vaistai, triazolo ir tetrazolo dariniai, ATC kodas: J02AC05.

Veikimo mechanizmas

Izavukonazolas yra aktyvioji dalis, susidaranti per burną arba intraveniškai pavartojus izavukonazonio sulfato (žr. 5.2 skyrių).

Izavukonazolo fungicidinis poveikis paaiškinamas ergosterolio, kuris yra svarbus grybelių ląstelių membranų komponentas, sintezės blokada. Tai pasiekiama slopinant nuo citochromo P-450 priklausomą fermentą lanosterolio 14-alfa-demetilazę, kuris atsakingas už lanosterolio pavertimą ergosteroliu. Dėl to kaupiasi metilinto sterolio prekursoriai ir senka ergosterolio atsargos ląstelės membranoje, tokiu būdu silpninant grybelio ląstelės membranos struktūrą ir funkciją.

Mikrobiologija

Išsėtinės ir plaučių aspergiliozės gyvūnų modeliuose veiksmingumo prasme svarbus farmakodinamikos (FD) indeksas yra ekspozicija, padalyta iš mažiausios slopinančios koncentracijos (MSK) (AUC/MSK).
Aiškios koreliacijos tarp *in vitro* MSK ir klinikinio atsako į skirtingas rūšis (*Aspergillus* ir *Mucorales*) nustatyti nepavyko.

Izavukonazolo koncentracija, kuri reikalinga nuslopinti *Aspergillus* rūšių ir *Mucorales* eilės būrių / rūšių grybelius *in vitro,* yra labai nevienoda. Paprastai *Mucorales* nuslopinti reikalinga izavukonazolo koncentracija būna didesnė negu reikia daugumai *Aspergillus* rūšių nuslopinti.

Įrodytas klinikinis veiksmingumas šioms *Aspergillus* rūšims: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ir *A. terreus* (žr. toliau).

Atsparumo mechanizmas (-ai)

Sumažėjęs jautrumas triazolo grupės priešgrybeliniams preparatams yra siejamas su grybelio *cyp51A* ir *cyp51B* genų mutacijomis. Šie genai koduoja tikslinį baltymą lanosterolio 14-alfa-demetilazę, dalyvaujantį ergosterolio biosintezėje. Gauta pranešimų apie grybelių padermes, kurių *in vitro* jautrumas izavukonazolui yra sumažėjęs, taip pat negalima atmesti kryžminio atsparumo vorikonazolui ir kitiems triazolo grupės priešgrybeliniams preparatams galimybės.

5 lentelė. EUCAST jautrumo ribos

Aspergillus rūšys	**Mažiausios slopinančios koncentracijos (MSK) jautrumo riba (mg/l)**	
	≤ J (jautri)	**> A (atspari)**
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	1	1

Kol kas nepakanka duomenų nustatyti klinikines jautrumo ribas kitoms *Aspergillus* rūšims.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Invazinės aspergiliozės gydymas
Izavukonazolo saugumas ir veiksmingumas gydant invazine aspergilioze sergančius suaugusius pacientus buvo įvertintas viename dvigubai koduotame, aktyviai kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 516 pacientų, sergančių invazine grybeline liga, kurią sukėlė *Aspergillus* rūšių arba kiti siūliniai grybeliai. Numatytų gydyti (NG) pacientų grupėje 258 pacientai gavo izavukonazolo ir 258 pacientai gavo vorikonazolo. Izavukonazolas buvo leidžiamas į veną (atitiko 200 mg izavukonazolo) kas 8 valandas per pirmąsias 48 valandas, o paskui buvo skiriama viena intraveninė arba geriamoji dozė per parą (atitinkanti 200 mg izavukonazolo). Protokole apibrėžta maksimali gydymo trukmė buvo 84 paros. Vidutinė gydymo trukmė buvo 45 paros.

myNG populiacijos (pacientai, sergantys įrodyta ir tikėtina invazine aspergilioze, patvirtinta pagal citologiją, histologiją, kultūros arba galaktomananų ištyrimą) bendrą atsaką gydymo pabaigos (GP) metu įvertino nepriklausomas, koduotu būdu veikiantis duomenų peržiūros komitetas. myNG populiaciją sudarė 123 pacientai, gavę izavukonazolo, ir 108 pacientai, gavę vorikonazolo. Bendras atsakas šioje populiacijoje buvo n = 43 (35 %) izavukonazolo grupėje ir n = 42 (38,9 %) vorikonazolo grupėje. Pakoreguotas gydymo skirtumas (vorikonazolas-izavukonazolas) buvo 4,0 % (95 % pasikliautinasis intervalas: −7,9; 15,9).

Mirtingumas dėl bet kokių priežasčių 42 parą šioje populiacijoje buvo 18,7 % izavukonazolo grupėje ir 22,2 % vorikonazolo grupėje. Pakoreguotas gydymo skirtumas (izavukonazolas-vorikonazolas) buvo −2,7 % (95 % pasikliautinasis intervalas: −12,9; 7,5).

Mukormikozės gydymas
Atvirame nekontroliuojamame tyrime 37 suaugę pacientai, sergantys įrodyta arba tikėtina mukormikoze, gavo izavukonazolo tuo pačiu dozavimo režimu, koks buvo naudojamas gydant invazinę aspergiliozę. Vidutinė gydymo trukmė visoje mukormikozės pacientų populiacijoje buvo 84 paros, o toje 21 paciento grupėje, kuri pirmiau nebuvo gydyta nuo mukormikozės, ji sudarė 102 paras. Tarp pacientų su tikėtina arba įrodyta mukormikoze, kaip apibrėžė nepriklausomas duomenų peržiūros komitetas (DPK), mirtingumas nuo bet kokių priežasčių 84 dieną buvo 43,2 % (16/37) visoje pacientų populiacijoje, 42,9 % (9/21) toje mukormikozės pacientų grupėje, kurioje izavukonazolas buvo skiriamas kaip pirminis gydymas, ir 43,8 % (7/16) toje izavukonazolo gavusioje mukormikozės pacientų grupėje, kuri buvo atspari ankstesniam priešgrybeliniam gydymui arba jo netoleravo

(daugiausiai turimas omenyje amfotericinu B pagrįstas gydymas). DPK įvertintas bendrasis sėkmės rodiklis GP buvo 11/35 (31,4 %): 5 pacientai buvo pripažinti visiškai išgydytais, o 6 pacientai – iš dalies išgydytais. Stabilus atsakas stebėtas dar 10/35 pacientų (28,6 %). Tarp 9 pacientų, susirgusių mukormikoze dėl *Rhizopus* rūšių, 4 pacientams stebėtas teigiamas atsakas į izavukonazolą. Tarp 5 pacientų, susirgusių mukormikoze dėl *Rhizomucor* rūšių, teigiamo atsako nenustatyta. Klinikinė patirtis su kitomis rūšimis yra labai ribota (*Lichtheimia* rūšys n=2, *Cunninghamella* rūšys n=1, *Actinomucor* elegans n=1).

Vaikų populiacija

Izavukonazolo klinikinis saugumas buvo įvertintas 77 pacientams vaikams, gavusiems bent vieną į veną arba per burną vartojamą izavukonazolo dozę, įskaitant 31 vaiką, gavusį izavukonazolo klinikinio tyrimo metu invazinei aspergiliozei arba mukormikozei gydyti. Taikant numatytos trukmės gydymą nuo invazinės aspergiliozės ir mukormikozės, izavukonazolas buvo saugus ir gerai toleruojamas.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Izavukonazonio sulfatas yra vandenyje tirpstantis vaistinio preparato pirmtakas, kuris gali būti skiriamas intraveninės infuzijos arba geriamų kietųjų kapsulių pavidalu. Po suvartojimo izavukonazonio sulfatą plazmos esterazės sparčiai hidrolizuoja į aktyviąją dalį izavukonazolą; vaisto pirmtako koncentracija plazmoje yra labai maža ir aptinkama tiktai trumpą laiką po intraveninės dozės skyrimo.

Absorbcija

Skyrus geriamąjį CRESEMBA sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, aktyvioji dalis izavukonazolas buvo absorbuotas ir maksimalią koncentraciją plazmoje (C_{max}) pasiekė po maždaug 2–3 valandų, gavus vienkartinę arba kartotinę dozę (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Izavukonazolo stabilios būsenos farmakokinetikos parametrai po geriamojo CRESEMBA skyrimo sveikiems suaugusiesiems

Parametras Statistika	**Izavukonazolas 200 mg** **(n = 37)**	**Izavukonazolas 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/l)		
Vidutinė SD CV %	7,5 1,9 25,2	20,0 3,6 17,9
t_{max} (val.)		
Mediana Intervalas	3,0 2,0–4,0	4,0 2,0–4,0
AUC (val.•mg/l)		
Vidutinė SD CV %	121,4 35,8 29,5	352,8 72,0 20,4

Kaip parodyta toliau 7 lentelėje, izavukonazolo absoliutus biologinis įsisavinamumas suvartojus vieną geriamąją CRESEMBA dozę yra 98 %. Remiantis šiais duomenimis, dozavimas leidžiant į veną gali būti keičiamas geriamąja vaistinio preparato forma ir atvirkščiai.

7 lentelė. Geriamosios ir leidžiamos į veną dozės farmakokinetikos palyginimas suaugusiesiems (vidurkių)

	400 mg izavukonazolo geriamoji	**400 mg izavukonazolo IV**
AUC (val.•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Pusperiodis (h)	110	115

Maisto įtaka absorbcijai
Suvartojus geriamąją CRESEMBA dozę, atitinkančią 400 mg izavukonazolo, su riebiu maistu, izavukonazolo C_{max} sumažėjo 9 % ir AUC padidėjo 9 %. CRESEMBA galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

Izavukonazolas pasiskirsto plačiai, jo vidutinis pasiskirstymo tūris nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra maždaug 450 l. Izavukonazolas labai gerai jungiasi (> 99 %) prie žmogaus plazmos baltymų, ypač albumino.

Biotransformacija

In vitro / in vivo tyrimai rodo, kad izavukonazolo apykaitoje dalyvauja CYP3A4, CYP3A5 ir vėliau uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT).

Skyrus žmonėms vieną dozę [ciano-^{14}C] izavukonazonio ir [piridinilmetilo-^{14}C] izavukonazonio sulfato, be aktyviosios dalies (izavukonazolo) ir neaktyvaus skilimo produkto dar susidaro keletas smulkių metabolitų. Išskyrus aktyviąją dalį izavukonazolą, nebuvo nustatyta jokio kito metabolito, kurio AUC sudarytų > 10 % visos radioaktyviu būdu paženklintos medžiagos.

Eliminacija

Skyrus geriamąją dozę radioaktyviu būdu paženklinto izavukonazonio sulfato sveikiems tiriamiesiems, vidutiniškai 46,1 % radioaktyviu būdu paženklintos dozės buvo rasta išmatose ir 45,5 % buvo rasta šlapime.

Nesuskaidyto izavukonazolo inkstų ekskrecija sudarė mažiau nei 1 % suvartotos dozės.

Neaktyvus skilimo produktas visų pirma eliminuojamas metabolizuojant ir vėliau šalinant metabolitų pavidalu per inkstus.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tyrimai su sveikais tiriamaisiais parodė, kad izavukonazolo farmakokinetika išlieka proporcinga iki 600 mg per parą.

Farmakokinetika ypatingose populiacijose

Pediatriniai pacientai
Dozavimo režimai vaikams buvo patvirtinti naudojant populiacijos farmakokinetinį (popFK) modelį, sukurtą remiantis trijų klinikinių tyrimų duomenimis (N = 97); tarp jų buvo du klinikiniai tyrimai (N = 73), atlikti su pacientais vaikais nuo 1 iki < 18 metų amžiaus, iš kurių 31 gavo izavukonazolo invazinei aspergiliozei arba mukormikozei gydyti.

Prognozuojama izavukonazolo ekspozicija pacientams vaikams pusiausvyrinėje būsenoje pagal skirtingo amžiaus grupę, svorį, vartojimo būdą ir dozę pateikta 8 lentelėje.

8 lentelė. Izavukonazolo AUC (val.•mg/l) vertės pusiausvyrinėje būsenoje pagal amžiaus grupę, svorį, vartojimo būdą ir dozę

Amžiaus grupė (metais)	Vartojimo būdas	Svoris (kg)	Dozė	AUCss (val.•mg/l)
1 – < 3	į veną	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	į veną	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	į veną	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	per burną	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	per burną	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	per burną	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	per burną	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	į veną ir per burną	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
> 18	į veną ir per burną	> 37	200 mg	101 (10 – 343)

Prognozuojama ekspozicija pacientams vaikams, nepriklausomai nuo vartojimo būdo ir amžiaus grupės, buvo panaši į ekspoziciją pusiausvyrinėje būsenoje (AUCss), gautą atlikus klinikinį tyrimą su suaugusiais pacientais, sergančiais *Aspergillus* rūšies ir kitų siūlinių grybelių sukeltomis infekcijomis (vidutinis AUCss = 101,2 val.•mg/l, standartinis nuokrypis (SN) = 55,9, žr 8 lentelę).

Prognozuojama ekspozicija pagal vaikams skirtą dozavimo režimą buvo mažesnė nei ekspozicija suaugusiesiems, kurie gavo daugkartines (didesnes už gydomąją) 600 mg izavukonazolo paros dozes (6 lentelė), kur dažniau pasireikšdavo nepageidaujami reiškiniai (žr. 4.9 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Tarp suaugusių pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinis arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, ir pacientų, kurių inkstų funkcija normali, kliniškai svarbaus izavukonazolo C_{max} ir AUC rodiklių skirtumo nepastebėta. Tarp 403 pacientų, gavusių izavukonazolą 3 fazės tyrimuose, 79 (20 %) pacientų apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (GFG) buvo mažesnis nei 60 ml/min/1,73 m^2. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia; tai galioja ir paskutinės stadijos inkstų liga sergantiems pacientams. Izavukonazolas nėra lengvai dializuojamas (žr. 4.2 skyrių).

Apie pacientus vaikus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Skyrus vieną 100 mg izavukonazolo dozę 32 suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų nepakankamumas (Child-Pugh A klasė), ir 32 pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas (Child-Pugh B klasė), (kiekvienoje Child-Pugh klasėje 16 pacientų gavo intraveninę, o 16 – geriamąją dozę), mažiausiųjų kvadratų vidutinė ekspozicija (AUC) padidėjo 64 % Child-Pugh A klasės grupėje ir 84 % Child-Pugh B klasės grupėje, lyginant su 32 panašaus amžiaus ir svorio sveikais tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali. Vidutinė koncentracija plazmoje (C_{max}) buvo 2 % mažesnė Child-Pugh A klasės grupėje ir 30 % mažesnė Child-Pugh B klasės grupėje. Atlikus populiacinį izavukonazolo farmakokinetikos įvertinimą su sveikais tiriamaisiais ir pacientais, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, nustatyta, kad pacientų, kuriems nustatytas lengvas ir vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, izavukonazolo klirensas (CL) buvo atitinkamai 40 % ir 48 % mažesnis negu sveikų tiriamųjų grupėje.

Suaugusiems pacientams, kurių kepenų funkcija lengvai arba vidutiniškai sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Nėra atlikta izavukonazolo tyrimų su suaugusiais pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh C klasė). Tokiems pacientams vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama, nebent būtų manoma, kad potenciali nauda nusveria riziką (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Apie pacientus vaikus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, duomenų nėra (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, esant sisteminei izavukonazolo ekspozicijai, mažesnei už terapinį lygį, buvo pastebėtas su doze susijęs atsivestų jauniklių skeleto anomalijų (rudimentiniai pertekliniai šonkauliai) padaugėjimas. Taip pat buvo pastebėtas su doze susijęs žiurkių jauniklių skruosto lanko suaugimo atvejų padaugėjimas (žr. 4.6 skyrių).

Per visą vaikingumo laikotarpį ir iki pat nujunkymo skiriant žiurkėms 90 mg/kg per parą izavukonazonio sulfato (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms), užfiksuotas didesnis jauniklių mirtingumas per perinatalinį laikotarpį. Aktyviosios dalies, tai yra izavukonazolo, *in utero* ekspozicija išgyvenusiųjų jauniklių vaisingumui ar normaliai raidai įtakos neturėjo.

Jauniklius žindančioms žiurkėms intraveniškai skyrus ^{14}C pažymėto izavukonazonio sulfato, radioaktyviai žymėto preparato buvo rasta piene.

Izavukonazolas neturėjo įtakos žiurkių patinų ir patelių vaisingumui, kai šiems gyvūnams buvo skiriama iki 90 mg/kg per parą geriamoji dozė (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms).

Izavukonazolas neturi pastebimo mutageninio arba genotoksinio potencialo. Su izavukonazolu atliekant bakterijų grįžtamosios mutacijos bandymą rezultatas buvo neigiamas, ši medžiaga buvo silpnai klastogeniška esant citotoksinei koncentracijai L5178Y tk+/- per pelių limfomos chromosomų aberacijų bandymą, taip pat nebuvo nustatyta biologiškai svarbaus arba statistiškai reikšmingo mikrobranduolių dažnio padidėjimo žiurkių mikrobranduolių *in vivo* bandyme.

Izavukonazolas parodė kancerogeninį potencialą dvejų metų trukmės graužikų kancerogeniškumo tyrimų metu. Kepenų ir skydliaukės navikus greičiausiai sukelia graužikams specifinis mechanizmas, kuris nėra reikšmingas žmonėms. Žiurkių patinams buvo nustatytos odos fibromos ir fibrosarkomos. Šį poveikį sukeliantis mechanizmas nežinomas. Žiurkių patelėms buvo nustatytos gimdos gleivinės adenomos ir gimdos karcinomos, kurios greičiausiai išsivystė dėl hormoninių sutrikimų. Šiems poveikiams vaisto saugumo ribos nėra. Negalima atmesti odos ir gimdos navikų reikšmės žmonėms.

Izavukonazolas slopino hERG kalio kanalą ir L tipo kalcio kanalą, ir IC_{50} buvo atitinkamai 5,82 µM ir 6,57 µM (atitinkamai 34 ir 38 kartus didesnis už žmogaus nebaltyminio jungimo C_{max}, esant maksimaliai rekomenduojamai žmogaus dozei [MRŽD]). *In vivo* 39 savaičių kartotinių dozių toksikologiniai tyrimai su beždžionėmis neparodė QTcF pailgėjimo, kai dozė siekė iki 40 mg/kg per parą (maždaug 1,0 karto daugiau už sisteminę ekspoziciją, vartojant 200 mg klinikinę palaikomąją izavukonazolo dozę žmonėms).

<u>Tyrimai su gyvūnų jaunikliais</u>

Izavukonazonio sulfatas, duodamas žiurkių jaunikliams, pasižymėjo panašiomis toksikologinėmis savybėmis kaip ir suaugusių gyvūnų atveju. Žiurkių jaunikliams nustatytas su gydymu susijęs toksinis poveikis kepenims ir skydliaukei, laikomas būdingu graužikams. Šie pokyčiai nelaikomi kliniškai svarbiais. Remiantis nepageidaujamo poveikio nesukeliančiu lygiu žiurkių jaunikliams, izavukonazonio sulfato saugumo ribos siekė maždaug 0,2–0,5 sisteminės ekspozicijos, kuri susidaro skiriant klinikinę palaikomąją dozę pacientams vaikams, panašiai kaip stebėta suaugusioms žiurkėms.

<u>Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)</u>

Pavojaus aplinkai vertinimas parodė, kad izavukonazolas gali kenkti vandens aplinkai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės:

Kapsulės turinys
Bevandenis magnio citratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Talkas (E553b)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Stearino rūgštis

Kapsulės apvalkalas
Hipromeliozė
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)

Rašalas
Šelakas (E904)
Propilenglikolis (E1520)
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės:

Kapsulės turinys
Bevandenis magnio citratas
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Talkas (E553b)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Stearino rūgštis

Kapsulės apvalkalas
Hipromeliozė
Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik kapsulės korpuse)
Titano dioksidas (E171)
Gelano derva
Kalio acetatas
Dinatrio edetatas
Natrio laurilsulfatas

Rašalas
Šelakas (E904)
Propilenglikolis (E1520)
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės:

35 kietosios kapsulės (septyniose aliumininėse lizdinėse plokštelėse), kiekvienas kapsulės lizdas sujungtas su lizdu, kuriame yra desikanto.

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės:

14 kietųjų kapsulių (dviejose aliumininėse lizdinėse plokštelėse), kiekvienas kapsulės lizdas sujungtas su lizdu, kuriame yra desikanto.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Vaistinis preparatas gali kenkti aplinkai (žr. 5.3 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės: EU/1/15/1036/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės:

Registravimo data 2024 m. rugpjūčio 22 d.
Paskutinio perregistravimo data

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės:

Registravimo data 2015 m. spalio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugpjūčio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė flakonui, kuriame yra 200 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
izavukonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 200 mg izavukonazolo (372,6 mg izavukonazonio sulfato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421) ir sulfato rūgštis

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.
Infuzijai naudokite vidinį filtrą.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1036/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Etiketė ant flakono, kuriame yra 200 mg miltelių infuzinio tirpalo koncentratui

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

CRESEMBA 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
izavukonazolas

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

200 mg

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė su 100 mg kietosiomis kapsulėmis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės
izavukonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg izavukonazolo (186,3 mg izavukonazonio sulfato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.
Lizdinėje plokštelėje taip pat yra desikanto. Neprarykite desikanto.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1036/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė su 100 mg kietosiomis kapsulėmis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės
izavukonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neprarykite desikanto

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutė su 40 mg kietosiomis kapsulėmis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės
izavukonazolas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 40 mg izavukonazolo (74,5 mg izavukonazonio sulfato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

35 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.
Lizdinėje plokštelėje taip pat yra desikanto. Neprarykite desikanto.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/15/1036/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

Lizdinė plokštelė su 40 mg kietosiomis kapsulėmis

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės
izavukonazolas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Basilea

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neprarykite desikanto

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CRESEMBA 200 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
izavukonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRESEMBA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRESEMBA
3. Kaip vartoti CRESEMBA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRESEMBA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRESEMBA ir kam jis vartojamas

Kas yra CRESEMBA
CRESEMBA yra priešgrybelinis vaistas, kurio veiklioji medžiaga yra izavukonazolas.

Kaip CRESEMBA veikia
Izavukonazolas veikia stabdydamas infekciją sukeliančių grybelių augimą arba juos naikindamas.

Kam CRESEMBA vartojamas
CRESEMBA skiriamas 1 metų amžiaus ir vyresniems pacientams šioms grybelinėms infekcijoms gydyti:
- invazinei aspergiliozei, kurią sukelia *Aspergillus* grupės grybeliai;
- mukormikozei, kurią sukelia *Mucorales* grupės grybeliai, kai gydymas amfotericinu B pacientams netinkamas.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRESEMBA

CRESEMBA vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija izavukonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra širdies plakimo problema, vadinama šeiminiu trumpo QT intervalo sindromu;
- **jeigu vartojate bet kurio iš toliau nurodytų vaistų:**
    - ketokonazolo, skiriamo nuo grybelinių infekcijų;
    - dideles ritonaviro dozes (daugiau kaip 200 mg kas 12 valandų), skiriamas nuo ŽIV;
    - rifampicino, rifabutino, skiriamų nuo tuberkuliozės;
    - karbamazepino, skiriamo nuo epilepsijos;
    - barbitūratų, tokių kaip fenobarbitalis, skiriamų nuo epilepsijos ir miego sutrikimų;
    - fenitoino, skiriamo nuo epilepsijos;
    - jonažolės – žolinio vaisto, vartojamo nuo depresijos;
    - efavirenzo, etravirino, skiriamų nuo ŽIV;
    - nafcilino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti CRESEMBA:
- jeigu anksčiau patyrėte alerginę reakciją į gydymą kitais azolo grupės priešgrybeliniais vaistais, tokiais kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas arba pozakonazolas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga. Gydytojas turėtų stebėti Jus dėl galimo šalutinio poveikio.

Stebėkite šalutinį poveikį
Nustokite vartoti CRESEMBA ir iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- staigų švokštimą, pasunkėjusį kvėpavimą, veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimą, stiprų niežulį, prakaitavimą, galvos svaigimą ar alpimą, greitą širdies plakimą ar daužymąsi krūtinėje – tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (anafilaksijos) požymiai.

Problemos, kurių gali iškilti lašinant CRESEMBA į veną
Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį: mažą kraujospūdį, apsunkintą kvėpavimą, pykinimą, svaigulį, galvos skausmą, dilgčiojimą – gydytojas gali nuspręsti nutraukti infuziją.

Kepenų funkcijos pokyčiai
Kai kuriais atvejais CRESEMBA gali turėti įtakos kepenų funkcijai. Kol vartosite šį vaistą, gydytojas gali tirti Jūsų kraują.

Odos problemos
Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia smarkus odos, burnos, akių arba lyties organų pūslėtumas.

Vaikams ir paaugliams
Neduokite CRESEMBA jaunesniems nei 1 metų vaikams, nes nėra informacijos apie jo vartojimą šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir CRESEMBA
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Vartojant CRESEMBA kartu su tam tikrais vaistais, šie gali daryti įtaką CRESEMBA veikimui, arba jų veikimas gali būti įtakojamas CRESEMBA.

Ypač svarbu nevartoti šio vaisto ir pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų:
- ketokonazolo, skiriamo nuo grybelinių infekcijų;
- dideles ritonaviro dozes (daugiau kaip 200 mg kas 12 valandų), skiriamas nuo ŽIV;
- rifampicino, rifabutino, skiriamų nuo tuberkuliozės;
- karbamazepino, skiriamo nuo epilepsijos;
- barbitūratų, tokių kaip fenobarbitalis, skiriamųs nuo epilepsijos ir miego sutrikimų;
- fenitoino, skiriamo nuo epilepsijos;
- jonažolės – žolinio vaisto, vartojamo nuo depresijos;
- efavirenzo, etravirino, skiriamų nuo ŽIV;
- nafcilino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų.

Jeigu gydytojas nenurodo kitaip, nevartokite šio vaisto ir pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų:
- rufinamido arba kitų vaistų, kurie trumpina QT intervalą širdies veiklos užraše (EKG),
- aprepitanto, kuris vartojamas pykinimui ir vėmimui mažinti gydant nuo vėžio,
- prednizono, vartojamo nuo reumatoidinio artrito,
- pioglitazono, vartojamo nuo diabeto.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, nes gali reikėti pakoreguoti dozę arba stebėti, ar vaistai tebedaro pageidaujamą poveikį:
- ciklosporino, takrolimuzo ir sirolimuzo, vartojamų transplanto atmetimo profilaktikai,

- ciklofosfamido, vartojamo nuo vėžio,
- digoksino, vartojamo širdies nepakankamumui arba sutrikusiam širdies ritmui gydyti,
- kolchicino, vartojamo ištikus podagros priepuoliui,
- dabigatrano eteksilato, trukdančio formuotis kraujo krešuliams po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos,
- klaritromicino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų,
- sakvinaviro, fosamprenaviro, indinaviro, nevirapino, lopinaviro / ritonaviro derinio, vartojamų nuo ŽIV,
- alfentanilio, fentanilio, vartojamų nuo stipraus skausmo,
- vinkristino, vinblastino, vartojamų nuo vėžio,
- mikofenolato mofetilio (MMF), vartojamo po transplantacijos,
- midazolamo, vartojamo nuo sunkios nemigos ir streso,
- bupropiono, vartojamo nuo depresijos,
- metformino, vartojamo nuo diabeto,
- daunorubicino, doksorubicino, imatinibo, irinotekano, lapatinibo, mitoksantrono, topotekano, vartojamų nuo įvairių tipų vėžio.

Nėštumas ir žindymas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nevartokite CRESEMBA, jeigu esate nėščia, nebent gydytojas nurodytų kitaip. Nėra žinoma, ar šis vaistas gali turėti įtakos arba pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Nežindykite kūdikio, jeigu vartojate CRESEMBA.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
CRESEMBA gali sukelti Jums sumišimą, nuovargį arba mieguistumą. Dėl jo taip pat galite apalpti. Todėl vairuokite arba valdykite mechanizmus labai atsargiai.

3. Kaip vartoti CRESEMBA

CRESEMBA Jums duos gydytojas arba slaugytoja.

Rekomenduojama dozė yra tokia:

	Pradinė dozė per pirmąsias dvi paras (kas 8 valandas per pirmąsias 48 valandas)[1]	**Palaikomoji dozė po pirmųjų dviejų parų (kartą per parą)[2]**
Suaugusieji	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)
Paaugliai ir vaikai, kurių amžius nuo 1 metų iki mažiau nei 18 metų		
Kūno svoris < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazolo	5,4 mg/kg izavukonazolo
Kūno svoris ≥ 37 kg	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)	200 mg izavukonazolo (vienas flakonas)
[1] Iš viso šeši skyrimai. [2] Pradedama praėjus 12–24 valandoms po paskutinės pradinės dozės.		

Jums bus skiriama ši dozė, kol gydytojas nenurodys kitaip. Gydymo CRESEMBA trukmė gali būti ilgesnė nei 6 mėnesiai, jeigu gydytojas manys tai esant reikalinga.

Gydytojas arba slaugytoja sulašins flakono turinį Jums į veną.

Ką daryti pavartojus per didelę CRESEMBA doze?
Jeigu manote, kad Jums buvo skirtas per didelis CRESEMBA kiekis, iš karto pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Galite patirti daugiau šalutinio poveikio reiškinių, tokių kaip:
- galvos skausmas, svaigimas, dirglumas arba mieguistumas,
- dilgčiojimas, suprastėjęs lytėjimo pojūtis arba jutimas burnoje,
- problemos su išsiblaškymu, karščio pylimas, nerimas, sąnarių skausmas,
- skonio jutimo pokyčiai, burnos džiūvimas, viduriavimas, vėmimas,
- širdies plakimo jutimas, spartesnis širdies ritmas, padidėjęs jautrumas šviesai.

Pamiršus pavartoti CRESEMBA
Kadangi šis vaistas Jums bus skiriamas atidžiai prižiūrint specialistams, mažai tikėtina, kad dozė būtų praleista. Tačiau, jeigu manote, kad dozė buvo pamiršta, pasakykite gydytojui arba slaugytojai.

Nustojus vartoti CRESEMBA
Gydymas CRESEMBA tęsis tiek, kiek pasakys gydytojas. Taip daroma norint užtikrinti, kad grybelinė infekcija būtų visiškai išnykusi.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti CRESEMBA ir iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- sunki alerginė reakcija (anafilaksija), pavyzdžiui, staigus švokštimas, kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimas, stiprus niežulys, prakaitavimas, galvos svaigimas ar alpimas, greitas širdies plakimas ar daužymasis krūtinėje.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- smarkus odos, burnos, akių arba lyties organų pūslėtumas.

Kitas šalutinis poveikis
Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- mažas kalio lygis kraujyje,
- sumažėjęs apetitas,
- sumišimas (kliedesiai),
- galvos skausmas,
- mieguistumas,
- venų uždegimas, dėl kurio gali susidaryti kraujo krešuliai,
- dusulys arba staigus ir stiprus sunkumas kvėpuoti,
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas,
- kepenų funkciją rodančių kraujo rodiklių pokyčiai,
- išbėrimas, niežėjimas,
- inkstų nepakankamumas (simptomai be kita ko gali būti kojų tinimas),
- krūtinės skausmas, nuovargio arba mieguistumo jausmas,
- problemos injekcijos vietoje.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis – gali padidėti infekcijos ir karščiavimo rizika,
- sumažėjęs kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kiekis – gali padidėti kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo rizika,

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis – gali apimti silpnumas, imti trūkti oro, oda gali išblykšti,
- didelis kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas – gali apimti silpnumas, atsirasti kraujosruvų, padidėti infekcijų tikimybė,
- išbėrimas, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimas ir apsunkintas kvėpavimas (padidėjęs jautrumas),
- mažas cukraus kiekis kraujyje,
- mažas magnio kiekis kraujyje,
- mažas baltymo, vadinamo albuminu, kiekis kraujyje,
- prastas maisto medžiagų įsisavinimas (bloga mityba),
- depresija, sunkumas užmigti,
- traukuliai, apalpimas arba alpimo pojūtis, svaigulys,
- dilgčiojimo, dilgsėjimo arba odos badymo pojūtis (parestezija),
- pakitusi psichikos būsena (encefalopatija),
- skonio pokyčiai (disgeuzija),
- galvos sukimosi arba svaigimo jausmas,
- širdies ritmo problemos – ritmas gali pasidaryti per greitas arba nelygus, atsirasti permušimų; tai gali atsispindėti Jūsų širdies veiklą parodančiame užraše (elektrokardiogramoje, EKG),
- kraujo apytakos problemos,
- žemas kraujospūdis,
- švokštimas, labai greitas kvėpavimas, atsikosėjimas krauju arba kraujuotais skrepliais, kraujavimas iš nosies,
- nevirškinimas,
- vidurių užkietėjimas,
- dujų kaupimasis (pilvo pūtimas),
- kepenų padidėjimas,
- kepenų uždegimas,
- odos problemos, raudonos arba violetinės dėmelės ant odos (petechija), odos uždegimas (dermatitas), plaukų slinkimas,
- nugaros skausmas,
- galūnių tinimas,
- silpnumas, didelis nuovargis, mieguistumas arba apskritai prasta savijauta (negalavimas).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas
- anafilaksija (sunki alerginė reakcija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRESEMBA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir etiketės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kokia yra CRESEMBA sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra izavukonazolas. Kiekviename flakone yra 372,6 mg izavukonazonio sulfato, atitinkančio 200 mg izavukonazolo.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421) ir sulfato rūgštis.

CRESEMBA išvaizda ir kiekis pakuotėje
CRESEMBA 200 mg yra tiekiamas kaip milteliai infuzinio tirpalo koncentratui vienkartinio naudojimo stikliniame flakone.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00
Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610
Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636
Norge
Unimedic Pharma AB
Tlf: +46 (0) 10-130 99 50
Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

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

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

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00
Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500
România
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 20 728 00
Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400
Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500
Suomi/Finland
Unimedic Pharma AB
Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50
Sverige
Unimedic Pharma AB
Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

CRESEMBA 200 mg miltelius infuzinio tirpalo koncentratui prieš infuziją reikia ištirpinti ir praskiesti.

Paruošimas

Vieno flakono su milteliais infuzinio tirpalo koncentratui turinį reikia ištirpinti, įpylus į flakoną 5 ml injekcinio vandens. Paruošto koncentrato mililitre yra 40 mg izavukonazolo. Flakoną reikia pakratyti, kad milteliai visiškai ištirptų. Paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti, ar nesimato dalelių arba spalvos pokyčių. Paruoštas koncentratas turi būti skaidrus ir be matomų dalelių. Prieš vartojimą jį reikia dar praskiesti.

Praskiedimas

Suaugusieji ir pacientai vaikai, kurių kūno svoris 37 kg arba didesnis

Po ištirpinimo visą paruoštą koncentratą reikia iš flakono perpilti į infuzijos maišelį, kuriame yra 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalo. Infuziniame tirpale yra maždaug 0,8 mg izavukonazolo viename mililitre.

Pacientai vaikai, kurių kūno svoris mažesnis kaip 37 kg

Galutinė infuzinio tirpalo koncentracija turi būti nuo 0,4 iki 0,8 mg izavukonazolo mililitre. Didesnių koncentracijų reikia vengti, nes jos gali sukelti vietinį dirginimą infuzijos vietoje.
Norint gauti galutinę koncentraciją, reikia iš flakono paimti atitinkamą paruošto koncentrato tūrį, atsižvelgiant į dozavimo vaikams rekomendacijas (žr. 3 skyrių), ir supilti jį į infuzinį maišelį, kuriame yra atitinkamas kiekis skiediklio. Atitinkamas infuzinio maišelio tūris apskaičiuojamas taip:

[reikalinga dozė (mg)/galutinė koncentracija (mg/ml)] – koncentrato tūris (ml)

Koncentratą galima skiesti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu.

Vartojimas

Praskiedus koncentratą, praskiestame tirpale gali matytis baltų arba pusiau skaidrių izavukonazolo dalelių, kurios nenusėda (bet yra pašalinamos vidinio filtro). Praskiestą tirpalą reikia maišyti atsargiai arba maišelį reikia suvynioti, kad dalelių susidarytų kuo mažiau. Reikia vengti nereikalingų vibracijų arba energingai kratyti tirpalą. Infuzinį tirpalą reikia leisti naudojant infuzijų rinkinį su vidiniu filtru (porų dydis nuo 0,2 iki 1,2 µm), pagamintu iš polieterio sulfono (PES). Galima naudoti infuzines pompas, kurios turi būti įrengiamos prieš infuzijos sistemą. Nepriklausomai nuo naudojamos infuzinio tirpalo talpyklės dydžio, reikia sulašinti visą talpyklės tūrį, kad būtų suvartota visa dozė.

Izavukonazolo negalima vienu metu infuzuoti pro tą patį vamzdelį arba kaniulę kartu su kitais intraveniniais vaistiniais preparatais.

Nustatyta, kad cheminis ir fizikinis naudojimui paruošto preparato stabilumas po paruošimo ir praskiedimo išlieka 24 valandas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 6 valandas laikant kambario temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu vaistinis preparatas turėtų būti suvartotas nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, dėl naudojimui paruošto vaistinio preparato laikymo trukmės ir sąlygų prieš vartojimą turi spręsti naudotojas, bet paprastai neturėtų būti laikoma ilgiau nei 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, nebent paruošimas ir praskiedimas buvo atliktas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Jeigu įmanoma, izavukonazolą vartojant į veną reikia suvartoti per 6 valandas po ištirpinimo ir praskiedimo kambario temperatūroje. Jeigu tai neįmanoma, infuzinį tirpalą reikia praskiedus iš karto įdėti į šaldytuvą ir atlikti infuziją per 24 valandas.

Esamą intraveninę liniją reikia praplauti natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu arba 50 mg/ml (5 %) gliukozės tirpalu.

Šis vaistinis preparatas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Dalinai suvartotus flakonus išmeskite.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės
CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės
izavukonazolas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CRESEMBA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CRESEMBA
3. Kaip vartoti CRESEMBA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CRESEMBA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CRESEMBA ir kam jis vartojamas

Kas yra CRESEMBA
CRESEMBA yra priešgrybelinis vaistas, kurio veiklioji medžiaga yra izavukonazolas.

Kaip CRESEMBA veikia
Izavukonazolas veikia stabdydamas infekciją sukeliančių grybelių augimą arba juos naikindamas.

Kam CRESEMBA vartojamas
CRESEMBA skiriamas suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 metų amžiaus šioms grybelinėms infekcijoms gydyti:
- invazinei aspergiliozei, kurią sukelia *Aspergillus* grupės grybeliai;
- mukormikozei, kurią sukelia *Mucorales* grupės grybeliai, kai gydymas amfotericinu B pacientams netinkamas.

2. Kas žinotina prieš vartojant CRESEMBA

CRESEMBA vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija izavukonazolui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra širdies plakimo problema, vadinama šeiminiu trumpo QT intervalo sindromu;
- **jeigu vartojate bet kurio iš toliau nurodytų vaistų:**
    - ketokonazolo, skiriamo nuo grybelinių infekcijų;
    - dideles ritonaviro dozes (daugiau kaip 200 mg kas 12 valandų), skiriamas nuo ŽIV;
    - rifampicino, rifabutino, skiriamų nuo tuberkuliozės;
    - karbamazepino, skiriamo nuo epilepsijos;
    - barbitūratų, tokių kaip fenobarbitalis, skiriamų nuo epilepsijos ir miego sutrikimų;
    - fenitoino, skiriamo nuo epilepsijos;
    - jonažolės – žolinio vaisto, vartojamo nuo depresijos;
    - efavirenzo, etravirino, skiriamų nuo ŽIV;
    - nafcilino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, prieš pradėdami vartoti CRESEMBA:
- jeigu anksčiau patyrėte alerginę reakciją į gydymą kitais azolo grupės priešgrybeliniais vaistais, tokiais kaip ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas, vorikonazolas arba pozakonazolas;
- jeigu sergate sunkia kepenų liga. Gydytojas turėtų stebėti Jus dėl galimo šalutinio poveikio.

Stebėkite šalutinį poveikį

Nustokite vartoti CRESEMBA ir iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- staigų švokštimą, pasunkėjusį kvėpavimą, veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimą, stiprų niežulį, prakaitavimą, galvos svaigimą ar alpimą, greitą širdies plakimą ar daužymąsi krūtinėje – tai gali būti sunkios alerginės reakcijos (anafilaksijos) požymiai.

Kepenų funkcijos pokyčiai
Kai kuriais atvejais CRESEMBA gali turėti įtakos kepenų funkcijai. Kol vartosite šį vaistą, gydytojas gali tirti Jūsų kraują.

Odos problemos
Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pasireiškia smarkus odos, burnos, akių arba ant lyties organų pūslėtumas.

Vaikams ir paaugliams
Neduokite CRESEMBA kapsulių vaikams nuo vienerių metų iki 6 metų amžiaus, nes ši vaisto forma šioje amžiaus grupėje netirta. Vyresniems nei 6 metų vaikams ir paaugliams, sveriantiems ne mažiau kaip 32 kg, gydytojas gali išrašyti CRESEMBA 100 mg kapsules. Vaikams ar paaugliams, negalintiems nuryti kapsulių, labiau tinka kitos šio vaisto formos; klauskite gydytojo arba vaistininko.

Kiti vaistai ir CRESEMBA
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Vartojant CRESEMBA kartu su tam tikrais vaistais, šie gali daryti įtaką CRESEMBA veikimui, arba jų veikimas gali būti įtakojamas CRESEMBA.

Ypač svarbu nevartoti šio vaisto ir pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų:
- ketokonazolo, skiriamo nuo grybelinių infekcijų;
- dideles ritonaviro dozes (daugiau kaip 200 mg kas 12 valandų), skiriamas nuo ŽIV;
- rifampicino, rifabutino, skiriamų nuo tuberkuliozės;
- karbamazepino, skiriamo nuo epilepsijos;
- barbitūratų, tokių kaip fenobarbitalis, skiriamų nuo epilepsijos ir miego sutrikimų;
- fenitoino, skiriamo nuo epilepsijos;
- jonažolės – žolinio vaisto, vartojamo nuo depresijos;
- efavirenzo, etravirino, skiriamų nuo ŽIV;
- nafcilino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų.

Jeigu gydytojas nenurodo kitaip, nevartokite šio vaisto ir pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurio iš toliau išvardytų vaistų:
- rufinamido arba kitų vaistų, kurie trumpina QT intervalą širdies veiklos užraše (EKG),
- aprepitanto, kuris vartojamas pykinimui ir vėmimui mažinti gydant nuo vėžio,
- prednizono, vartojamo nuo reumatoidinio artrito,
- pioglitazono, vartojamo nuo diabeto.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurį iš toliau išvardytų vaistų, nes gali reikėti pakoreguoti dozę arba stebėti, ar vaistai tebedaro pageidaujamą poveikį:
- ciklosporino, takrolimuzo ir sirolimuzo, vartojamų transplanto atmetimo profilaktikai,
- ciklofosfamido, vartojamo nuo vėžio,
- digoksino, vartojamo širdies nepakankamumui arba sutrikusiam širdies ritmui gydyti,
- kolchicino, vartojamo ištikus podagros priepuoliui,

- dabigatrano eteksilato, trukdančio formuotis kraujo krešuliams po klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacijos,
- klaritromicino, skiriamo nuo bakterinių infekcijų,
- sakvinaviro, fosamprenaviro, indinaviro, nevirapino, lopinaviro / ritonaviro derinio, vartojamų nuo ŽIV,
- alfentanilio, fentanilio, vartojamų nuo stipraus skausmo,
- vinkristino, vinblastino, vartojamų nuo vėžio,
- mikofenolato mofetilio (MMF), vartojamo po transplantacijos,
- midazolamo, vartojamo nuo sunkios nemigos ir streso,
- bupropiono, vartojamo nuo depresijos,
- metformino, vartojamo nuo diabeto,
- daunorubicino, doksorubicino, imatinibo, irinotekano, lapatinibo, mitoksantrono, topotekano, vartojamų nuo įvairių tipų vėžio.

Nėštumas ir žindymas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nevartokite CRESEMBA, jeigu esate nėščia, nebent gydytojas nurodytų kitaip. Nėra žinoma, ar šis vaistas gali turėti įtakos arba pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.

Nežindykite kūdikio, jeigu vartojate CRESEMBA.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
CRESEMBA gali sukelti Jums sumišimą, nuovargį arba mieguistumą. Dėl jo taip pat galite apalpti. Todėl vairuokite arba valdykite mechanizmus labai atsargiai.

3. Kaip vartoti CRESEMBA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra tokia:

Suaugę pacientai		
Pradinė dozė (tris kartus per parą)[1]		**Įprasta dozė po pirmųjų dviejų parų: kartą per parą[2]**
kas 8 valandas 1 ir 2 paromis	**Bendra paros dozė 1 ir 2 paromis**	
Dvi 100 mg kapsulės	Šešios 100 mg kapsulės	Dvi 100 mg kapsulės
[1] Iš viso šešios dozės. [2] Pradedama praėjus 12–24 valandoms po paskutinės pradinės dozės.		

Pacientai vaikai, kurių amžius nuo 6 metų iki mažiau nei 18 metų			
Kūno svoris (kg)	**Pradinė dozė (tris kartus per parą)[1]**		**Įprasta dozė po pirmųjų dviejų parų: kartą per parą[2]**
	kas 8 valandas 1 ir 2 paromis	**Bendra paros dozė 1 ir 2 paromis**	
Nuo 16 kg iki < 18 kg	Dvi 40 mg kapsulės	Šešios 40 mg kapsulės	Dvi 40 mg kapsulės
Nuo 18 kg iki < 25 kg	Trys 40 mg kapsulės	Devynios 40 mg kapsulės	Trys 40 mg kapsulės

Nuo 25 kg iki < 32 kg	Keturios 40 mg kapsulės	Dvylika 40 mg kapsulių	Keturios 40 mg kapsulės
Nuo 32 kg iki < 37 kg	Viena 100 mg kapsulė **ir** dvi 40 mg kapsulės	Trys 100 mg kapsulės **ir** šešios 40 mg kapsulės	Viena 100 mg kapsulė **ir** dvi 40 mg kapsulės
≥ 37 kg	Penkios 40 mg kapsulės **arba** dvi 100 mg kapsulės	Penkiolika 40 mg kapsulių **arba** šešios 100 mg kapsulės	Penkios 40 mg kapsulės **arba** dvi 100 mg kapsulės
[1] Iš viso šešios dozės. [2] Pradedama praėjus 12–24 valandoms po paskutinės pradinės dozės.			

Vartojimas vaikams ir paaugliams
CRESEMBA 100 mg kapsulių vartojimas vaikams ir paaugliams netirtas. Gydytojas gali skirti CRESEMBA 100 mg kapsulių vaikams ir paaugliams, kurie sveria ne mažiau kaip 32 kg.

Kitos šio vaisto formos tinka vaikams ir paaugliams, kurie negali nuryti kapsulių; klauskite gydytojo arba vaistininko.

Šią dozę vartosite, kol gydytojas nenurodys kitaip. Gydymo CRESEMBA trukmė gali būti ilgesnė nei 6 mėnesiai, jeigu gydytojas manys tai esant reikalinga.

Kapsules galima vartoti su maistu arba be jo. Kapsulę nurykite visą. Kapsulių nekramtykite, nesutrinkite, netirpinkite ir neatidarykite.

Ką daryti pavartojus per didelę CRESEMBA dozę?
Jeigu pavartojote daugiau CRESEMBA negu reikėjo, pasitarkite su gydytoju arba iš karto vykite į ligoninę. Pasiimkite vaisto pakuotę, kad gydytojas žinotų, ką suvartojote.
Galite patirti daugiau šalutinio poveikio reiškinių, tokių kaip:
- galvos skausmas, svaigimas, dirglumas arba mieguistumas,
- dilgčiojimas, suprastėjęs lytėjimo pojūtis arba jutimas burnoje,
- problemos su išsiblaškymu, karščio pylimas, nerimas, sąnarių skausmas,
- skonio jutimo pokyčiai, burnos džiūvimas, viduriavimas, vėmimas,
- širdies plakimo jutimas, spartesnis širdies ritmas, padidėjęs jautrumas šviesai.

Pamiršus pavartoti CRESEMBA
Išgerkite kapsules iš karto, kai prisiminsite. Tačiau, jeigu jau arti metas gerti kitą dozę, užmirštąją dozę praleiskite.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti CRESEMBA
Nenustokite vartoti CRESEMBA, nebent taip daryti nurodytų gydytojas. Svarbu, kad šį vaistą vartotumėte taip ilgai, kaip nurodys gydytojas. Taip daroma norint užtikrinti, kad grybelinė infekcija būtų visiškai išnykusi.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nustokite vartoti CRESEMBA ir iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- sunki alerginė reakcija (anafilaksija), pavyzdžiui, staigus švokštimas, kvėpavimo sutrikimai, veido, lūpų, burnos ar liežuvio patinimas, stiprus niežulys, prakaitavimas, galvos svaigimas ar alpimas, greitas širdies plakimas ar daužymasis krūtinėje.

Iš karto pasakykite gydytojui, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:
- smarkus odos, burnos, akių arba lyties organų pūslėtumas.

Kitas šalutinis poveikis
Pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai, jeigu pastebite bet kokį toliau paminėtą šalutinį poveikį:

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- mažas kalio lygis kraujyje,
- sumažėjęs apetitas,
- sumišimas (kliedesiai),
- galvos skausmas,
- mieguistumas,
- venų uždegimas, dėl kurio gali susidaryti kraujo krešuliai,
- dusulys arba staigus ir stiprus sunkumas kvėpuoti,
- pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas,
- kepenų funkciją rodančių kraujo rodiklių pokyčiai,
- išbėrimas, niežėjimas,
- inkstų nepakankamumas (simptomai be kita ko gali būti kojų tinimas),
- krūtinės skausmas, nuovargio arba mieguistumo jausmas.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų
- sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis – gali padidėti infekcijos ir karščiavimo rizika,
- sumažėjęs kraujo ląstelių, vadinamų trombocitais, kiekis – gali padidėti kraujavimo ir kraujosruvų susidarymo rizika,
- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių kiekis – gali apimti silpnumas, imti trūkti oro, oda gali išblykšti,
- didelis kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas – gali apimti silpnumas, atsirasti kraujosruvų, padidėti infekcijų tikimybė,
- išbėrimas, lūpų, burnos, liežuvio arba gerklės tinimas ir apsunkintas kvėpavimas (padidėjęs jautrumas),
- mažas cukraus kiekis kraujyje,
- mažas magnio kiekis kraujyje,
- mažas baltymo, vadinamo albuminu, kiekis kraujyje,
- prastas maisto medžiagų įsisavinimas (bloga mityba),
- depresija, sunkumas užmigti,
- traukuliai, apalpimas arba alpimo pojūtis, svaigulys,
- dilgčiojimo, dilgsėjimo arba odos badymo pojūtis (parestezija),
- pakitusi psichikos būsena (encefalopatija),
- skonio pokyčiai (disgeuzija),
- galvos sukimosi arba svaigimo jausmas,
- širdies ritmo problemos – ritmas gali pasidaryti per greitas arba nelygus, atsirasti permušimų; tai gali atsispindėti Jūsų širdies veiklą parodančiame užraše (elektrokardiogramoje, EKG),
- kraujo apytakos problemos,
- žemas kraujospūdis,
- švokštimas, labai greitas kvėpavimas, atsikosėjimas krauju arba kraujuotais skrepliais, kraujavimas iš nosies,
- nevirškinimas,
- vidurių užkietėjimas,
- dujų kaupimasis (pilvo pūtimas),

- kepenų padidėjimas,
- kepenų uždegimas,
- odos problemos, raudonos arba violetinės dėmelės ant odos (petechija), odos uždegimas (dermatitas), plaukų slinkimas,
- nugaros skausmas,
- galūnių tinimas,
- silpnumas, didelis nuovargis, mieguistumas arba apskritai prasta savijauta (negalavimas).

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas
- anafilaksija (sunki alerginė reakcija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CRESEMBA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kokia yra CRESEMBA sudėtis
- Veiklioji medžiaga yra izavukonazolas. Kiekvienoje kapsulėje yra arba 74,5 mg izavukonazonio sulfato, atitinkančio 40 mg izavukonazolo (CRESEMBA 40 mg kietojoje kapsulėje), arba 186,3 mg izavukonazonio sulfato, atitinkančio 100 mg izavukonazolo (CRESEMBA 100 mg kietojoje kapsulėje).
- Kitos sudedamosios dalys:
  - Kapsulės turinys: bevandenis magnio citratas, mikrokristalinė celiuliozė (E460), talkas (E553b), koloidinis bevandenis silicio dioksidas, stearino rūgštis.
  - CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės apvalkalas: hipromeliozė, raudonasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171).
  - CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės apvalkalas: hipromeliozė, raudonasis geležies oksidas (E172) (tik kapsulės korpuse), titano dioksidas (E171), gelano derva, kalio acetatas, dinatrio edetatas, natrio laurilsulfatas.
  - Rašalas: šelakas (E904), propilenglikolis (E1520), kalio hidroksidas, juodasis geležies oksidas (E172).

CRESEMBA išvaizda ir kiekis pakuotėje
CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės yra rausvai rudos spalvos kapsulės su dangteliu, ant kurio juodu rašalu užrašyta „CR40“.

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės yra kapsulės rausvai rudos spalvos korpusu, kuris

paženklintas „100“ juodu rašalu, ir baltu dangteliu, kuris paženklintas „C“ juodu rašalu.

CRESEMBA 40 mg kietosios kapsulės tiekiamos dėžutėmis po 35 kapsules. Kiekvienoje dėžutėje yra po septynias aliuminines lizdines plokšteles, po 5 kapsules kiekvienoje.

CRESEMBA 100 mg kietosios kapsulės tiekiamos dėžutėmis po 14 kapsulių. Kiekvienoje dėžutėje yra po 2 aliuminines lizdines plokšteles, po 7 kapsules kiekvienoje.

Kiekvienas kapsulės lizdas sujungtas su lizdu, kuriame yra desikanto, saugančio kapsulę nuo drėgmės.

Nepradurkite lizdinės plokštelės, kurioje yra desikanto.

Neprarykite ir nenaudokite desikanto.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.