

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 200 mg izavukonazola (*isavuconazole*) (kā 372,6 mg izavukonazonija sulfāts).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Baltas līdz dzeltenas krāsas pulveris

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CRESEMBA ir paredzēts lietošanai pacientiem no 1 gada vecuma un vecākiem

- invazīvas aspergilozes ārstēšanai,
- mukormikozes ārstēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota ārstēšana ar amfotericīnu B (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par pretsēnīšu līdzekļu atbilstošu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Gaidot uz slimības apstiprināšanu ar specifiskiem diagnostikas testiem, iespējams uzsākt agrīnu mērķtiecīgu terapiju (profilaktisku vai diagnostisku terapiju). Kad rezultāti ir zināmi, pretsēnīšu terapija ir attiecīgi jāpielāgo.

Sīkāka informācija par ieteicamajām devām ir sniegta tabulā tālāk:

1. tabula Devu ieteikumi

	Piesātinošā deva (ik pēc 8 stundām pirmo 48 stundu laikā)¹	Uzturošā deva (vienu reizi dienā)²
Pieaugušie	200 mg izavukonazola (viens flakons) ³	200 mg izavukonazola (viens flakons) ³
Pediatriiskie pacienti vecumā no 1 gada līdz mazāk par 18 gadiem		
Ķermeņa masa ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (viens flakons) ³	200 mg izavukonazola (viens flakons) ³
Ķermeņa masa < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
¹ Kopā sešas ievadīšanas reizes. ² Uzturošā deva: sākot no 12 līdz 24 stundām pēc pēdējās piesātinošās devas. ³ Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.		

Maksimālā individuālā piesātinošā vai ikdienas uzturošā deva visiem pediatriiskajiem pacientiem ir 200 mg izavukonazola.

Ārstēšanas ilgums atkarīgs no klīniskās atbildes reakcijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšanai, kas ilgst vairāk nekā 6 mēnešus, rūpīgi jāizsver ieguvumu un riska attiecību (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Pāreja uz perorāli lietojamo izavukonazolu

CRESEMBA ir pieejamas cieto kapsulu veidā, kas satur 100 mg un 40 mg izavukonazola. Pamatojoties uz augstu perorālo biopieejamību (98%, skatīt 5.2. apakšpunktu), pāreja no intravenozās uz perorālo lietošanu ir atbilstoša, ja klīniski indicēts. Sīkāku informāciju par devām skatīt CRESEMBA 40 mg un 100 mg cieto kapsulu zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama; tomēr klīniskā pieredze attiecībā uz gados vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Nieru mazspēja

Pieaugušajiem pacientiem ar nieru mazspēju, tajā skaitā pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām pediatriiskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo attiecīgie dati nav pieejami.

Aknu mazspēja

Pieaugušajiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas A un B grupa) devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Izavukonazols pieaugušajiem pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) nav pētīts. Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām pediatriiskajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo attiecīgie dati nav pieejami.

Pediatriiskā populācija

Izavukonazola drošums un efektivitāte, lietojot pediatriiskajiem pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu, līdz šim nav pierādīta.

Lietošanas veids

Intravenozai lietošanai.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Lai mazinātu ar infūziju saistītu reakciju risku, CRESEMBA sagatavo un vēlāk atšķaida līdz koncentrācijai, kas atbilst diapazonam no 0,4 līdz 0,8 mg/ml izavukonazola, pirms ievadīšanas vismaz 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Jāizvairās no augstāku koncentrāciju lietošanas, jo tās var izraisīt lokālu kairinājumu infūzijas vietā. Infūziju ievada caur infūzijas sistēmu ar līnijas filtru no poliētersulfona (PES) mikroporu membrānas ar poru izmēru no 0,2 µm līdz 1,2 µm. CRESEMBA drīkst lietot tikai intravenozas infūzijas veidā.

Sīkāku informāciju par CRESEMBA sagatavošanu un atšķaidīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar augstām ritonavīra devām (>200 mg ik pēc 12 stundām) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, ilgstošas darbības barbiturātiem (piem., fenobarbitālu), fenitoīnu un asinszāli, vai ar mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, efavirenzu, nafcilīnu un etravirīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar iedzimtu īsu QT intervāla sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Paaugstināta jutība pret izavukonazolu var izraisīt nevēlamas blakusparādības: anafilaktisku reakciju, pazeminātu asinsspiedienu, elpošanas mazspēju, aizdusu, zāļu izraisītus izsitumus, niezi un izsitumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Anafilaktiskas reakcijas gadījumā izavukonazola terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana.

Izavukonazolu izrakstot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem „azola” pretsēnīšu līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Izavukonazola intravenozas lietošanas laikā tika ziņots par tādām ar infūziju saistītām reakcijām kā, piemēram, pazeminātu asinsspiedienu, aizdusu, reiboni, parestēziju, nelabumu un galvassāpēm (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas šādas reakcijas, infūziju nekavējoties pārtrauc.

Smagas ādas reakcijas

Ziņots par smagas ādas reakcijas gadījumiem, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, ārstēšanas laikā ar azola pretsēnīšu līdzekļiem. Ja pacientam rodas smaga ādas reakcija, CRESEMBA lietošanu jāpārtrauc.

Kardiovaskulārā sistēma

QT intervāla samazināšanās

Izavukonazols ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu īsu QT intervāla sindromu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QT intervāla pētījumā ar veselīgiem cilvēkiem izavukonazols saīsināja QTc intervālu no koncentrācijas atkarīgā veidā. 200 mg devu režīmam mazākā vidējā svērtā kvadrātsaknes (*least squares mean* - LSM) starpība 2 stundas pēc devas placebo bija 13,1 ms [90% TI: 17,1; 9,1 ms]. Palielinot devu līdz 600 mg, 2 stundas pēc devas LSM starpība starp placebo bija 24,6 ms [90% TI: 28,7; 20,4 ms].

Piesardzība jāievēro, ja izavukonazolu izraksta pacientiem, kuri lieto citas zāles, kuras samazina QT intervālu, piemēram, rufinamīdu.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās vai hepatīts

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par aknu transamināžu paaugstinātu līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās retos gadījumos izraisīja izavukonazola lietošanas pārtraukšanu. Jāapsver aknu enzīmu kontroli, ja tas klīniski indicēts. Ziņots par hepatītu, lietojot azolu grupas pretsēnīšu līdzekļus, tajā skaitā izavukonazolu.

Smaga aknu mazspēja

Izavukonazols nav pētīts pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa). Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus. Šos pacientus rūpīgi novēro, lai noteiktu, vai viņiem neattīstās potenciāls zāļu toksiskums (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

CYP3A4/5 inhibitori

Ketokonazols ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lopinavīru/ritonavīru, novēroja izavukonazola dubultu iedarbības pieaugumu. Lietojot citus spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, sagaidāma mazāk izteikta ietekme. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem, nav nepieciešams pielāgot izavukonazola devu, tomēr ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/5 inducētāji

Lietojot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, aprepitantu, prednizonu un pioglitazonu, var būt vērojama neliela vai vidēja izavukonazola līmeņa samazināšanās plazmā; jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4/5 inducētāju lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/5 substrāti, tajā skaitā imūnsupresanti

Izavukonazolu var uzskatīt par mērenu CYP3A4/5 inhibitoru, un, lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, var palielināties sistēmiskā ietekme uz zālēm, ko metabolizē CYP3A4. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātiem, piemēram, imūnsupresantiem takrolimu, sirolimu vai ciklosporīnu, var palielināt šo zāļu sistēmisko iedarbību. Šo zāļu vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešama zāļu atbilstoša terapeitiska kontrole un devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP2B6 substrāti

Izavukonazols ir CYP2B6 inducētājs. Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, var samazināties sistēmiskā iedarbība uz zālēm, ko metabolizē CYP2B6. Tāpēc nepieciešama piesardzība, vienlaicīgi ar izavukonazolu lietojot CYP2B6 substrātus, jo īpaši zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklofosfamīdu. CYP2B6 substrāta efavirenza lietošana vienlaicīgi ar izavukonazolu ir kontrindicēta, jo efavirenzis ir mērens CYP3A4/5 inducētājs (skatīt 4.3. apakšpunktu).

P-gp substrāti

Izavukonazols var paaugstināt zāļu, kas ir P-gp substrāti, iedarbību. Vienlaicīgi ar izavukonazolu lietojot zāles, kas ir P-gp substrāti, jo īpaši zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, digoksīnu, kolhicīnu un dabigatranu eteksilātu (skatīt 4.5. apakšpunktu), var būt nepieciešama to devas pielāgošana.

Klīnisko datu ierobežojumi

Izavukonazola klīniskie dati, ārstējot pacientus ar mukormikozi, ir ierobežoti un iekļauj datus, kas iegūti vienā prospektīvā nekontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 37 pieauguši pacienti ar zināmu vai iespējamu mukormikozi, kuri primārās ārstēšanas ietvaros saņēma izavukonazolu, vai tāpēc, ka citas pretsenīšu terapijas (galvenokārt, amfotericīns B) bija nepiemērotas.

Klīniskās efektivitātes dati par atsevišķām *Mucorales* sugām ir ļoti ierobežoti, dažkārt līdz vienam vai diviem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par jutīgumu ir pieejami tikai nelielai gadījumu grupai. Šie dati rāda, ka izavukonazola koncentrācijas, kas vajadzīgas *in vitro* inhibīcijai, *Mucorales* ģints/sugas ietvaros ļoti atšķiras un parasti ir augstākas nekā koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu *Aspergillus* sugas. Jāņem vērā, ka devas noteikšanas pētījumi attiecībā uz mukormikozi nav veikti, tāpēc pacientiem tika noteikta tāda pati izavukonazola deva, kādu izmantoja, lai ārstētu invazīvu aspergilozi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu spēja ietekmēt izavukonazola farmakokinētiku

Izavukonazols ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 un/vai CYP3A5 inhibitori, var palielināt izavukonazola koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir CYP3A4 un/vai CYP3A5 inducētāji, var samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas inhibē CYP3A4/5

Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar tādu spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru kā ketokonazolu, ir kontrindicēta, jo šīs zāles var ievērojami palielināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lietojot spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lopinavīru/ritonavīru, novēroja izavukonazola dubultu iedarbību. Citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, indinavīram un sahinavīram, sagaidāma mazāk izteikta ietekme atkarībā no to relatīvā stipruma. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem, nav nepieciešams pielāgot izavukonazola devu, tomēr ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidējiem vai vājiem CYP3A4/5 inhibitoriem devas pielāgošana netiek pamatota.

Zāles, kas inducē CYP3A4/5

Aizliegta izavukonazola lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, rifampicīnu, rifabuīnu, karbamazepīnu, ilgstošas darbības barbiturātiem (piem., fenobarbitālu), fenitoīnu un asinszāli, vai ar mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, efavirenzu, nafcilīnu un etravirīnu, jo šīs zāles var ievērojami samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, aprepitantu, prednizonu un pioglitazonu, var būt vērojama neliela vai vidēja izavukonazola līmeņa samazināšanās plazmā, tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4/5 inducētāju lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar augstu ritonavīra devu (>200 mg divas reizes dienā) ir kontrindicēta, jo augsta ritonavīra deva var inducēt CYP3A4/5 un samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Izavukonazola spēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

Zāles, ko metabolizē CYP3A4/5

Izavukonazols ir mērenas iedarbības CYP3A4/5 inhibitors; izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir CYP3A4/5 substrāti, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Zāles, ko metabolizē CYP2B6

Izavukonazols ir vājš CYP2B6 inducētājs; lietojot to vienlaicīgi ar izavukonazolu, CYP2B6 substrātu koncentrācijas plazmā var samazināties.

Zāles, ko zarnās transportē P-gp

Izavukonazols ir P-glikoproteīnu (P-gp) vājš inhibitors; tā vienlaicīga lietošana ar izavukonazolu var paaugstināt P-gp substrātu koncentrāciju plazmā.

Zāles, ko transportē BCRP

Izavukonazols *in vitro* ir BCRP inhibitors, tāpēc BCRP substrātu koncentrācija plazmā var palielināties. Jāievēro piesardzība, lietojot izavukonazolu vienlaicīgi ar BCRP substrātiem.

Zāles, kas caur nierēm tiek izdalītas transporta proteīnos

Izavukonazols ir organisko katjonu transportētāja 2 (OCT2) vājš inhibitors. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir OCT2 substrāti, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Uridīna difosfāta-glikuronosiltransferāzes (UGT) substrāti

Izavukonazols ir vājš UGT inhibitors. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir UGT substrāti, var nedaudz palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Mijiedarbības tabula

Mijiedarbība starp izavukonazolu un vienlaicīgi lietotām zālēm ir uzskaitīta 2. tabulā (palielināšanās apzīmēta ar simbolu “↑”, bet samazināšanās - ar simbolu “↓”) terapeitisko kategoriju secībā. Ja vien nav norādīts citādi, 2. tabulā minētie pētījumi ir veikti ar pieaugušiem pacientiem, izmantojot ieteikto izavukonazola devu.

2. tabula Mijiedarbība

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks}. (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Pretrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns (spēcīgi CYP3A4/5 inducētāji)	Izavukonazola koncentrācijas var samazināties (CYP3A indukcija, ko rada karbamazepīns, fenitoīns un ilgstošas darbības barbiturāti, piemēram, fenobarbitāls).	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu, fenitoīnu un ilgstošas darbības barbiturātiem, piemēram, fenobarbitālu.
<i>Antibakteriālie līdzekļi</i>		
Rifampicīns (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{maks} : ↓ 75% (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu.
Rifabutīns (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu.
Nafcilīns (mērens CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar nafcilīnu.
Klaritromicīns (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var palielināties.	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
	(CYP3A4/5 inhibīcija)	piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks.
<i>Pretsēnīšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{maks.} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibīcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu.
<i>Augu izcelsmes zāles</i>		
Asinszāle (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4 indukcija).	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar asinszāles preparātiem.
<i>Imūnsupresanti</i>		
Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms (CYP3A4/5 substrāti)	Ciklosporīns: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{maks.} : ↑ 6% Sirolīms: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{maks.} : ↑ 65% Takrolīms: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{maks.} : ↑ 42% (CYP3A4 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms: plazmas līmeņu kontrole un atbilstošas devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Mikofenolāta mofetils (MMF) (UGT substrāts)	Mikofenolskābe (MPA, aktīvais metabolīts): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{maks.} : ↓ 11% (UGT inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. MMF: vēlama ar MPA saistīta toksiskuma kontrole.
Prednizons (CYP3A4 substrāts)	Prednizolons (aktīvais metabolīts): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{maks.} : ↓ 4% (CYP3A4 inhibīcija) Izavukonazola koncentrācijas var samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus.
<i>Opioīdi</i>		
Īslaicīgas darbības opiāti (alfentanils, fentanils) (CYP3A4/5 substrāts)	Nav pētīts. Īslaicīgas darbības opiātu koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija).	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Īslaicīgas darbības opiāti (alfentanils, fentanils): zāļu

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
		toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Metadons (CYP3A4/5, 2B6 un 2C9 substrāts)	S-metadons (neaktīvs opiātu izomērs) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{maks.} : ↑ 1% Terminālā pusizvades perioda samazināšanās par 40% R-metadons (aktīvs opiātu izomērs). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{maks.} : ↑ 4% (CYP2B6 indukcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metadons: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Pretvēža līdzekļi		
Vinka alkaloidi (vinkristīns, vinblastīns) (P-gp substrāti)	Nav pētīts. Vinka alkaloidu koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Vinka alkaloidi: zāļu toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).
Ciklofosfamīds (CYP2B6, CYP3A4 substrāts)	Nav pētīts. Ciklofosfamīda aktīvo metabolītu daudzums var palielināties vai samazināties. (CYP2B6 indukcija, CYP3A4 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ciklofosfamīds: neefektivitātes vai paaugstināta toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Metotreksāts (BCRP, OAT1, OAT3 substrāts)	Metotreksāts: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{maks.} : ↓ 11% 7-hidroksimetabolīts: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{maks.} : ↑ 15% (Mehānisms nav zināms)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metotreksāts: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Citi pretvēža līdzekļi (daunorubicīns, doksorubicīns, imatinibs, irinotekāns, lapatinibs, mitoksantrons, topotekāns) (BCRP substrāti)	Nav pētīts. Daunorubicīna, doksorubicīna, imatiniba, irinotekāna, lapatiniba, mitoksantrona, topotekāna koncentrācijas var palielināties. (BCRP inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Daunorubicīns, doksorubicīns, imatinibs, irinotekāns, lapatinibs, mitoksantrons vai topotekāns: zāļu toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C _{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Antiemētiķi		
Aprepitants (vājš CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus.
Antidiabētiskie medikamenti		
Metformīns (OCT1, OCT2 un MATE1 substrāts)	Metformīns: AUC _{inf.} : ↑ 52% C _{maks.} : ↑ 23% (OCT2 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metformīns: var būt nepieciešama devas samazināšana.
Repaglinīds (CYP2C8 un OATP1B1 substrāts)	Repaglinīds: AUC _{inf.} : ↓ 8% C _{maks.} : ↓ 14%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Repaglinīds: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Pioglitazons (vājš CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācija var samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien netiek uzskatīts, ka potenciālais ieguvums atsvēr risku.
Antikoagulanti		
Dabigatrāna eteksilāts (P-gp substrāts)	Nav pētīts. Dabigatrāna eteksilāta koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija).	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Dabigatrāna eteksilātam ir šaurs terapeitiskās iedarbības indekss, kas jākontrolē; jānodrošina devas samazināšana (ja nepieciešams).
Varfarīns (CYP2C9 substrāts)	S-varfarīns AUC _{inf.} : ↑ 11% C _{maks.} : ↓ 12% R-varfarīns AUC _{inf.} : ↑ 20% C _{maks.} : ↓ 7%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Varfarīns: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Antiretrovirālie līdzekļi		
Lopinavīrs 400 mg / Ritonavīrs 100 mg (CYP3A4/5 spēcīgi inhibitori un substrāti)	Lopinavīrs: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{maks.} : ↓ 23% C _{min.} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavīrs: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{maks.} : ↓ 33% (Mehānisms nav zināms) Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 96%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Lopinavīrs/ritonavīrs: nav nepieciešama devas pielāgošana lopinavīram 400 mg / ritonavīram 100 mg ik pēc 12 stundām, bet nepieciešama

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
	C _{maks.} : ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibīcija)	antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole.
Ritonavīrs (deva >200 mg ik pēc 12 stundām) (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Ritonavīra augstas devas var ievērojami samazināt izavukonazola koncentrāciju. (CYP3A4/5 indukcija)	Izavukonazola vienlaicīga lietošana kopā ar augstu ritonavīra devu (>200 mg ik pēc 12 stundām) ir kontrindicēta.
Efavirens (mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājs un CYP2B6 substrāts)	Nav pētīts. Efavirensa koncentrācijas var samazināties. (CYP2B6 indukcija) Izavukonazola zāļu koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar efavirensu.
Etravirīns (mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar etravirīnu.
Indinavīrs (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors un substrāts)	Indinavīrs: ^{b)} AUC _{inf.} : ↓ 36% C _{maks.} : ↓ 52% (Mehānisms nav zināms) Izavukonazola koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Indinavīrs: antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas palielināšana (ja nepieciešams).
Sahinavīrs (spēcīgs CYP3A4 inhibitors)	Nav pētīts. Sahinavīra koncentrācijas var samazināties (kā novērots gadījumos ar lopinavīru/ritonavīru) vai palielināties. (CYP3A4 inhibīcija) Izavukonazola koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Sahinavīrs: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams)

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Citi proteāzes inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs) (spēcīgi vai mērenas iedarbības CYP3A4/5 inhibitori un substrāti)	Nav pētīti. Proteāzes inhibitoru koncentrācija var samazināties (kā novērots gadījumos ar lopinavīru/ritonavīru) vai palielināties. (CYP3A4 inhibīcija) Izavukonazola koncentrācija var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Proteāzes inhibitori: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Citi NNRTI (piem., nevirapīns) (CYP3A4/5 un 2B6 inducētāji un substrāti)	Nav pētīts. NNRTI koncentrācijas var samazināties (izavukonazola radīta CYP2B6 indukcija) vai palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. NNRTI: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
<i>Antacīdi līdzekļi</i>		
Ezomeprazols (CYP2C19 substrāts un kuņģa pH ↑)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{maks.} : ↑ 5%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ezomeprazols: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Omeprazols (CYP2C19 substrāts un kuņģa pH ↑)	Omeprazols: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{maks.} : ↓ 23%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Omeprazols: nav nepieciešama devas pielāgošana.
<i>Lipīdu līmeni mazinoši līdzekļi</i>		
Atorvastatīns un citi statīni (CYP3A4 substrāti, piem., simvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns) (CYP3A4/5 un/vai BCRP substrāti))	Atorvastatīns: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{maks.} : ↑ 3% Citi statīni nav pētīti. Statīnu koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 vai BCRP inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Pamatojoties uz rezultātiem, ko uzrāda atorvastatīns, nav nepieciešama statīnu devas pielāgošana. Ieteicama statīniem raksturīgo nevēlamo blakusparādību kontrole.
<i>Antiāritmiskie līdzekļi</i>		
Digoksīns (P-gp substrāts)	Digoksīns: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{maks.} : ↑ 33% (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Digoksīns: jākontrolē digoksīna koncentrācijas serumā un jāizmanto digoksīna devas titrēšanai.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
Etinilestradiols un noretindrons (CYP3A4/5 substrāti)	Etinilestradiols AUC _{inf} : ↑ 8% C _{maks.} : ↑ 14% Noretindrons AUC _{inf} : ↑ 16% C _{maks.} : ↑ 6%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Etinilestradiols un noretindrons: nav nepieciešama devas pielāgošana.
<i>Pretklepus līdzekļi</i>		
Dekstrometorfāns (CYP2D6 substrāts)	Dekstrometorfāns: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{maks.} : ↑ 17% Dekstrorfāns (aktīvais metabolīts): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{maks.} : ↓ 2%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Dekstrometorfāns: nav nepieciešama devas pielāgošana.
<i>Benzodiazepīni</i>		
Midazolāms (CYP3A4/5 substrāts)	Perorāli lietojams midazolāms: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{maks.} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Midazolāms: ieteicama klīnisko pazīmju un simptomu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).
<i>Pretpodagras līdzekļi</i>		
Kolhicīns (P-gp substrāts)	Nav pētīts. Kolhicīna koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Kolhicīnam ir šaurs terapeitiskās iedarbības indekss un ir jākontrolē; jānodrošina devas samazināšana (ja nepieciešams).
<i>Dabīgie līdzekļi</i>		
Kofeīns (CYP1A2 substrāts)	Kofeīns: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{maks.} : ↓ 1%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Kofeīns: nav nepieciešama devas pielāgošana.
<i>Līdzekļi smēķēšanas atmešanai</i>		
Bupropions (CYP2B6 substrāts)	Bupropions: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{maks.} : ↓ 31% (CYP2B6 indukcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Bupropions: devas palielināšana (ja nepieciešams).

NNRTI, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori; P-gp, P-glikoproteīns.

a) Vidējais minimālā līmeņa samazinājums %

b) indinavīrs tika pētīts tikai pēc vienas 400 mg izavukonazola devas lietošanas.

AUC_{inf} = laukums zem koncentrācijas plazmā - laika līknes, kas ekstrapolēts līdz bezgalībai; AUC_{tau} = laukums zem koncentrācijas plazmā - laika līknes 24 h laika periodā līdzsvara stāvoklī; C_{maks.} = maksimālā koncentrācija plazmā; C_{min.,ss} = minimālais līmenis līdzsvara stāvoklī.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par CRESEMBA lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir atklāts reproduktīvais toksiskums (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

CRESEMBA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot pacientiem ar smagām sēnīšu infekcijām vai tādām sēnīšu infekcijām, kas rada potenciālus draudus dzīvībai, ja izavukonazola lietošanas radītie ieguvumi pārspēj iespējamo risku auglim.

Sievietes reproduktīvā vecumā

CRESEMBA neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, liecina par to, ka izavukonazols/tā metabolīti izdalās ar mātes pienu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

Lietojot CRESEMBA, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par izavukonazola ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem nerādīja jebkādas žurku tēviņu vai žurku mātišu fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izavukonazolam ir mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Pacientiem jāizvairās vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja viņi novēro tādas simptomus kā, piemēram, apjukumu, miegainību, sinkopi un/vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem pacientiem visbiežāk sastopamās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija paaugstināti aknu ķīmiskie rādītāji (7,9%), nelabums (7,4%), vemšana (5,5%), aizdusa (3,2%), sāpes vēderā (2,7%), caureja (2,7%), reakcija injekcijas vietā (2,2%), galvassāpes (2,0%), hipokalēmija (1,7%) un izsitumi (1,7%).

Pieaugušajiem pacientiem nevēlamās blakusparādības, kas visbiežāk kļuva par iemeslu ārstēšanas ar izavukonazolu pārtraukšanai, bija apjukuma stāvoklis (0,7%), akūta nieru mazspēja (0,7%), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (0,5%), krampji (0,5%), aizdusa (0,5%), epilepsija (0,5%), elpošanas traucējumi (0,5%) un vemšana (0,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

3. tabulā ir sniegts nevēlamo blakusparādību uzskaitījums pieaugušajiem pacientiem, lietojot izavukonazolu, lai ārstētu invazīvas sēnīšu infekcijas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam.

Nevēlamo blakusparādību biežumu definē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas dilstošā secībā pēc to smaguma.

3. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Neitropēnija; trombocitopēnija [^] ; pancitopēnija; leukopēnija [^] ; anēmija [^]
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināta jutība [^]
Nav zināms	Anafilaktiska reakcija*
Vielmaiņas un uztura traucējumi	
Bieži	Hipokalēmija; ēstgribas zudums
Retāk	Hipomagnēmija; hipoglikēmija; hipoalbuminēmija; malnutrīcija [^] ;
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Delīrijs ^{^#} ;
Retāk	Depresija; bezmiegs [^]
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes; miegainība
Retāk	Krampji [^] ; sinkope; reibonis; parestēzija [^] ; Encefalopātija; presinkope; perifērā neiropātija; disgeizija
Ausu un labirinta bojājumi	
Retāk	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Priekškambaru mirdzēšana; tahikardija; bradikardija [^] ; sirdsklauves Priekškambaru plandīšanās; QT intervāla saīsināšanās elektrokardiogrammā; supraventrikulārā tahikardija; ventrikulārās ekstrasistolēs; supraventrikulārās ekstrasistolēs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Tromboflebīts [^]
Retāk	Asinsrites kolapss; pazemināts asinsspiediens
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa [^] ; akūti respiratori traucējumi [^]
Retāk	Bronhospazmas; tahipnoja; hemoptīze; epistakse
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Vemšana; caureja; nelabums; vēdersāpes [^] ;
Retāk	Dispepsija; aizcietējums; vēdera pūšanās
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Aknu bioķīmisko rādītāju paaugstināšanās ^{^#}
Retāk	Hepatomegālija, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi [^] ; nieze
Retāk	Petehija; alopēcija; medikamentu izraisīts dermatīts; dermatīts [^]
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	Muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Sāpes krūškurvī [^] ; nogurums; reakcija injekcijas vietā [^]
Retāk	Perifēra tūska [^] ; savārgums; astēnija

[^] Norāda uz atbilstošu terminu apvienošanu zem viena medicīniska jēdziena.

* Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas zāļu pēcreģistrācijas periodā.

Skatīt sadaļu «Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts» tālāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Delīrijs, tajā skaitā apjukuma stāvoklis.

Paaugstināti aknu bioķīmiskie rādītāji, tajā skaitā paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātamīnotransferāzes, sārmainās fosfatāzes līmeni asinīs, bilirubīna līmenis asinīs, laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, gamma glutamīltransferāzes, aknu enzīma paaugstināšanās, normai neatbilstoša aknu darbība, hiperbilirubinēmija, normai neatbilstoši aknu darbības testi un paaugstināts transamināžu līmenis.

Laboratoriskie rezultāti

Dubultmaskētā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 516 pacienti ar invazīvu sēnīšu slimību, ko ierosinājis *Aspergillus* celma vai citas filamentozas sēnītes, ārstēšanas beigās 4,4% pacientiem, kuri saņēma izavukonazolu, ziņots par paaugstinātu aknu transamināžu (alanīnaminotransferāzes vai aspartātamīnotransferāzes) līmeni, kas $> 3 \times$ normas augšējā robeža (NAR). 1,2% pacientu, kuri lietoja izavukonazolu, atfistījās izteikta aknu transamināžu paaugstināšanās $> 10 \times$ NAR.

Pediatriiskā populācija

Izavukonazola klīniskais drošums tika novērtēts 77 pediatriiskajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu intravenozi ievadāmu vai iekšķīgi lietojamu izavukonazola devu. No šiem pacientiem 46 saņēma vienu izavukonazola devu, kā arī profilakses nolūkā citus pretsēnīšu līdzekļus, un 31 pacients ar iespējamu vai apstiprinātu invazīvu aspergilozi vai mukormikozi saņēma izavukonazolu kā primāro terapiju līdz 181 dienai. Kopumā izavukonazola drošuma profils pediatriiskajiem pacientiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Simptomi, ko biežāk novēroja pie izavukonazola supraterapeitiskas devas (ekvivalentas izavukonazola devai 600 mg/dienā), ko novērtēja QT pētījuma ietvaros, nevis terapeitiskās devas grupā (ekvivalenta izavukonazola devai 200 mg/dienā), iekļāva: galvassāpes, reiboni, parestēziju, miegainību, uzmanības traucējumus, disgeiziju, sausas mutes sindromu, caureju, orālo hipoestēziju, vemšanu, karstuma viļņus, nemieru, sirdsklauves, tahikardiju, fotofobiju un artralģiju.

Pārdozēšanas ārstēšana

Izavukonazolu nav iespējams izvadīt no organisma, izmantojot hemodialīzi. Izavukonazolam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā nosaka atbalstošu ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, triazola un tetrazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC05.

Darbības mehānisms

Izavukonazols ir aktīvā daļa, kas veidojas pēc izavukonazonija sulfāta perorālas vai intravenozas lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izavukonazols demonstrē fungicīdu iedarbību, bloķējot ergosterola, kas ir sēnītes šūnas membrānas galvenais komponents, sintēzi ar citohroma P-450-atkarīgā enzīma lanosterola 14-alfa-demetilāzes, kas atbildīga par lanosterola pārveidi par ergosterolu, palīdzību. Rezultātā notiek metilētu sterola prekursoru uzkrāšanās un ergosterola noārdīšanās šūnas membrānā, tādējādi vājinot sēnītes šūnas membrānas struktūru un funkciju.

Mikrobioloģija

Diseminētas un plaušu aspergilozes dzīvnieku modeļos farmakodinamikas (PD) indeksu, kas ir nozīmīgs efektivitātes rādītājs, daļa ar minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIC) (AUC/MIC). Nav noteikta skaidra korelācija starp *in vitro* MIC un dažādu sugu (*Aspergillus* un *Mucorales*) klīnisko atbildes reakciju.

Izavukonazola koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai *in vitro* inhibētu *Aspergillus* sugas un *Mucorales* ģintis/sugas ir ļoti mainīgas. Kopumā izavukonazola koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu *Mucorales*, ir augstākas nekā koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu vairumu *Aspergillus* sugu.

Klīniskā efektivitāte ir pierādīta šādām *Aspergillus* sugām: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* un *A. terreus* (skatīt tālāk).

Rezistences mehānisms(-i)

Samazināts jutīgums pret triazola pretsēnīšu aktīvajām vielām ir saistīts ar mutācijām mērķa proteīna lanosterola 14-alfa-demetilāzes, kas iesaistīta ergosterola biosintēzē, sēnītes ģēnu kodos *cyp51A* un *cyp51B*. Ziņots par sēnīšu celmiem ar samazinātu *in vitro* jutīgumu pret izavukonazolu, bet nevar izslēgt krustenisko rezistenci ar vorikonazolu un citām triazola pretsēnīšu aktīvajām vielām.

4. tabula. EUCAST robežkoncentrācijas

<i>Aspergillus</i> sugas	Minimālās inhibējošās robežkoncentrācijas (MIC) (mg/l)	
	≤J (jutīga)	>R (rezidenta)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Pašlaik trūkst datu, lai noteiktu klīniskās robežkoncentrācijas citām *Aspergillus* sugām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Invazīvas aspergilozes ārstēšana

Izavukonazola drošumu un efektivitāti, ārstējot pieaugušos pacientus ar invazīvu aspergilozi, novērtēja dubultmaskēta, aktīvi-kontrolēta pētījuma laikā, kurā piedalījās 516 pacienti ar invazīvu sēnīšu slimību, ko ierosina *Aspergillus* suga vai citas filamentozas sēnītes. Ārstēšanai paredzētajā populācijā (*intent-to-treat* - ITT) 258 pacienti saņēma izavukonazolu, bet 258 pacienti - vorikonazolu. Pirmās 48 stundas izavukonazolu lietoja intravenozi (deva ekvivalenta 200 mg izavukonazola) ik pēc 8 stundām, kam sekoja intravenoza ievade vai perorāla lietošana vienu reizi dienā (deva ekvivalenta 200 mg izavukonazola). Protokolā noteiktais ārstēšanas maksimālais ilgums bija 84 dienas. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 45 dienas.

Vispārējo reakciju ārstēšanas kursa beigās (*end of treatment* - EOT) myITT (*mycological intention-to-treat*) populācijā (pacientiem ar pierādītu un iespējamu invazīvu aspergilozi pamatojoties uz citoloģiskajām, histoloģiskajām, kultūras vai galaktomanāna analīzēm) vērtēja neatkarīga maskēto datu uzraudzības komisija. MyITT populācija veidoja 123 pacientus, kuri saņēma izavukonazolu, un 108 pacientus, kuri saņēma vorikonazolu. Vispārēja reakcija šajā populācijā bija $n = 43$ (35%) attiecībā uz izavukonazolu un $n = 42$ (38,9%) vorikonazolu. Pielāgotās ārstēšanas starpība (vorikonazolam–izavukonazolam) bija 4,0% (95% ticamības intervāls: -7,9; 15,9).

Vispārējais-mirstības rādītājs 42. dienā šajā populācijā bija 18,7% izavukonazola grupā un 22,2% - vorikonazola grupā. Pielāgotās ārstēšanas starpība (vorikonazolam–izavukonazolam) bija -2,7% (95% ticamības intervāls: -12,9; 7,5).

Mukormikozes ārstēšana

Atklātā, nekontrolētā pētījumā 37 pieaugušie pacienti ar pierādītu vai iespējamu mukormikozi saņēma izavukonazolu, piemērojot devu režīmu, kas tika izmantots, lai ārstētu invazīvu aspergilozi. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 84 dienas vispārējā mukormikozes pacientu populācijā un 102 dienas 21 pacientam, kuram iepriekš netika ārstēta mukormikoze. Pacientiem ar iespējamu vai pierādītu mukormikozi atbilstoši neatkarīgajai datu uzraudzības komisijai (DRC) vispārējais mirstības rādītājs 84. dienā bija 43,2% (16/37) no vispārējās pacientu populācijas, 42,9% (9/21) no mukormikozes pacientiem, kas kā primāro terapiju saņēma izavukonazolu, un 43,8% (7/16) no mukormikozes pacientiem, kas saņēma izavukonazolu un kuriem iepriekšējā pretsēnīšu terapija (galvenokārt ārstēšana uz amfotericīna B bāzes) bija neefektīva vai kuriem pret to bija nepanesība. DRC noteiktais efektivitātes rādītājs terapijas beigās (EOT) bija 11/35 (31,4%); 5 pacienti tika izārstēti pilnībā, bet 6 - daļēji. Vēl 10/35 pacientiem (28,6%) novēroja stabilu reakciju. Četriem no 9 pacientiem ar mukormikozi, ko izraisījusi *Rhizopus* spp., novēroja pozitīvu reakciju uz izavukonazolu. Pieciem pacientiem ar mukormikozi, ko izraisījusi *Rhizomucor* spp., netika novērota nekāda pozitīva reakcija. Klīniskā pieredze ar citām sugām ir ļoti ierobežota (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomyces elegans* $n=1$).

Pediatriskā populācija

Izavukonazola klīniskais drošums tika novērtēts 77 pediatriskajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu intravenozi ievadāmu vai iekšķīgi lietojamu izavukonazola devu. No šiem pacientiem 31 saņēma izavukonazolu invazīvas aspergilozes vai mukormikozes ārstēšanai klīniskā pētījuma ietvaros. Izavukonazols bija drošs un labi panesams invazīvas aspergilozes un mukormikozes ārstēšanai paredzētajā terapijas laikā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izavukonazonija sulfāts ir ūdenī šķīstošs prekursors, ko var lietot intravenozas infūzijas vai perorāli - cietu kapsulu veidā. Pēc ievadīšanas plazmas esterāzes ātri hidrolizē izavukonazonija sulfātu par aktīvo daļu izavukonazolu; prekursora koncentrācija plazmā ir ļoti zema un to var noteikt tikai īsu brīdi pēc devas intravenozas ievadīšanas.

Uzsūkšanās

Pēc CRESEMBA perorālas lietošanas veseliem pētāmajiem pieaugušajiem aktīvā daļa izavukonazols uzsūcas un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā ($C_{maks.}$) apmēram 2–3 stundas pēc vienas devas vai vairāku devu lietošanas (skatīt 5. tabulu).

5. tabula Izavukonazola farmakokinētiskie parametri līdzsvara stāvoklī pēc CRESEMBA perorālas lietošanas veseliem pieaugušajiem

Parametrs Statistika	Izavukonazols 200 mg (n = 37)	Izavukonazols 600 mg (n = 32)
$C_{maks.}$ (mg/l)		
Vidējais	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
$t_{maks.}$ (h)		
Mediāna	3,0	4,0
Intervāls	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Vidējais	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Atbilstoši 6. tabulai tālāk, izavukonazola absolūtā biopieejamība pēc CRESEMBA vienas devas perorālas lietošanas ir 98%. Pamatojoties uz šiem rezultātiem intravenozās un perorālās devas var savstarpēji aizvietot.

6. tabula Perorāli lietojamas un intravenozās devas farmakokinētisks salīdzinājums (vidējie rādītāji) pieaugušajiem

	Izavukonazols 400 mg perorāli	Izavukonazols 400 mg intravenozi
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Pusizvades periods (h)	110	115

Pārtikas produktu ietekme uz uzsūkšanās spēju

CRESEMBA devas, kas ir ekvivalenta 400 mg izavukonazola, perorāla lietošana kopā ar ēdienu, kuram ir augsts tauku saturs, par 9% samazināja izavukonazola $C_{maks.}$ un par 9% palielināja AUC. CRESEMBA var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Izkliede

Izavukonazols tiek plaši izkļiedēts; vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) ir apmēram 450 l. Izavukonazols cieši saistās (> 99%) ar proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, cilvēka plazmā.

Biotransformācija

In vitro / *in vivo* pētījumi rāda, ka CYP3A4 un CYP3A5, bet pēc tam arī uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) ir iesaistītas izavukonazola metabolismā.

Pēc [ciano-¹⁴C] izavukonazonija un [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonija sulfāta vienas devas lietošanas cilvēkiem, papildus aktīvajai daļai (izavukonazola) un neaktīvajam šķelšanās produktam, tika identificēti vairāki maznozīmīgi metabolīti. Izņemot aktīvo daļu - izavukonazolu, netika noteikts neviens metabolīts ar AUC > 10% no kopējā radiomarkētā materiāla.

Eliminācija

Pēc radiomarkēta izavukonazonija sulfāta perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām, vidēji 46,1% no radioaktīvās devas tika atrasti fecēs, bet 45,5% - urīnā.

Neskarta izavukonazola izvade caur nierēm bija mazāka par 1% no lietotās devas.

Šķelšanās neaktīvie galaprodukti galvenokārt tiek izvadīti metabolisma rezultātā, bet pēc tam - ar metabolītu izvadi caur nierēm.

Linearitāte/nelinearitāte

Pētījumi ar veselām pētāmajām personām pierāda, ka izavukonazola farmakokinētika ir proporcionāla līdz pat 600 mg dienā.

Farmakokinētika īpašās populāciju grupās

Pediatrikie pacienti

Pediatrikajiem pacientiem paredzētās devu shēmas tika apstiprinātas, izmantojot populāciju farmakokinētikas (popPK) modeli, kas izstrādāts, izmantojot datus no trim klīniskajiem pētījumiem (N = 97); divos klīniskajos pētījumos (N = 73) ar pediatrikajiem pacientiem vecumā no 1 līdz < 18 gadiem 31 saņēma izavukonazolu invazīvas aspergilozes vai mukormikozes ārstēšanai. Paredzamā izavukonazola iedarbība pediatrikajiem pacientiem līdzsvara stāvoklī, pamatojoties uz dažādām vecuma grupām, ķermeņa masu, lietošanas veidu un devu, ir parādīta 7. tabulā.

7. tabula Izavukonazola AUC (h•mg/l) vērtības līdzsvara stāvoklī atkarībā no vecuma grupas, ķermeņa masas, lietošanas veida un devas

Vecums (gadi)	Ievadīšanas veids	Ķermeņa masa (kg)	Deva	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	108 (29-469)
3 – < 6	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	123 (27-513)
6 – < 18	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	138 (31-602)
6 – < 18	iekšķīgi	16-17	80 mg	116 (31-539)
6 – < 18	iekšķīgi	18-24	120 mg	129 (33-474)
6 – < 18	iekšķīgi	25-31	160 mg	140 (36-442)
6 – < 18	iekšķīgi	32-36	180 mg	137 (27-677)
6 – < 18	intravenozi un iekšķīgi	≥ 37	200 mg	113 (27-488)
≥ 18	intravenozi un iekšķīgi	≥ 37	200 mg	101 (10-343)

Paredzamā iedarbība pediatrikajiem pacientiem neatkarīgi no ievadīšanas veida un vecuma grupas bija salīdzināma ar iedarbību līdzsvara stāvoklī (AUC_{ss}), kas novērota klīniskajā pētījumā ar pieaugušajiem pacientiem, kuriem bija *Aspergillus* sugu vai citu filamentozu sēnīšu izraisīta infekcija (vidējā AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l, standartnovirze (SN) = 55,9; skatīt 7. tabulu).

Paredzamā iedarbība, izmantojot pediatrikajiem pacientiem paredzēto devu shēmu, bija mazāka nekā iedarbība pieaugušajiem, kuri vairākas dienas saņēma supratērapeitiskas 600 mg izavukonazola devas (5. tabula), kas biežāk izraisīja nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Netika novērotas izmaiņas izavukonazola kopējā C_{maks.} un AUC pieaugušajiem pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Septiņdesmit deviņiem (20%) no 403 pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumu ietvaros saņēma izavukonazolu, aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFR) bija mazāks nekā

60 ml/min./1,73 m². Pacientiem ar nieru mazspēju, tajā skaitā pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, devas pielāgošana nav nepieciešama. Izavukonazols nav dializējams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dati par pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Pēc izavukonazola vienas 100 mg devas lietošanas 32 pieaugušajiem pacientiem ar vieglu (*Child-Pugh* klasifikācijas A grupa) aknu mazspēju un 32 pacientiem ar vidēji smagu (*Child-Pugh* klasifikācijas B grupa) aknu mazspēju (16 pacienti, kuriem ievada devu intravenozi, un 16 pacienti, kuri lieto devu perorāli, uz *Child-Pugh* klasifikācijas grupu), mazākās vidējās svērtās kvadrātsaknes vērtības sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās par 64% *Child-Pugh* klasifikācijas A grupā un par 84% *Child-Pugh* klasifikācijas B grupā, salīdzinot ar 32 veselām pētāmajām personām atbilstošā vecumā un ar atbilstošu svaru ar normālu aknu darbību. Vidējā koncentrācija plazmā ($C_{maks.}$) bija par 2% zemāka *Child-Pugh* klasifikācijas A grupā un par 30% zemāka *Child-Pugh* klasifikācijas B grupā. Izavukonazola farmakokinētikas novērtējums veselu pētāmo personu populācijā un pacientu populācijā ar vieglu vai mērenu aknu disfunkciju rādīja, ka populācijā ar viegļiem un mēreniem aknu darbības traucējumiem bija vērojamas, attiecīgi, par 40% un 48% zemākas izavukonazola klirensa (CL) vērtības nekā veselu pētāmo personu populācijā.

Pieaugušajiem pacientiem ar viegļiem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Izavukonazols nav pētīts pieaugušajiem pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa). Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dati par pediatrikajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar žurkām un trušiem pie izavukonazola sistēmiskas ietekmes, kas ir zemāka par terapeitisko līmeni, tika novērota no devas atkarīga skeleta anomāliju gadījumu skaita palielināšanās to pēcnācējiem (rudimentārās virsskaita ribas). Žurku pēcnācējiem tika novērota no devas atkarīga vaiga loka saplūšanu skaita palielināšanās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Izavukonazonija sulfāta 90 mg/kg/dienā devas (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam) ievadīšana žurkām no grūtniecības brīža līdz atšķiršanas periodam demonstrēja žurku mazuļu mirstības palielināšanos perinatālajā periodā. Aktīvās daļas izavukonazola *in utero* iedarbībai nebija ietekmes uz izdzīvojušo mazuļu fertilitāti vai normālu attīstību.

Žurkām laktācijas periodā intravenozi ievadot ar ¹⁴C marķētu izavukonazonija sulfātu, radiomarkējums tika izdalīts ar pienu.

Izavukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu, kas saņēma perorālu devu 90 mg/kg/dienā (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam), fertilitāti.

Izavukonazolam nav nosakāms mutagenitātes vai genotoksiskuma potenciāls. Izavukonazols uzrādīja negatīvus rezultātus baktēriju reversās mutācijas pētījumā, vāju klastogēnisku ietekmi pie citotoksiskās koncentrācijas L5178Y tk+/- limfomas hromosomas anomāliju pētījumā pelēm, kā arī neuzrādīja mikro kodolu bioloģiski atbilstošu vai statistiski nozīmīgu biežumu *in vivo* mikro kodolu testos ar žurkām.

Izavukonazola lietošana grauzējiem 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ir pierādījusi iespējamu kancerogēnu iedarbību. Aknu un vairogdziedzera audzējus, iespējams, izraisa grauzējiem raksturīgs mehānisms, kas nav būtisks cilvēkiem. Žurku tēviņiem tika novērotas ādas fibromas un fibrosarkomas. Šīs iedarbības pamatā esošais mehānisms nav zināms. Žurku mātītēm tika novērotas endometrija adenomas un dzemdes karcinomas, kuru rašanās, iespējams, ir saistīta ar hormonāliem traucējumiem. Drošuma robežvērtība šādai iedarbībai nav zināma. Nevar izslēgt ādas un dzemdes audzēju nozīmīgumu cilvēkiem.

Izavukonazols kavē hERG kālija kanālu un L tipa kalcija kanālu ar, attiecīgi, 5,82 μM un 6,57 μM IC_{50} (attiecīgi, 34 reizes un 38 reizes augstāka par cilvēka ar proteīnu nesaisīto C_{maks} . pie maksimālās ieteicamās devas cilvēkam (MRHD)). Atkārtotas devas 39 nedēļu toksiskuma *in vivo* pētījumi ar pērtiķiem nepierādīja QTcF pagarināšanos pie devām līdz 40 mg/kg/dienā (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam).

Juvenilu dzīvnieku pētījumi

Izavukonazonija sulfāts, ievadot to žurkām, uzrādīja līdzīgu toksicitātes profilu tam, kas novērots pieaugušiem dzīvniekiem. Juvenilām žurkām ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, kas tika uzskatīta par specifisku grauzējiem, tika novērota aknās un vairogdziedzērī. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pamatojoties uz nenovēroto nevēlamo blakusparādību līmeni juvenilām žurkām, izavukonazonija sulfāta drošuma robežvērtības bija aptuveni 0,2 līdz 0,5 reizes augstākas par sistēmisko iedarbību, lietojot klīniskās uzturošās devas pediatrikajiem pacientiem, līdzīgi kā novērots pieaugušām žurkām.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējums liecina, ka izavukonazols var radīt risku ūdens videi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts (E421)
Sērskābe (pH koriģēšanai)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā ar) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

Tika pierādīta lietošanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 24 stundu laika periodā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 6 stundu laika periodā istabas temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja tās neizmanto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs; parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja sagatavošana un atšķaidīšana veikta apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C).

Uzglabāšanas noteikumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Viens 10 ml I. klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar plastmasas blīvi.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

Vienu pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonu sagatavo, pievienojot tajā 5 ml ūdens injekcijām. Sagatavotais koncentrāts satur 40 mg izavukonazola 1 ml. Flakonu sakrata, lai pilnībā izšķīdinātu pulveri. Sagatavoto šķīdumu vizuāli pārbauda, vai tajā nav daļiņu vai krāsu izmaiņu. Sagatavotajam koncentrātam ir jābūt dzidram, tajā nedrīkst būt redzamu daļiņu. Pirms lietošanas to papildus atšķaida.

Atšķaidīšana

Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu, kas lielāka par 37 kg

Pēc sagatavošanas visu sagatavoto koncentrātu pārlej no flakona infūziju maisā ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīduma. Infūziju šķīdums satur apmēram 0,8 mg izavukonazola 1 ml.

Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu, kas mazāka par 37 kg

Infūziju šķīduma gala koncentrācijai jābūt robežās no 0,4 līdz 0,8 mg izavukonazola 1 ml. Jāizvairās no augstāku koncentrāciju lietošanas, jo tās var izraisīt lokālu kairinājumu infūzijas vietā. Lai iegūtu gala koncentrāciju, no flakona jāizvelk nepieciešamais sagatavotā koncentrāta tilpums, pamatojoties uz devu ieteikumiem pediatriskajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu), un jāpievieno infūziju maisā, kurā ir nepieciešamais šķīdinātāja daudzums.

Nepieciešamais infūziju maisa tilpums jāaprēķina pēc šādas formulas:

$$[\text{Nepieciešamā deva (mg)/galīgā koncentrācija (mg/ml)}] - \text{koncentrāta tilpums (ml)}$$

Koncentrātu var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu.

Ievadīšana

Pēc tam, kad sagatavotais koncentrāts ir papildus atšķaidīts, šķīdumā var būt redzamas smalkas baltas vai caurspīdīgas izavukonazola daļiņas, kas nenogulsnējas (tās paliks filtrācijas sistēmā). Atšķaidīto šķīdumu uzmanīgi samaisa vai maisu pārvel, lai līdz minimumam samazinātu daļiņu veidošanos. Jāizvairās no vibrācijas vai šķīduma enerģiskas sakratīšanas. Infūziju šķīdumu ievada caur infūziju sistēmu, kas aprīkota ar filtru (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm), kas izgatavots no poliētera sulfona (PES). Var izmantot infūziju sūkņus, un tie jānovieto pirms infūziju komplekta. Neatkarīgi no izmantotās infūziju šķīduma tvertnes izmēra, jāievada viss tvertnē esošais šķīduma tilpums, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Izavukonazolu nedrīkst ievadīt caur vienu sistēmu vai kanili ar citām intravenozām zālēm.

Uzglabāšanas noteikumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Ja iespējams, izavukonazola intravenozu ievadīšanu jāpabeidz 6 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas istabas temperatūrā. Ja tas nav iespējams, šķīdumu infūzijām uzreiz pēc atšķaidīšanas ievieto ledusskapī, bet infūziju pabeidz 24 stundu laikā. Papildu informāciju par uzglabāšanas noteikumiem pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Intravenozās sistēmas caurulīti izskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Atbrīvojieties no daļēji izlietotiem flakoniem.

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1036/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 13. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra CRESEMBA 40 mg cietā kapsula satur 40 mg izavukonazola (*isavuconazole*) (kā 74,5 mg izavukonazonija sulfāts).

Katra CRESEMBA 100 mg cietā kapsula satur 100 mg izavukonazola (*isavuconazole*) (kā 186,3 mg izavukonazonija sulfāts).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

CRESEMBA 40 mg cietā kapsula: sarkanbrūna (*Swedish Orange*) kapsula ar melnu atzīmi "CR40" uz kapsulas vāciņa. Kapsulas garums: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg cietā kapsula: sarkanbrūna (*Swedish Orange*) kapsula ar melnu atzīmi "100" uz pamata un baltu vāciņu ar melnu atzīmi "C". Kapsulas garums: 24,2 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

CRESEMBA cietās kapsulas ir paredzētas lietošanai pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no 6 gadu vecuma

- invazīvas aspergilozes ārstēšanai,
- mukormikozes ārstēšanai pacientiem, kuriem nav piemērota ārstēšana ar amfotericīnu B (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālie ieteikumi par pretsēnīšu līdzekļu atbilstošu lietošanu.

CRESEMBA 40 mg kapsulas ir paredzētas lietošanai pediatriskajiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Gaidot uz slimības apstiprināšanu ar specifiskiem diagnostikas testiem, iespējams uzsākt agrīnu mērķtiecīgu terapiju (profilaktisku vai diagnostisku terapiju). Kad rezultāti ir zināmi, pretsēnīšu terapija ir attiecīgi jāpielāgo.

Ārstēšana

Sīkāka informācija par ieteicamajām devām ir sniegta tabulās tālāk.

1. tabula Ieteicamās CRESEMBA devas pieaugušajiem pacientiem

Piesātinošā deva (trīs reizes dienā) ¹		Uzturošā deva (vienu reizi dienā) ²
ik pēc 8 stundām 1. un 2. dienā	kopējā dienas deva 1. un 2. dienā	
Divas 100 mg kapsulas	Sešas 100 mg kapsulas	Divas 100 mg kapsulas

¹ Kopā sešas lietošanas reizes.
² Sākot no 12 līdz 24 stundām pēc pēdējās piesātinošās devas.

2. tabula Ieteicamās CRESEMBA devas pediatrikajiem pacientiem vecumā no 6 līdz mazāk par 18 gadiem

Ķermeņa masa (kg)	Piesātinošā deva (trīs reizes dienā) ¹		Uzturošā deva (vienu reizi dienā) ²
	ik pēc 8 stundām 1. un 2. dienā	kopējā dienas deva 1. un 2. dienā	
16 kg līdz < 18 kg	Divas 40 mg kapsulas	Sešas 40 mg kapsulas	Divas 40 mg kapsulas
18 kg līdz < 25 kg	Trīs 40 mg kapsulas	Deviņas 40 mg kapsulas	Trīs 40 mg kapsulas
25 kg līdz < 32 kg	Četras 40 mg kapsulas	Divpadsmit 40 mg kapsulas	Četras 40 mg kapsulas
32 kg līdz < 37 kg	Viena 100 mg kapsula un divas 40 mg kapsulas	Trīs 100 mg kapsulas un sešas 40 mg kapsulas	Viena 100 mg kapsula un divas 40 mg kapsulas
≥ 37 kg	Piecas 40 mg kapsulas vai divas 100 mg kapsulas	Piecpadsmit 40 mg kapsulas vai sešas 100 mg kapsulas	Piecas 40 mg kapsulas vai divas 100 mg kapsulas

¹ Kopā sešas lietošanas reizes.
² Sākot no 12 līdz 24 stundām pēc pēdējās piesātinošās devas.

Maksimālā individuālā piesātinošā vai ikdienas uzturošā deva visiem pacientiem ir 200 mg izavukonazola.

Visas vienā devā ietilpstošās kapsulas jālieto vienlaikus.

Ārstēšanas ilgums atkarīgs no klīniskās atbildes reakcijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšanai, kas ilgst vairāk nekā 6 mēnešus, rūpīgi jāizsver ieguvumu un riska attiecību (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devu pielāgošana nav nepieciešama; tomēr klīniskā pieredze attiecībā uz gados vecākiem pacientiem ir ierobežota.

Nieru mazspēja

Pieaugušajiem pacientiem ar nieru mazspēju, tajā skaitā pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām pediatrikajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, jo attiecīgie dati nav pieejami.

Aknu mazspēja

Pieaugušajiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas A un B grupa) devu pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Izavukonazols pieaugušajiem pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) nav pētīts. Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Nav iespējams sniegt ieteikumus par devām pediatrikajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, jo attiecīgie dati nav pieejami.

Pediatrikā populācija

Pediatrikajiem pacientiem, kuri ir vecumā no viena līdz 6 gadiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 16 kg vai kuri nespēj norīt CRESEMBA cietās kapsulas, CRESEMBA var ievadīt intravenozas infūzijas veidā.

CRESEMBA 100 mg cieto kapsulu lietošana pediatrikajiem pacientiem nav pētīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). CRESEMBA drošums un efektivitāte, lietojot pediatrikajiem pacientiem, kuri jaunāki par 1 gadu, līdz šim nav pierādīta.

Pāreja uz intravenozu infūziju

CRESEMBA ir pieejamas arī kā pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas satur 200 mg izavukonazola.

Pamatojoties uz augstu perorālo biopieejamību (98%, skatīt 5.2. apakšpunktu), pāreja no intravenozās uz perorālo lietošanu ir atbilstoša, ja klīniski indicēts.

Lietošanas veids

CRESEMBA kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. CRESEMBA kapsulas jānorij veselas. Nesakošļāt, nesasmalcināt, neizšķīdināt un neatvērt kapsulas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana vienlaicīgi ar ketokonazolu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar augstām ritonavīra devām (>200 mg ik pēc 12 stundām) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, rifampicīnu, rifabufīnu, karbamazepīnu, ilgstošas darbības barbiturātiem (piem., fenobarbitālu), fenitoīnu un asinszāli, vai ar mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, efavirensu, nafcilīnu un etravirīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar iedzimtu īsu QT intervāla sindromu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstināta jutība

Paaugstināta jutība pret izavukonazolu var izraisīt nevēlamas blakusparādības: anafilaktisku reakciju, pazeminātu asinsspiedienu, elpošanas mazspēju, aizdusu, zāļu izraisītus izsitumus, niezi un izsitumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Anafilaktiskas reakcijas gadījumā izavukonazola terapija nekavējoties jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana.

Izavukonazolu izrakstot pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem „azola” pretsēnīšu līdzekļiem, jāievēro piesardzība.

Smagas ādas reakcijas

Ziņots par smagas ādas reakcijas gadījumiem, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindromu, ārstēšanas laikā ar azola pretsēnīšu līdzekļiem. Ja pacientam rodas smaga ādas reakcija, CRESEMBA lietošanu jāpārtrauc.

Kardiovaskulārā sistēma

QT intervāla samazināšanās

Izavukonazols ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu īsu QT intervāla sindromu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

QT intervāla pētījumā veseliem cilvēkiem izavukonazols saīsināja QTc intervālu no koncentrācijas atkarīgā veidā. 200 mg devu režīmam mazākā vidējā svērtā kvadrātsaknes (*least squares mean* - LSM) starpība 2 stundas pēc devas placebo bija 13,1 ms [90% TI: 17,1; 9,1 ms]. Palielinot devu līdz 600 mg, 2 stundas pēc devas LSM starpība starp placebo bija 24,6 ms [90% TI: 28,7; 20,4 ms].

Piesardzība jāievēro, ja izavukonazolu izraksta pacientiem, kuri lieto citas zāles, kuras samazina QT intervālu, piemēram, rufinamīdu.

Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās vai hepatīts

Klīniskajos pētījumos tika ziņots par aknu transamināžu paaugstinātu līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu transamināžu līmeņa paaugstināšanās retos gadījumos izraisīja izavukonazola lietošanas pārtraukšanu. Jāapsver aknu enzīmu kontroli, ja tas klīniski indicēts. Ziņots par hepatītu, lietojot azola grupas pretsēnīšu līdzekļus, tajā skaitā izavukonazolu.

Smaga aknu mazspēja

Izavukonazols pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa) nav pētīts. Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus. Šos pacientus rūpīgi novēro, lai noteiktu, vai viņiem neatīstās potenciāls zāļu toksiskums (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikskie pacienti

Izavukonazols pediatriiskajiem pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav pētīts.

Pediatriiskajiem pacientiem, kuri ir vecumā no 6 līdz mazāk par 18 gadiem un kuru ķermeņa masa ir vismaz 32 kg, var lietot CRESEMBA 100 mg kapsulas. Tomēr CRESEMBA 100 mg cieto kapsulu lietošana pediatriiskajiem pacientiem nav pētīta.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

CYP3A4/5 inhibitori

Ketokonazols ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Lietojot spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lopinavīru/ritonavīru, novēroja izavukonazola dubultu iedarbības pieaugumu. Lietojot citus spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, sagaidāma mazāk izteikta ietekme. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem, nav nepieciešams pielāgot izavukonazola devu, tomēr ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/5 inducētāji

Lietojot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, aprepitantu, prednizonu un pioglitazonu, var būt vērojama neliela vai vidēja izavukonazola līmeņa samazināšanās plazmā; jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4/5 inducētāju lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4/5 substrāti, tajā skaitā imūnsupresanti

Izavukonazolu var uzskatīt par mērenu CYP3A4/5 inhibitoru, un, lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, var palielināties sistēmiskā ietekme uz zālēm, ko metabolizē CYP3A4. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 substrātiem, piemēram, imūnsupresantiem takrolimu, sirolimu vai ciklosporīnu, var palielināt šo zāļu sistēmisko iedarbību. Šo zāļu vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešama zāļu atbilstoša terapeitiska kontrole un devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP2B6 substrāti

Izavukonazols ir CYP2B6 inducētājs. Lietojot vienlaicīgi ar izavukonazolu, var samazināties sistēmiskā iedarbība uz zālēm, ko metabolizē CYP2B6. Tāpēc nepieciešama piesardzība, vienlaicīgi ar izavukonazolu lietojot CYP2B6 substrātus, jo īpaši zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, ciklofosfamīdu. CYP2B6 substrāta efavirensa lietošana vienlaicīgi ar izavukonazolu ir kontraindicēta, jo efavirens ir mērens CYP3A4/5 inducētājs (skatīt 4.3. apakšpunktu).

P-gp substrāti

Izavukonazols var paaugstināt zāļu, kas ir P-gp substrāti, iedarbību. Vienlaicīgi ar izavukonazolu lietojot zāles, kas ir P-gp substrāti, jo īpaši zāles ar šauru terapeitisko indeksu, piemēram, digoksīnu, kolhičīnu un dabigatranu eteksilātu (skatīt 4.5. apakšpunktu), var būt nepieciešama to devas pielāgošana.

Klīnisko datu ierobežojumi

Izavukonazola klīniskie dati, ārstējot pacientus ar mukormikozi, ir ierobežoti un iekļauj datus, kas iegūti vienā prospektīvā nekontrolētā klīniskā pētījumā, kurā piedalījās 37 pacienti ar zināmu vai iespējamu mukormikozi, kuri primārās ārstēšanas ietvaros saņēma izavukonazolu, vai tāpēc, ka citas pretsēnīšu terapijas (galvenokārt, amfotericīns B) bija nepiemērotas.

Klīniskās efektivitātes dati par atsevišķām *Mucorales* sugām ir ļoti ierobežoti, dažkārt līdz vienam vai diviem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dati par jutīgumu ir pieejami tikai nelielai gadījumu grupai. Šie dati rāda, ka izavukonazola koncentrācijas, kas vajadzīgas *in vitro* inhibīcijai, *Mucorales* ģints/sugas ietvaros ļoti atšķiras un, parasti, ir augstākas nekā koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu *Aspergillus* sugas. Jāņem vērā, ka devas noteikšanas pētījumi attiecībā uz mukormikozi nav veikti, tāpēc pacientiem tika noteikta tāda pati izavukonazola deva, kādu izmantoja, lai ārstētu invazīvu aspergilozi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu spēja ietekmēt izavukonazola farmakokinētiku

Izavukonazols ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tā lietošana vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A4 un/vai CYP3A5 inhibitori, var palielināt izavukonazola koncentrāciju plazmā. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir CYP3A4 un/vai CYP3A5 inducētāji, var samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas inhibē CYP3A4/5

Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar tādu spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru kā ketokonazolu, ir kontraindicēta, jo šīs zāles var ievērojami palielināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Lietojot spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lopinavīru/ritonavīru, novēroja izavukonazola dubultu iedarbību. Citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, klaritromicīnam, indinavīram un sahinavīram, sagaidāma mazāk izteikta ietekme atkarībā no to relatīvā stipruma. Lietojot vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem, nav nepieciešams pielāgot izavukonazola devu, tomēr ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamu blakusparādību risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vidējiem vai vājiem CYP3A4/5 inhibitoriem devas pielāgošana netiek pamatota.

Zāles, kas inducē CYP3A4/5

Aizliegta izavukonazola lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, ilgstošas darbības barbiturātiem (piem., fenobarbitālu), fenitoīnu un asinszāli, vai ar mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, efavirenu, nafcilīnu un etravirīnu, jo šīs zāles var ievērojami samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Lietojot vienlaicīgi ar vājiem CYP3A4/5 inducētājiem, piemēram, aprepitantu, prednizonu un pioglitazonu, var būt vērojama neliela vai vidēja izavukonazola līmeņa samazināšanās plazmā, tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas CYP3A4/5 inducētāju lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar augstu ritonavīra devu (>200 mg divas reizes dienā) ir kontrindicēta, jo augsta ritonavīra deva var inducēt CYP3A4/5 un samazināt izavukonazola koncentrāciju plazmā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Izavukonazola spēja ietekmēt citu zāļu iedarbību

Zāles, ko metabolizē CYP3A4/5

Izavukonazols ir mērenas iedarbības CYP3A4/5 inhibitors; izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir CYP3A4/5 substrāti, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Zāles, ko metabolizē CYP2B6

Izavukonazols ir vājš CYP2B6 inducētājs; lietojot to vienlaicīgi ar izavukonazolu, CYP2B6 substrātu koncentrācijas plazmā var samazināties.

Zāles, ko zarnās transportē P-gp

Izavukonazols ir P-glikoproteīnu (P-gp) vājš inhibitors; tā vienlaicīga lietošana ar izavukonazolu var paaugstināt P-gp substrātu koncentrāciju plazmā.

Zāles, ko transportē BCRP

Izavukonazols *in vitro* ir BCRP inhibitors, tāpēc BCRP substrātu koncentrācija plazmā var palielināties. Jāievēro piesardzība, lietojot izavukonazolu vienlaicīgi ar BCRP substrātiem.

Zāles, kas caur nierēm tiek izdalītas transporta proteīnos

Izavukonazols ir organisko katjonu transportētāja 2 (OCT2) vājš inhibitors. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir OCT2 substrāti, var palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Uridīna difosfāta-glikuronosiltransferāzes (UGT) substrāti

Izavukonazols ir vājš UGT inhibitors. Izavukonazola vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir UGT substrāti, var nedaudz palielināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Mijiedarbības tabula

Mijiedarbība starp izavukonazolu un vienlaicīgi lietotām zālēm ir uzskaitīta 3. tabulā (palielināšanās apzīmēta ar simbolu “↑”, bet samazināšanās - ar simbolu “↓”) terapeitisko kategoriju secībā. Ja vien nav norādīts citādi, 3. tabulā minētie pētījumi ir veikti ar ieteikto izavukonazola devu.

3. tabula Mijiedarbība

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Pretrampju līdzekļi</i>		
Karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns (spēcīgi CYP3A4/5 inducētāji)	Izavukonazola koncentrācijas var samazināties (CYP3A indukcija, ko rada karbamazepīns, fenitoīns un ilgstošas darbības barbiturāti, piemēram, fenobarbitāls).	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar karbamazepīnu, fenitoīnu un ilgstošas darbības barbiturātiem, piemēram, fenobarbitālu.
<i>Antibakteriālie līdzekļi</i>		
Rifampicīns (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{maks.} : ↓ 75% (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar rifampicīnu.
Rifabutīns (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar rifabutīnu.
Nafcilīns (mērens CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar nafcilīnu.
Klaritromicīns (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks.
<i>Pretsēnšu līdzekļi</i>		
Ketokonazols (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{maks.} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibīcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar ketokonazolu.
<i>Augu izcelsmes zāles</i>		
Asinszāle (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4 indukcija).	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar asinszāles preparātiem.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C _{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Imūnsupresanti		
Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms (CYP3A4/5 substrāti)	<p>Ciklosporīns: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{maks.}: ↑ 6%</p> <p>Sirolīms: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{maks.}: ↑ 65%</p> <p>Takrolīms: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{maks.}: ↑ 42%</p> <p>(CYP3A4 inhibīcija)</p>	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ciklosporīns, sirolīms, takrolīms: plazmas līmeņu kontrole un atbilstošas devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Mikofenolāta mofetils (MMF) (UGT substrāts)	<p>Mikofenolskābe (MPA, aktīvais metabolīts): AUC_{inf}: ↑ 35% C_{maks.}: ↓ 11%</p> <p>(UGT inhibīcija)</p>	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. MMF: vēlama ar MPA saistīta toksiskuma kontrole.
Prednizons (CYP3A4 substrāts)	<p>Prednizolons (aktīvais metabolīts): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{maks.}: ↓ 4%</p> <p>(CYP3A4 inhibīcija)</p> <p>Izavukonazola koncentrācijas var samazināties.</p> <p>(CYP3A4/5 indukcija)</p>	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus.
Opioidi		
Īslaicīgas darbības opiāti (alfentanils, fentanils) (CYP3A4/5 substrāts)	<p>Nav pētīts.</p> <p>Īslaicīgas darbības opiātu koncentrācijas var palielināties.</p> <p>(CYP3A4/5 inhibīcija).</p>	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Īslaicīgas darbības opiāti (alfentanils, fentanils): zāļu toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Metadons (CYP3A4/5, 2B6 un 2C9 substrāts)	<p>S-metadons (neaktīvs opiātu izomērs) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{maks.}: ↑ 1% Terminālā pusizvades perioda samazināšanās par 40%</p> <p>R-metadons (aktīvs opiātu izomērs). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{maks.}: ↑ 4%</p> <p>(CYP2B6 indukcija)</p>	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metadons: nav nepieciešama devas pielāgošana.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
<i>Pretvēža līdzekļi</i>		
Vinka alkaloīdi (vinkristīns, vinblastīns) (P-gp substrāti)	Nav pētīts. Vinka alkaloīdu koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Vinka alkaloīdi: zāļu toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).
Ciklofosfamīds (CYP2B6, CYP3A4 substrāts)	Nav pētīts. Ciklofosfamīda aktīvo metabolītu daudzums var palielināties vai samazināties. (CYP2B6 indukcija, CYP3A4 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ciklofosfamīds: neefektivitātes un paaugstināta toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Metotreksāts (BCRP, OAT1, OAT3 substrāts)	Metotreksāts: AUC _{inf.} : ↓ 3% C _{maks.} : ↓ 11% 7-hidroksimetabolīts: AUC _{inf.} : ↑ 29% C _{maks.} : ↑ 15% (Mehānisms nav zināms)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metotreksāts: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Citi pretvēža līdzekļi (daunorubicīns, doksorubicīns, imatinibs, irinotekāns, lapatinibs, mitoksantrons, topotekāns) (BCRP substrāti)	Nav pētīts. Daunorubicīna, doksorubicīna, imatinība, irinotekāna, lapatinība, mitoksantrona, topotekāna koncentrācijas var palielināties. (BCRP inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Daunorubicīns, doksorubicīns, imatinibs, irinotekāns, lapatinibs, mitoksantrons vai topotekāns: zāļu toksiskuma gadījumu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).
<i>Antiemētiķi</i>		
Aprepitants (vājš CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus.
<i>Antidiabētiskie medikamenti</i>		
Metformīns (OCT1, OCT2 un MATE1 substrāts)	Metformīns: AUC _{inf.} : ↑ 52% C _{maks.} : ↑ 23% (OCT2 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Metformīns: var būt nepieciešama devas samazināšana.
Repaglinīds (CYP2C8 un OATP1B1 substrāts)	Repaglinīds: AUC _{inf.} : ↓ 8% C _{maks.} : ↓ 14%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
		Repaglinīds: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Pioglitazons (vājš CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācija var samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas, ja vien netiek uzskatīts, ka potenciālais ieguvums atsvēr risku.
Antikoagulanti		
Dabigatrāna eteksilāts (P-gp substrāts)	Nav pētīts. Dabigatrāna eteksilāta koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija).	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Dabigatrāna eteksilātam ir šaurs terapeitiskās iedarbības indekss, kas jākontrolē; jānodrošina devas samazināšana (ja nepieciešams).
Varfarīns (CYP2C9 substrāts)	S-varfarīns AUC _{inf} : ↑ 11% C _{maks.} : ↓ 12% R-varfarīns AUC _{inf} : ↑ 20% C _{maks.} : ↓ 7%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Varfarīns: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Antiretrovirālie līdzekļi		
Lopinavīrs 400 mg / Ritonavīrs 100 mg (CYP3A4/5 spēcīgi inhibitori un substrāti)	Lopinavīrs: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{maks.} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^{a)} Ritonavīrs: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{maks.} : ↓ 33% (Mehānisms nav zināms) Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{maks.} : ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Lopinavīrs/ritonavīrs: nav nepieciešama devas pielāgošana lopinavīram 400 mg / ritonavīram 100 mg ik pēc 12 stundām, bet nepieciešama antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole.
Ritonavīrs (deva >200 mg ik pēc 12 stundām) (spēcīgs CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Ritonavīra augstas devas var ievērojami samazināt izavukonazola koncentrāciju. (CYP3A4/5 indukcija)	Izavukonazola vienlaicīga lietošana kopā ar augstu ritonavīra devu (>200 mg ik pēc 12 stundām) ir kontrindicēta.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Efavirens (mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājs un CYP2B6 substrāts)	Nav pētīts. Efavirensa koncentrācijas var samazināties. (CYP2B6 indukcija) Izavukonazola zāļu koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar efavirensu.
Etravirīns (mērenas iedarbības CYP3A4/5 inducētājs)	Nav pētīts. Izavukonazola koncentrācijas var ievērojami samazināties. (CYP3A4/5 indukcija)	Kontrindicēta izavukonazola vienlaicīga lietošana ar etravirīnu.
Indinavīrs (spēcīgs CYP3A4/5 inhibitors un substrāts)	Indinavīrs: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{maks.} : ↓ 52% (Mehānisms nav zināms) Izavukonazola koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Indinavīrs: antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas palielināšana (ja nepieciešams).
Sahinavīrs (spēcīgs CYP3A4 inhibitors)	Nav pētīts. Sahinavīra koncentrācijas var samazināties (kā novērots gadījumos ar lopinavīru/ritonavīru) vai palielināties. (CYP3A4 inhibīcija) Izavukonazola koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana; ieteicama piesardzība, jo var palielināties nevēlamo blakusparādību risks. Sahinavīrs: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams)
Citi proteāzes inhibitori (piemēram, fosamprenavīrs) (spēcīgi vai mērenas iedarbības CYP3A4/5 inhibitori un substrāti)	Nav pētīti. Proteāzes inhibitoru koncentrācija var samazināties (kā novērots gadījumos ar lopinavīru/ritonavīru) vai palielināties. (CYP3A4 inhibīcija) Izavukonazola koncentrācija var palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Proteāzes inhibitori: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C_{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Citi NNRTI (piem., nevirapīns) (CYP3A4/5 un 2B6 inducētāji un substrāti)	Nav pētīts. NNRTI koncentrācijas var samazināties (izavukonazola radīta CYP2B6 indukcija) vai palielināties. (CYP3A4/5 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. NNRTI: zāļu toksiskuma un/vai antivirālās neefektivitātes gadījumu rūpīga kontrole un devas pielāgošana (ja nepieciešams).
Antacīdi līdzekļi		
Ezomeprazols (CYP2C19 substrāts un kuņģa pH ↑)	Izavukonazols: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{maks.} : ↑ 5%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Ezomeprazols: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Omeprazols (CYP2C19 substrāts un kuņģa pH ↑)	Omeprazols: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{maks.} : ↓ 23%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Omeprazols: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Lipīdu līmeni mazinoši līdzekļi		
Atorvastatīns un citi statīni (CYP3A4 substrāti, piem., simvastatīns, lovastatīns, rosuvastatīns) (CYP3A4/5 un/vai BCRP substrāti)	Atorvastatīns: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{maks.} : ↑ 3% Citi statīni nav pētīti. Statīnu koncentrācijas var palielināties. (CYP3A4/5 vai BCRP inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Pamatojoties uz rezultātiem, ko uzrāda atorvastatīns, nav nepieciešama statīnu devas pielāgošana. Ieteicama statīniem raksturīgo nevēlamo blakusparādību kontrole.
Antiaritmiskie līdzekļi		
Digoksīns (P-gp substrāts)	Digoksīns: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{maks.} : ↑ 33% (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Digoksīns: jākontrolē digoksīna koncentrācijas serumā un jāizmanto digoksīna devas titrēšanai.
Perorālie kontracepcijas līdzekļi		
Etinilestradiols un noretindrons (CYP3A4/5 substrāti)	Etinilestradiols AUC _{inf} : ↑ 8% C _{maks.} : ↑ 14% Noretindrons AUC _{inf} : ↑ 16% C _{maks.} : ↑ 6%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Etinilestradiols un noretindrons: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Pretklepus līdzekļi		
Dekstrometorfāns (CYP2D6 substrāts)	Dekstrometorfāns: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{maks.} : ↑ 17% Dekstorfāns (aktīvais metabolīts): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{maks.} : ↓ 2%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Dekstrometorfāns: nav nepieciešama devas pielāgošana.

Zāļu vienlaicīga lietošana pēc terapeitiskās grupas	Ietekme uz zāļu koncentrācijām / Ģeometriskās vidējās izmaiņas (%) AUC, C _{maks.} (Iedarbības veids)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Benzodiazepīni		
Midazolāms (CYP3A4/5 substrāts)	Perorāli lietojams midazolāms: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{maks.} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Midazolāms: ieteicama klīnisko pazīmju un simptomu rūpīga kontrole un devas samazināšana (ja nepieciešams).
Pretpodagrās līdzekļi		
Kolhicīns (P-gp substrāts)	Nav pētīts. Kolhicīna koncentrācijas var palielināties. (P-gp inhibīcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Kolhicīnam ir šaurs terapeitiskās iedarbības indekss un ir jākontrolē; jānodrošina devas samazināšana (ja nepieciešams).
Dabīgie līdzekļi		
Kofeīns (CYP1A2 substrāts)	Kofeīns: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{maks.} : ↓ 1%	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Kofeīns: nav nepieciešama devas pielāgošana.
Līdzekļi smēķēšanas atmešanai		
Bupropions (CYP2B6 substrāts)	Bupropions: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{maks.} : ↓ 31% (CYP2B6 indukcija)	Nav nepieciešama izavukonazola devas pielāgošana. Bupropions: devas palielināšana (ja nepieciešams).

NNRTI, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitors; P-gp, P-glikoproteīns.

a) Vidējais minimālā līmeņa samazinājums %

b) indinavīrs tika pētīts tikai pēc vienas 400 mg izavukonazola devas lietošanas.

AUC_{inf} = laukums zem koncentrācijas plazmā - laika līknes, kas ekstrapolēts līdz bezgalībai; AUC_{tau} = laukums zem koncentrācijas plazmā - laika līknes 24 h laika periodā līdzsvara stāvoklī; C_{maks.} = maksimālā koncentrācija plazmā; C_{min.,ss} = minimālais līmenis līdzsvara stāvoklī.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav datu par CRESEMBA lietošanu grūtniecēm.

Pētījumos ar dzīvniekiem ir atklāts reproduktīvais toksiskums (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms.

CRESEMBA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot pacientiem ar smagām sēnīšu infekcijām vai tādām sēnīšu infekcijām, kas rada potenciālus draudus dzīvībai, ja izavukonazola lietošanas radītie ieguvumi pārspēj iespējamo risku auglim.

Sievietes reproduktīvā vecumā

CRESEMBA neiesaka lietot sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, liecina par to, ka izavukonazols/tā metabolīti izdalās ar mātes pienu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem un zīdaiņiem.

Lietojot CRESEMBA, barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Nav datu par izavukonazola ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem nerādīja jebkādas žurku tēviņu vai žurku mātišu fertilitātes traucējumus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Izavukonazolam ir mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāizvairās vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja viņi novēro tādas simptomus kā, piemēram, apjukumu, miegainību, sinkopi un/vai reiboni.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Pieaugušajiem pacientiem visbiežāk sastopamās ar ārstēšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija paaugstināti aknu ķīmiskie rādītāji (7,9%), nelabums (7,4%), vemšana (5,5%), aizdusa (3,2%), sāpes vēderā (2,7%), caureja (2,7%), reakcija injekcijas vietā (2,2%), galvassāpes (2,0%), hipokalēmija (1,7%) un izsitumi (1,7%).

Pieaugušajiem pacientiem nevēlamās blakusparādības, kas visbiežāk kļuva par iemeslu ārstēšanas ar izavukonazola pārtraukšanai, bija apjukuma stāvoklis (0,7%), akūta nieru mazspēja (0,7%), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (0,5%), krampji (0,5%), aizdusa (0,5%), epilepsija (0,5%), elpošanas traucējumi (0,5%) un vemšana (0,5%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā ir sniegts nevēlamo blakusparādību uzskaitījums pieaugušajiem pacientiem, lietojot izavukonazolu, lai ārstētu invazīvas sēnīšu infekcijas atbilstoši orgānu sistēmas klasei un biežumam.

Nevēlamo blakusparādību biežumu definē šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) un retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas dilstošā secībā pēc to smaguma.

4. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Retāk	Neitropēnija; trombocitopēnija [^] ; pancitopēnija; leikopēnija [^] ; anēmija [^]
Imūnās sistēmas traucējumi	
Retāk	Paaugstināta jutība [^]
Nav zināms	Anafilaktiska reakcija*
Vielmaiņas un uztura traucējumi	
Bieži	Hipokalēmija; ēstgribas zudums
Retāk	Hipomagnēmija; hipoglikēmija; hipoalbuminēmija; malnutrīcija [^] ;
Psihiskie traucējumi	
Bieži	Delīrijs ^{^#} ;
Retāk	Depresija; bezmiegs [^]
Nervu sistēmas traucējumi	
Bieži	Galvassāpes; miegainība
Retāk	Krampji [^] ; sinkope; reibonis; parestēzija [^] ; Encefalopātija; presinkope; perifērā neiropātija; disgeizija;
Ausu un labirinta bojājumi	
Reti	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	Priekškambaru mirdzēšana; tahikardija; bradikardija [^] ; sirdsklauves Priekškambaru plandīšanās; QT intervāla saīsināšanās elektrokardiogrammā; supraventrikulārā tahikardija; ventrikulārās ekstrasistolēs; supraventrikulārās ekstrasistolēs
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Bieži	Tromboflebīts [^]
Retāk	Asinsrites kolapss; pazemināts asinsspiediens
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Bieži	Aizdusa [^] ; akūti respiratori traucējumi [^]
Retāk	Bronhospazmas; tahipnoja; hemoptīze; epistakse
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Vemšana; caureja; nelabums; vēdersāpes [^] ;
Retāk	Dispepsija; aizcietējums; vēdera pūšanās
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Aknu bioķīmisko rādītāju paaugstināšanās ^{^#}
Retāk	Hepatomegālija, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Bieži	Izsitumi [^] ; nieze
Retāk	Petehija; alopēcija; medikamentu izraisīts dermatīts; dermatīts [^]
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Retāk	Muguras sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Nieru mazspēja
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Sāpes krūtīs [^] ; nogurums
Retāk	Perifēra tūska [^] ; savārgums; astēnija

[^] Norāda uz atbilstošu terminu apvienošanu zem viena medicīniska jēdziena.

* Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas zāļu pēcreģistrācijas periodā.

Skatīt sadaļu «Atsevišķu nevēlamo blakusparādību » tālāk.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Delīrijs, tajā skaitā apjukuma stāvoklis.

Paaugstināti aknu bioķīmiskie rādītāji, tajā skaitā paaugstināts alanīnaminotransferāzes, aspartātaminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, bilirubīna līmenis asinīs, laktāta dehidrogenāzes līmenis asinīs, gamma glutamīltransferāzes, aknu enzīma paaugstināšanās, normai neatbilstoša aknu darbība, hiperbilirubinēmija, normai neatbilstoši aknu darbības testi un paaugstināts transamināžu līmenis.

Laboratoriskie rezultāti

Dubultmaskētā, randomizētā, aktīvi kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 516 pacienti ar invazīvu sēnīšu slimību, ko ierosinājis *Aspergillus* celma vai citas filamentozas sēnītes, ārstēšanas beigās 4,4% pacientiem, kuri saņēma izavukonazolu, ziņots par paaugstinātu aknu transamināžu (alanīnaminotransferāzes vai aspartātaminotransferāzes) līmeni, kas $> 3 \times$ normas augšējā robeža (NAR). 1,2% pacientu, kas lietoja izavukonazolu, attīstījās izteikta aknu transamināžu paaugstināšanās $> 10 \times$ NAR.

Pediātriskā populācija

Izavukonazola klīniskais drošums tika novērtēts 77 pediātriskajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu intravenozi ievadāmu vai iekšķīgi lietojamu izavukonazola devu. No šiem pacientiem 46 saņēma vienu izavukonazola devu, kā arī profilakses nolūkā citus pretsēnīšu līdzekļus, un 31 pacients ar iespējamu vai apstiprinātu invazīvu aspergilozi vai mukormikozi saņēma izavukonazolu kā primāro terapiju līdz 181 dienai. Kopumā izavukonazola drošuma profils pediātriskajiem pacientiem bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušajiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Simptomi, ko biežāk novēroja pie izavukonazola supraterapeitiskas devas (ekvivalentas izavukonazola devai 600 mg/dienā), ko novērtēja QT pētījuma ietvaros, nevis terapeitiskās devas grupā (ekvivalenta izavukonazola devai 200 mg/dienā), iekļāva: galvassāpes, reiboni, parestēziju, miegainību, uzmanības traucējumus, disgeiziju, sausas mutes sindromu, caureju, orālo hipoestēziju, vemšanu, karstuma viļņus, nemieru, sirdsklauves, tahikardiju, fotofobiju un artralģiju.

Pārdozēšanas ārstēšana

Izavukonazolu nav iespējams izvadīt no organisma, izmantojot hemodialīzi. Izavukonazolam nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā nosaka atbalstošu ārstēšanu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretsēnīšu līdzekļi, triazola un tetrazola atvasinājumi, ATĶ kods: J02AC05.

Darbības mehānisms

Izavukonazols ir aktīvā daļa, kas veidojas pēc izavukonazonija sulfāta perorālas vai intravenozas lietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Izavukonazols demonstrē fungicīdu iedarbību, bloķējot ergosterola, kas ir sēnītes šūnas membrānas galvenais komponents, sintēzi ar citohroma P-450-atkarīgā enzīma lanosterola 14-alfa-demetilāzes, kas atbildīga par lanosterola pārveidi par ergosterolu, palīdzību. Rezultātā notiek metilētu sterola prekursoru uzkrāšanās un ergosterola noārdīšanās šūnas membrānā, tādējādi vājinot sēnītes šūnas membrānas struktūru un funkciju.

Mikrobioloģija

Diseminētas un plaušu aspergilozes dzīvnieku modeļos farmakodinamikas (PD) indeksu, kas ir nozīmīgs efektivitātes rādītājs, daļa ar minimālo inhibīcijas koncentrāciju (MIC) (AUC/MIC). Nav noteikta skaidra korelācija starp *in vitro* MIC un dažādu sugu (*Aspergillus* un *Mucorales*) klīnisko atbildes reakciju.

Izavukonazola koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai *in vitro* inhibētu *Aspergillus* sugas un *Mucorales* ģintis/sugas ir ļoti mainīgas. Kopumā izavukonazola koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu *Mucorales*, ir augstākas nekā koncentrācijas, kas nepieciešamas, lai inhibētu vairumu *Aspergillus* sugu.

Klīniskā efektivitāte ir pierādīta šādām *Aspergillus* sugām: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* un *A. terreus* (skatīt tālāk).

Rezistences mehānisms(-i)

Samazināts jutīgums pret triazola pretsēnīšu aktīvajām vielām ir saistīts ar mutācijām mērķa proteīna lanosterola 14-alfa-demetilāzes, kas iesaistīta ergosterola biosintēzē, sēnītes gēnu kodos *cyp51A* un *cyp51B*. Ziņots par sēnīšu celmiem ar samazinātu *in vitro* jutīgumu pret izavukonazolu, bet nevar izslēgt krustenisko rezistenci ar vorikonazolu un citām triazola pretsēnīšu aktīvajām vielām.

5. tabula. EUCAST robežkoncentrācijas

<i>Aspergillus</i> sugas	Minimālās inhibējošās robežkoncentrācijas (MIC) (mg/l)	
	≤J (jutīga)	>R (rezistenta)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Pašlaik trūkst datu, lai noteiktu klīniskās robežkoncentrācijas citām *Aspergillus* sugām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Invazīvas aspergilozes ārstēšana

Izavukonazola drošumu un efektivitāti, ārstējot pieaugušos pacientus ar invazīvo aspergilozi, novērtēja dubultmaskēta, aktīvi-kontrolēta pētījuma laikā, kurā piedalījās 516 pacienti ar invazīvu sēnīšu slimību, ko ierosina *Aspergillus* suga vai citas filamentozas sēnītes. Ārstēšanai paredzētajā populācijā (*intent-to-treat* - ITT) 258 pacienti saņēma izavukonazolu, bet 258 pacienti - vorikonazolu. Pirmās 48 stundas izavukonazolu lietoja intravenozi (deva ekvivalenta 200 mg izavukonazola) ik pēc 8 stundām, kam sekoja intravenoza ievade vai perorāla lietošana vienu reizi dienā (deva ekvivalenta 200 mg

izavukonazola). Protokolā noteiktais ārstēšanas maksimālais ilgums bija 84 dienas. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 45 dienas.

Vispārējo reakciju ārstēšanas kursa beigās (*end of treatment* - EOT) myITT (*mycological intention-to-treat*) populācijā (pacientiem ar pierādītu un iespējamu invazīvu aspergilozi pamatojoties uz citoloģiskajām, histoloģiskajām, kultūras vai galaktomanāna analīzēm) vērtēja neatkarīga maskēto datu uzraudzības komisija. MyITT populācija veidoja 123 pacientus, kuri saņēma izavukonazolu, un 108 pacientus, kuri saņēma vorikonazolu. Vispārēja reakcija šajā populācijā bija $n = 43$ (35%) attiecībā uz izavukonazolu un $n = 42$ (38,9%) vorikonazolu. Pielāgotās ārstēšanas starpība (vorikonazolam–izavukonazolam) bija 4,0% (95% ticamības intervāls: -7,9; 15,9).

Vispārējais-mirstības rādītājs 42. dienā šajā populācijā bija 18,7% izavukonazola grupā un 22,2% - vorikonazola grupā. Pielāgotās ārstēšanas starpība (vorikonazolam–izavukonazolam) bija -2,7% (95% ticamības intervāls: -12,9; 7,5).

Mukormikozes ārstēšana

Atklātā, nekontrolētā pētījumā 37 pieaugušie pacienti ar pierādītu vai iespējamu mukormikozi saņēma izavukonazolu, piemērojot devu režīmu, kas tika izmantots, lai ārstētu invazīvu aspergilozi. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 84 dienas vispārējā mukormikozes pacientu populācijā un 102 dienas 21 pacientam, kuram iepriekš netika ārstēta mukormikoze. Pacientiem ar iespējamu vai pierādītu mukormikozi atbilstoši neatkarīgajai datu uzraudzības komisijai (DRC) vispārējais mirstības rādītājs 84. dienā bija 43,2% (16/37) no vispārējās pacientu populācijas, 42,9% (9/21) no mukormikozes pacientiem, kas kā primāro terapiju saņēma izavukonazolu, un 43,8% (7/16) no mukormikozes pacientiem, kas saņēma izavukonazolu un kuriem iepriekšējā pretsēnīšu terapija (galvenokārt ārstēšana uz amfotericīna B bāzes) bija neefektīva vai kuriem pret to bija nepanesība. DRC noteiktais efektivitātes rādītājs terapijas beigās (EOT) bija 11/35 (31,4%); 5 pacienti tika izārstēti pilnībā, bet 6 - daļēji. Vēl 10/35 pacientiem (28,6%) novēroja stabilu reakciju. Četriem no 9 pacientiem ar mukormikozi, ko izraisījusi *Rhizopus* spp., novēroja pozitīvu reakciju uz izavukonazolu. Pieciem pacientiem ar mukormikozi, ko izraisījusi *Rhizomucor* spp., netika novērota nekāda pozitīva reakcija. Klīniskā pieredze ar citām sugām ir ļoti ierobežota (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Pediatriiskā populācija

Izavukonazola klīniskais drošums tika novērtēts 77 pediatriiskajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu intravenozi ievadāmu vai iekšīgi lietojamu izavukonazola devu. No šiem pacientiem 31 saņēma izavukonazolu invazīvas aspergilozes vai mukormikozes ārstēšanai klīniskā pētījuma ietvaros. Izavukonazols bija drošs un labi panesams invazīvas aspergilozes un mukormikozes ārstēšanai paredzētajā terapijas laikā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izavukonazonija sulfāts ir ūdenī šķīstošs prekursors, ko var lietot intravenozas infūzijas vai perorāli - cietu kapsulu veidā. Pēc ievadīšanas plazmas esterāzes ātri hidrolizē izavukonazonija sulfātu par aktīvo daļu izavukonazolu; prekursora koncentrācija plazmā ir ļoti zema un to var noteikt tikai īsu brīdi pēc devas intravenozas ievadīšanas.

Uzsūkšanās

Pēc CRESEMBA perorālas lietošanas veseliem pētāmajiem pieaugušajiem aktīvā daļa izavukonazols uzsūcas un sasniedz maksimālo koncentrāciju plazmā ($C_{maks.}$) apmēram 2–3 stundas pēc vienas devas vai vairāku devu lietošanas (skatīt 6. tabulu).

6. tabula Izavukonazola farmakokinētiskie parametri līdzsvara stāvoklī pēc CRESEMBA perorālas lietošanas veseliem pieaugušajiem

Parametrs Statistika	Izavukonazols 200 mg (n = 37)	Izavukonazols 600 mg (n = 32)
C_{maks.} (mg/l)		
Vidējais	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{maks.} (h)		
Mediāna	3,0	4,0
Intervāls	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Vidējais	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Atbilstoši 7. tabulai tālāk, izavukonazola absolūtā biopieejamība pēc CRESEMBA vienas devas perorālas lietošanas ir 98%. Pamatojoties uz šiem rezultātiem intravenozās un perorālas devas var savstarpēji aizvietot.

7. tabula Perorāli lietojamās un intravenozās devas farmakokinētisks salīdzinājums (vidējie rādītāji) pieaugušajiem

	Izavukonazols 400 mg perorāli	Izavukonazols 400 mg intravenozi
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Pusizvades periods (h)	110	115

Pārtikas produktu ietekme uz uzsūkšanās spēju

CRESEMBA devas, kas ir ekvivalenta 400 mg izavukonazola, perorāla lietošana kopā ar ēdienu, kuram ir augsts tauku saturs, par 9% samazināja izavukonazola C_{maks.} un par 9% palielināja AUC. CRESEMBA var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm.

Izkliede

Izavukonazols tiek plaši izkļiedēts; vidējais izkļiedes tilpums līdzsvara stāvoklī (V_{ss}) ir apmēram 450 l. Izavukonazols cieši saistās (> 99%) ar proteīniem, galvenokārt ar albumīnu, cilvēka plazmā.

Biotransformācija

In vitro / in vivo pētījumi rāda, ka CYP3A4 un CYP3A5, bet pēc tam arī uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) ir iesaistītas izavukonazola metabolismā.

Pēc [ciano-¹⁴C] izavukonazonija un [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonija sulfāta vienas devas lietošanas cilvēkiem, papildus aktīvajai daļai (izavukonazola) un neaktīvajam šķelšanās produktam, tika identificēti vairāki maznozīmīgi metabolīti. Izņemot aktīvo daļu - izavukonazolu, netika noteikts neviens metabolīts ar AUC > 10% no kopējā radiomarķētā materiāla.

Eliminācija

Pēc radiomarķēta izavukonazonija sulfāta perorālas lietošanas veselām pētāmajām personām, vidēji 46,1% no radioaktīvās devas tika atrasti fēcēs, bet 45,5% - urīnā.

Neskarta izavukonazola izvade caur nierēm bija mazāka par 1% no lietotās devas.

Šķelšanās neaktīvie galaprodukti galvenokārt tiek izvadīti metabolisma rezultātā, bet pēc tam - ar metabolītu izvadi caur nierēm.

Linearitāte/nelinearitāte

Pētījumi ar veselām pētāmajām personām pierāda, ka izavukonazola farmakokinētika ir proporcionāla līdz pat 600 mg dienā.

Farmakokinētika īpašās populāciju grupās

Pediatriiskie pacienti

Pediatriiskajiem pacientiem paredzētās devu shēmas tika apstiprinātas, izmantojot populāciju farmakokinētikas (popPK) modeli, kas izstrādāts, izmantojot datus no trim klīniskajiem pētījumiem (N = 97); divos klīniskajos pētījumos (N = 73) ar pediatriiskajiem pacientiem vecumā no 1 līdz < 18 gadiem 31 saņēma izavukonazolu invazīvas aspergilozes vai mukormikozes ārstēšanai. Paredzamā izavukonazola iedarbība pediatriiskajiem pacientiem līdzsvara stāvoklī, pamatojoties uz dažādām vecuma grupām, ķermeņa masu, lietošanas veidu un devu, ir parādīta 8. tabulā.

8. tabula Izavukonazola AUC (h•mg/l) vērtības līdzsvara stāvoklī atkarībā no vecuma grupas, ķermeņa masas, lietošanas veida un devas

Vecums (gadi)	Ievadīšanas veids	Ķermeņa masa (kg)	Deva	AUC _{ss} (h•mg/l)
1 – < 3	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	108 (29-469)
3 – < 6	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	123 (27-513)
6 – < 18	intravenozi	< 37	5,4 mg/kg	138 (31-602)
6 – < 18	iekšķīgi	16-17	80 mg	116 (31-539)
6 – < 18	iekšķīgi	18-24	120 mg	129 (33-474)
6 – < 18	iekšķīgi	25-31	160 mg	140 (36-442)
6 – < 18	iekšķīgi	32-36	180 mg	137 (27-677)
6 – < 18	intravenozi un iekšķīgi	≥ 37	200 mg	113 (27-488)
≥ 18	intravenozi un iekšķīgi	≥ 37	200 mg	101 (10-343)

Paredzamā iedarbība pediatriiskajiem pacientiem neatkarīgi no ievadīšanas veida un vecuma grupas bija salīdzināma ar iedarbību līdzsvara stāvoklī (AUC_{ss}), kas novērota klīniskajā pētījumā ar pieaugušajiem pacientiem, kuriem bija *Aspergillus* sugu vai citu filamentozu sēnīšu izraisīta infekcija (vidējā AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l, standartnovirze (SN) = 55,9; skatīt 8. tabulu).

Paredzamā iedarbība, izmantojot pediatriiskajiem pacientiem paredzēto devu shēmu, bija mazāka nekā iedarbība pieaugušajiem, kuri vairākas dienas saņēma supratērapētiskas 600 mg izavukonazola devas (6. tabula), kas biežāk izraisīja nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Nieru mazspēja

Netika novērotas izmaiņas izavukonazola kopējā C_{maks.} un AUC pieaugušajiem pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Septiņdesmit deviņiem (20%) no 403 pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumu ietvaros saņēma izavukonazolu, aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums (GFR) bija mazāks nekā 60 ml/min./1,73 m². Pacientiem ar nieru mazspēju; tajā skaitā pacientiem ar nieru mazspēju terminālā stadijā, devu pielāgošana nav nepieciešama. Izavukonazols nav dializējams (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Dati par pediatriiskajiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu mazspēja

Pēc izavukonazola vienas 100 mg devas lietošanas 32 pieaugušajiem pacientiem ar vieglu (*Child-Pugh* klasifikācijas A grupa) aknu mazspēju un 32 pacientiem ar vidēji smagu (*Child-Pugh* klasifikācijas B grupa) aknu mazspēju (16 pacienti, kuriem ievada devu intravenozi, un 16 pacienti, kuri lieto devu perorāli, uz *Child-Pugh* klasifikācijas grupu), mazākās vidējās svērtās kvadrātsaknes vērtības sistēmiskā iedarbība (AUC) palielinājās par 64% *Child-Pugh* klasifikācijas A grupā un par 84% *Child-Pugh* klasifikācijas B grupā, salīdzinot ar 32 veselām pētāmajām personām atbilstošā vecumā un ar atbilstošu svaru ar normālu aknu darbību. Vidējā koncentrācija plazmā ($C_{maks.}$) bija par 2% zemāka *Child-Pugh* klasifikācijas A grupā un par 30% zemāka *Child-Pugh* klasifikācijas B grupā. Izavukonazola farmakokinētikas novērtējums veselu pētāmo personu populācijā un pacientu populācijā ar vieglu vai mērenu aknu disfunkciju rādīja, ka populācijā ar viegliem un mēreniem aknu darbības traucējumiem bija vērojamas, attiecīgi, par 40% un 48% zemākas izavukonazola klīrensa (CL) vērtības nekā veselu pētāmo personu populācijā.

Pieaugušajiem pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Izavukonazols nav pētīts pieaugušajiem pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* klasifikācijas C grupa). Šīs zāles nav ieteicams lietot šādiem pacientiem, ja vien potenciālais ieguvums nepārsniedz riskus (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Dati par pediatrikajiem pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pētījumos ar žurkām un trušiem pie izavukonazola sistēmiskas ietekmes, kas ir zemāka par terapeitisko līmeni, tika novērota no devas atkarīga skeleta anomāliju gadījumu skaita palielināšanās to pēcnācējiem (rudimentārās virsskaita ribas). Žurku pēcnācējiem tika novērota no devas atkarīga vaiga loka saplūšanu skaita palielināšanās (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Izavukonazonija sulfāta 90 mg/kg/dienā devas (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam) ievadīšana žurkām no grūtniecības brīža līdz atšķiršanas periodam demonstrēja žurku mazuļu mirstības palielināšanos perinatālajā periodā. Aktīvās daļas izavukonazola *in utero* iedarbībai nebija ietekmes uz izdzīvojušo mazuļu fertilitāti vai normālu attīstību.

Žurkām laktācijas periodā intravenozi ievadot ar ^{14}C marķētu izavukonazonija sulfātu, radiomarķējums tika izdalīts ar pienu.

Izavukonazols neietekmēja žurku tēviņu vai mātišu, kas saņēma perorālu devu 90 mg/kg/dienā (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam), fertilitāti.

Izavukonazolam nav nosakāms mutagenitātes vai genotoksiskuma potenciāls. Izavukonazols uzrādīja negatīvus rezultātus baktēriju reversās mutācijas pētījumā, vāju klastogēnisku ietekmi pie citotoksiskās koncentrācijas L5178Y tk+/- limfomas hromosomas anomāliju pētījumā pelēm, kā arī neuzrādīja mikro kodolu bioloģiski atbilstošu vai statistiski nozīmīgu biežumu *in vivo* mikro kodolu testos ar žurkām.

Izavukonazola lietošana grauzējiem 2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ir pierādījusi iespējamu kancerogēnu iedarbību. Aknu un vairogdziedzera audzējus, iespējams, izraisa grauzējiem raksturīgs mehānisms, kas nav būtisks cilvēkiem. Žurku tēviņiem tika novērotas ādas fibromas un fibrosarkomas. Šīs iedarbības pamatā esošais mehānisms nav zināms. Žurku mātītēm tika novērotas endometrija adenomas un dzemdes karcinomas, kuru rašanās, iespējams, ir saistīta ar hormonāliem traucējumiem.

Drošuma robežvērtība šādai iedarbībai nav zināma. Nevar izslēgt ādas un dzemdes audzēju nozīmīgumu cilvēkiem.

Izavukonazols kavē hERG kālija kanālu un L tipa kalcija kanālu ar, attiecīgi, 5,82 μM un 6,57 μM IC_{50} (attiecīgi, 34 reizes un 38 reizes augstāka par cilvēka ar proteīnu nesaistīto C_{maks} , pie maksimālās ieteicamās devas cilvēkam (MRHD)). Atkārtotas devas 39 nedēļu toksiskuma *in vivo* pētījumi ar pērtiķiem nepierādīja QTcF pagarināšanos pie devām līdz 40 mg/kg/dienā (aptuveni 1,0 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību, kas rodas, lietojot klīnisko uzturošo 200 mg izavukonazola devu cilvēkam).

Juvenilu dzīvnieku pētījumi

Izavukonazonija sulfāts, ievadot to žurkām, uzrādīja līdzīgu toksicitātes profilu tam, kas novērots pieaugušiem dzīvniekiem. Juvenilām žurkām ar ārstēšanu saistīta toksicitāte, kas tika uzskatīta par specifisku grauzējiem, tika novērota aknās un vairogdziedzerī. Šīs izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Pamatojoties uz nenovēroto nevēlamo blakusparādību līmeni juvenilām žurkām, izavukonazonija sulfāta drošuma robežvērtības bija aptuveni 0,2 līdz 0,5 reizes augstākas par sistēmisko iedarbību, lietojot klīniskās uzturošās devas pediatriskajiem pacientiem, līdzīgi kā novērots pieaugušām žurkām.

Vides riska novērtējums (VRN)

Vides riska novērtējums liecina, ka izavukonazols var radīt risku ūdens videi.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

magnija citrāts (bezūdens)
mikrokristāliskā celuloze (E460)
talks (E553b)
silīcija dioksīds koloidālais, bezūdens
stearīnskābe

Kapsulas apvalks

hipromeloze
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
tītāna dioksīds (E171)

Uzdrukāta tinte

šellaka (E904)
propilēnglikols (E1520)
kālija hidroksīds
melns dzelzs oksīds (E172)

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

magnija citrāts (bezūdens)
mikrokristāliskā celuloze (E460)
talks (E553b)
silīcija dioksīds koloidālais, bezūdens

stearīnskābe

Kapsulas apvalks

hipromeloze

sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai kapsulas apvalkam)

titāna dioksīds (E171)

želena sveķi

kālija acetāts

dinātrijs edetāts

nātrijs laurilsulfāts

Uzdrukātais tinte

šellaka (E904)

propilēnglikols (E1520)

kālija hidroksīds

melns dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas:

35 cietās kapsulas (septiņos alumīnija blisteriepakojumos), katras kapsulas kabata ir savienota ar desikanta kabatu.

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas:

14 cietās kapsulas (divos alumīnija blisteriepakojumos), katras kapsulas kabata ir savienota ar desikanta kabatu.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Šīs zāles var radīt risku apkārtējai videi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas: EU/1/15/1036/003

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas: EU/1/15/1036/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas

Reģistrācijas datums: 2024. gada 22. augusts

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 13. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucēs datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 200 mg pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonam

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
isavuconazole

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 200 mg izavukonazola (kā 372,6 mg izavukonazonija sulfāts)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: mannīts (E421) un sērskābe

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.
Izmantot ar infūzijas sistēmas filtru.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1036/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Etikete uz flakona ar 200 mg pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

CRESEMBA 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
isavuconazole
i.v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

200 mg

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 100 mg cietajām kapsulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas
isavuconazole

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 100 mg izavukonazola (kā 186,3 mg izavukonazonija sulfāts)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

14 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Blisteriepakojums satur arī desikantu. Nenorijiet desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1036/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums 100 mg cietajām kapsulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 100 mg cietās kapsulas
isavuconazole

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Nenorijiet desikantu

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte 40 mg cietajām kapsulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas
isavuconazole

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 40 mg izavukonazola (kā 74,5 mg izavukonazonija sulfāts)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

35 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Blisteriepakojums satur arī desikantu. Nenorijiet desikantu.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1036/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteriepakojums 40 mg cietajām kapsulām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CRESEMBA 40 mg cietās kapsulas
isavuconazole

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Basilea

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Nenorijiet desikantu

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CRESEMBA 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai isavuconazole

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cresemba un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cresemba lietošanas
3. Kā lietot Cresemba
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cresemba
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cresemba un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Cresemba

Cresemba ir pretsēnīšu zāles, kas satur aktīvo vielu izavukonazolu.

Kā Cresemba iedarbojas

Izavukonazols darbojas iznīcinot sēnīti, kas ierosina infekciju, vai apturot tās augšanu.

Kādam nolūkam Cresemba lieto

Cresemba lieto pacientiem no 1 gada vecuma un vecākiem, lai ārstētu šādas sēnīšu infekcijas:

- invazīvo aspergilozi, ko ierosina "Aspergillus" grupas sēnīte;
- mukormikozi, ko ierosina "Mucorales" grupas sēnīte pacientiem, kuriem nav piemērota ārstēšana ar amfotericīnu B.

2. Kas Jums jāzina pirms Cresemba lietošanas

Nelietojiet Cresemba šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret izavukonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir sirdsdarbības problēma, ko dēvē par «iedzimtu īsu QT intervāla sindromu»;
- **ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
 - lielas (vairāk par 200 mg ik pēc 12 stundām) ritonavīra devas, ko lieto HIV ārstēšanai;
 - rifampicīnu, rifabutīnu, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
 - karbamazepīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
 - barbiturātus, piemēram, fenobarbitālu, ko izmanto epilepsijas un miega traucējumu ārstēšanai;
 - fenitoīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
 - asinszāli - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
 - efavirenzu, etravirīnu, ko lieto HIV ārstēšanai;
 - nafcilīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cresemba lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija uz kādām citām «azola» pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu vai pozakonazolu;

- ja Jūs ciešat no smagas aknu slimības. Jūsu ārstam jāvēro, vai Jums nerodas iespējamās blakusparādības.

Sargieties no nevēlamām blakusparādībām

Pārstāji lietot Cresemba un nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums, smaga nieze, svīšana, reibonis vai ģībonis, paātrināta vai pastiprināta sirdsdarbība vai daudzīšanās krūtīs – tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (anafilakses) pazīmes.

Problēmas, kas var rasties Cresemba intravenozās sistēmas laikā

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- zems asinsspiediens, aizdusa, nelabums, reibonis, galvassāpes, dzīkstēšana ausīs – Jūsu ārsts var izlemt pārtraukt veikt infūziju.

Izmaiņas aknu darbībā

Dažkārt Cresemba var negatīvi ietekmēt Jūsu aknu darbību. Kamēr lietojat šīs zāles, Jūsu ārsts var Jums veikt asinsanalīzes.

Ādas problēmas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas smaga čūlošanās uz ādas, mutes dobumā, acīs vai uz dzimumorgāniem.

Bērni un pusaudži

Cresemba nedrīkst lietot bērniem, kuri jaunāki par 1 gadu, jo nav informācijas par šo zāļu lietošanu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Cresemba

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Cresemba iedarbību vai Cresemba var ietekmēt šo zāļu iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi.

Jo īpaši, nelietojiet šīs zāles un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- lielas (vairāk par 200 mg ik pēc 12 stundām) ritonavīra devas, ko lieto HIV ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifabutinū, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- karbamazepīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- barbiturātus, piemēram, fenobarbitālu, ko izmanto epilepsijas un miega traucējumu ārstēšanai;
- fenitoīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- asinszāli - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- efavirenzu, etravirīnu, ko lieto HIV ārstēšanai;
- nafcilīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi, nelietojiet šīs zāles un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm:

- rufinamīdu vai citas zāles, kas saīsina QT intervālu elektrokardiogrammā (EKG);
- aprepitantu, ko lieto, lai novērstu nelabumu un vemšanu vēža terapijas laikā;
- prednizonu, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- pioglitazonu, ko lieto diabēta ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana vai kontrole, lai pārlicinātos, vai zāles saglabā vēlamo iedarbību:

- ciklosporīnu, takrolimu un sirolimu, ko lieto, lai novērstu transplantāta atgrūšanu;
- ciklofosfamīdu, ko lieto vēža ārstēšanai;
- dīgoksīnu, ko lieto sirds mazspējas vai nevienmērīgas sirdsdarbības ārstēšanai;
- kolhicīnu, ko lieto podagras lēkmju ārstēšanai;

- dabigatrāna eteksilātu, ko lieto, lai apturētu asins recekļu veidošanos pēc ceļgala vai gūžas protezēšanas operācijām;
- klaritromicīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- sahinavīru, fosamprenavīru, indinavīru, nevirapīnu, lopinavīra/ritonavīra kombināciju, ko lieto HIV ārstēšanai;
- alfentanilu, fentanilu, ko lieto kā spēcīgu pretsāpju līdzekli;
- vinkristīnu, vinblastīnu, ko lieto vēža ārstēšanai;
- mikofenolāta mofetilu (MMF), ko lieto transplantācijas pacientiem;
- midazolāmu, ko lieto smaga bezmiega un stresa novēršanai;
- bupropionu, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- metformīnu, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, imatinību, irinotekānu, lapatinību, mitoksantronu, topotekānu, ko lieto dažādu vēža formu ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs esat grūtniece, nelietojiet Cresemba, ja vien Jūsu ārsts nav norādījis citādi. Tas ir tāpēc, ka nav ziņu, vai šīs zāles nevar kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam mazulim.

Ja Jūs lietojat Cresemba, nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cresemba var likt Jums justies apjukušam, nogurušam vai miegainam. Turklāt šīs zāles var izraisīt samaņas zudumu. Tāpēc esiet ļoti piesardzīgs, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

3. Kā lietot Cresemba

Cresemba Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ieteicamās devas ir šādas:

	Sākotnējā deva pirmajām divām dienām (ik pēc 8 stundām pirmo 48 stundu laikā) ¹	Uzturošā deva pēc pirmajām divām dienām (vienu reizi dienā) ²
Pieaugušie	200 mg izavukonazola (viens flakons)	200 mg izavukonazola (viens flakons)
Pusaudži un bērni vecumā no 1 gada līdz mazāk par 18 gadiem		
Ķermeņa masa < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
Ķermeņa masa ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (viens flakons)	200 mg izavukonazola (viens flakons)
¹ Kopā sešas ievadīšanas reizes.		
² Uzturošā deva: sākot no 12 līdz 24 stundām pēc sākotnējās devas.		

Jūs saņemsiet šādu devu līdz brīdim, kad ārsts noteiks citādi. Ārstēšana ar Cresemba var ilgt vairāk nekā 6 mēnešus, ja Jūsu ārsts to uzskata par nepieciešamu.

Flakons tiks lietots pilināmas intravenozas sistēmas veidā, ko Jums ievadīs ārsts vai medmāsa.

Ja esat lietojis Cresemba vairāk nekā noteikts

Ja domājat, ka esat saņēmis vairāk Cresemba, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu vai medmāsu. Jums var rasties arī vairāk blakusparādību, piemēram:

- galvassāpes, reibonis, nemiers un miegainība;
- dzīkstēšana ausīs, samazināta taustes sajūta vai samazināts mutes dobuma jutīgums;
- apziņas traucējumi, karstuma viļņi, nemiers, sāpes locītavās;
- izmaiņas garšas sajūtās, sausa mute, caureja, vemšana;
- pastiprinātas sirdsdarbības sajūta (sirdsklauves), paātrināta sirdsdarbība, paaugstināta jutība pret gaismu.

Ja esat aizmirsis lietot Cresemba

Tā kā Jūs saņemsiet šīs zāles stingrā mediķu uzraudzībā, maz ticams, ka deva tiks izlaista. Tomēr pastāstiet savam ārstam vai medmāsai, ja domājat, ka deva ir aizmirsta.

Ja pārtraucat lietot Cresemba

Cresemba ārstēšana turpināsies tik ilgi, cik ārsts to Jums noteiks. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, vai sēnīšu infekcija ir likvidēta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārstāji lietot Cresemba un nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- smaga alerģiska reakcija (anafilakse), piemēram, pēkšņa sēkšana, elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums, smaga nieze, svīšana, reibonis vai ģībonis, paātrināta vai pastiprināta sirdsdarbība.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- smagu čūlošanos uz ādas, mutes dobumā, acīs vai uz dzimumorgāniem.

Citas blakusparādības

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- pazemināts kālija līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- apjukums (delīrijs);
- galvassāpes;
- miegainība;
- vēnu iekaisums, kas var radīt asins recekļus;
- aizdusa vai pēkšņa un smaga apgrūtināta elpošana;
- nelabuma sajūta (slikta dūša), nelabums (vemšana), caureja, sāpes vēderā;
- izmaiņas aknu darbības rādītājos;
- izsitumi, nieze;
- nieru darbības traucējumi (simptomi var ietvert kāju pietūkumu);
- sāpes krūtīs, nogurums vai miegainība;
- problēmas injekcijas vietā.

Retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- balto asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var palielināt infekcijas un drudža risku;
- trombocītu skaita samazināšanās - var palielināt asiņošanas vai zilumu rašanās risku;
- sarkano asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var izraisīt nogurumu vai aizdusu, padarīt ādu bālu;
- smaga asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var izraisīt vājumu, zilumu rašanos un paaugstināt infekcijas risku;

- izsitumi, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska, kas rada apgrūtinātu elpošanu (paaugstināta jutība);
- pazemināts cukura līmenis asinīs;
- pazemināts magnija līmenis asinīs;
- proteīna, ko dēvē par albumīnu, pazemināts līmenis asinīs;
- nepieciešamo uzturvielu trūkums uzturā (malnutrīcija);
- depresija, miega traucējumi;
- krampji, samaņas zaudēšana vai tās tuvošanās, reibonis;
- tirpšana, kutēšana vai durstoša sajūta ādā (parestēzija);
- garīgā stāvokļa izmaiņas (encefalopātija);
- izmaiņas garšas sajūtās (disgeizija);
- reiboņa sajūta (vertigo);
- sirdsdarbības traucējumi - pārlietu ātra vai nevienmērīga darbība vai pārsitieni – tas var būt redzams elektrokardiogrammā (EKG);
- asinsrites traucējumi;
- zems asinsspiediens;
- čīkstēšana krūškurvī, ļoti ātra elpošana, asiņu vai krēpu ar asiņu piejaukumu atklepošana, asiņošana no deguna;
- gremošanas traucējumi;
- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās;
- palielinātas aknas;
- aknu iekaisums;
- ādas problēmas, sarkani vai purpurkrāsas laukumi uz ādas (petehija), ādas iekaisums (dermatīts), matu izkrišana;
- sāpes mugurā;
- ekstremitāšu tūska;
- vājums, spēcīgs nogurums vai miegainība vai vispārīgs sagurums (savārgums).

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

- anafilakse (smaga alerģiska reakcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cresemba

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cresemba satur

- Aktīvā viela ir izavukonazols. Katrs flakons satur 372,6 mg izavukonazonija sulfāta, kas atbilst 200 mg izavukonazola.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir mannīts (E421) un sērskābe.

Cresemba ārējais izskats un iepakojums

Cresemba 200 mg ir pulveris injekciju šķīduma koncentrāta pagatavošanai, kas iepildīts vienreiz lietojamā stikla flakonā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Cresemba 200 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai pirms lietošanas ir jā sagatavo un jāatšķaida.

Sagatavošana

Vienu pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai flakonu sagatavo, pievienojot tajā 5 ml ūdens injekcijām. Sagatavotais koncentrāts satur 40 mg izavukonazola 1 ml. Flakonu sakrata, lai pilnībā izšķīdinātu pulveri. Sagatavoto šķīdumu vizuāli pārbauda, vai tajā nav daļiņu vai krāsu izmaiņu. Sagatavotajam koncentrātam ir jābūt dzidram, tajā nedrīkst būt redzamu daļiņu. Pirms lietošanas to papildus atšķaida.

Atšķaidīšana

Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu, kas lielāka par 37 kg:

Pēc sagatavošanas visu sagatavoto koncentrātu pārlej no flakona infūziju maisā ar 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīduma. Infūziju šķīdums satur apmēram 0,8 mg izavukonazola 1 ml.

Pediatriiskie pacienti ar ķermeņa masu, kas mazāka par 37 kg:

Infūziju šķīduma gala koncentrācijai jābūt robežās no 0,4 līdz 0,8 mg izavukonazola 1 ml. Jāizvairās no augstāku koncentrāciju lietošanas, jo tās var izraisīt lokālu kairinājumu infūzijas vietā.

Lai iegūtu gala koncentrāciju, no flakona jāizvelk nepieciešamais sagatavotā koncentrāta tilpums, pamatojoties uz devu ieteikumiem pediatriiskajiem pacientiem (skatīt 3. apakšpunktu), un jāpievieno infūziju maisā, kurā ir nepieciešamais šķīdinātāja daudzums.

Nepieciešamais infūziju maisa tilpums jāaprēķina pēc šādas formulas:

$$[\text{Nepieciešamā deva (mg)/galīgā koncentrācija (mg/ml)}] - \text{koncentrāta tilpums (ml)}$$

Koncentrātu var atšķaidīt ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu.

Ievadīšana

Pēc tam, kad sagatavotais koncentrāts ir papildus atšķaidīts, šķīdumā var būt redzamas smalkas baltas vai caurspīdīgas izavukonazola daļiņas, kas nenogulsnējas (tās paliks filtrācijas sistēmā). Atšķaidīto šķīdumu uzmanīgi samaisa vai maisu pārvel, lai līdz minimumam samazinātu daļiņu veidošanos. Jāizvairās no vibrācijas vai šķīduma enerģiskas sakratīšanas. Infūziju šķīdumu ievada caur infūziju sistēmu, kas aprīkota ar filtru (poru izmērs no 0,2 μm līdz 1,2 μm), kas izgatavots no poliētera sulfona (PES). Var izmantot infūziju sūkņus, un tie jānovieto pirms infūziju komplekta. Neatkarīgi no izmantotās infūziju šķīduma tvertnes izmēra, jāievada viss tvertnē esošais šķīduma tilpums, lai nodrošinātu visas devas ievadīšanu.

Izavukonazolu nedrīkst ievadīt caur vienu sistēmu vai kanili ar citām intravenozām zālēm.

Tika pierādīta lietošanas ķīmiskā un fizikālā stabilitāte 24 stundu laika periodā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai 6 stundu laika periodā istabas temperatūrā.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles jāizmanto nekavējoties. Ja tās neizmanto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs; parasti tas nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja sagatavošana un atšķaidīšana veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

Ja iespējams, izavukonazola intravenozu ievadīšanu jāpabeidz 6 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas istabas temperatūrā. Ja tas nav iespējams, šķīdumu infūzijām uzreiz pēc atšķaidīšanas ievieto ledusskapī, bet infūziju pabeidz 24 stundu laikā.

Intravenozās sistēmas caurulīti izskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai 50 mg/ml (5%) dekstrozes šķīdumu.

Šīs zāles ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Atbrīvojieties no daļēji izlietotiem flakoniem.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Cresemba 40 mg cietās kapsulas Cresemba 100 mg cietās kapsulas isavuconazole

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Cresemba un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Cresemba lietošanas
3. Kā lietot Cresemba
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Cresemba
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Cresemba un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Cresemba

Cresemba ir pretsēnīšu zāles, kas satur aktīvo vielu izavukonazolu.

Kā Cresemba iedarbojas

Izavukonazols darbojas iznīcinot sēnīti, kas ierosina infekciju, vai apturot tās augšanu.

Kādam nolūkam Cresemba lieto

Cresemba lieto pieaugušajiem un pediatriskajiem pacientiem no 6 gadu vecuma, lai ārstētu šādas sēnīšu infekcijas:

- invazīvo aspergilozi, ko ierosina "Aspergillus" grupas sēnīte;
- mukormikozi, ko ierosina "Mucorales" grupas sēnīte pacientiem, kam nav piemērota ārstēšana ar amfotericīnu B.

2. Kas Jums jāzina pirms Cresemba lietošanas

Nelietojiet Cresemba šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret izavukonazolu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir sirdsdarbības problēma, ko dēvē par «iedzimtu īsu QT intervāla sindromu»;
- **ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm:**
 - ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
 - lielas (vairāk par 200 mg ik pēc 12 stundām) ritonavīra devas, ko lieto HIV ārstēšanai;
 - rifampicīnu, rifabutīnu, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
 - karbamazepīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
 - barbiturātus, piemēram, fenobarbitālu, ko izmanto epilepsijas un miega traucējumu ārstēšanai;
 - fenitoīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
 - asinszāli - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
 - efavirenzu, etravirīnu, ko lieto HIV ārstēšanai;
 - nafcīlīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Cresemba lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums agrāk ir bijusi alerģiska reakcija uz kādām citām «azola» pretsēnīšu zālēm, piemēram, ketokonazolu, flukonazolu, itrakonazolu, vorikonazolu vai pozakonazolu;
- ja Jūs ciešat no smagas aknu slimības. Jūsu ārstam jāvēro, vai Jums nerodas iespējamās blakusparādības.

Sargieties no nevēlamām blakusparādībām

Pārstāji lietot Cresemba un nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- pēkšņa sēkšana, apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums, smaga nieze, svīšana, reibonis vai ģībonis, paātrināta vai pastiprināta sirdsdarbība vai daudzšānās krūtīs – tās var būt smagas alerģiskas reakcijas (anafilakses) pazīmes.

Izmaiņas aknu darbībā

Dažkārt Cresemba var negatīvi ietekmēt Jūsu aknu darbību. Kamēr lietojat šīs zāles, Jūsu ārsts var Jums veikt asinsanalīzes.

Ādas problēmas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas smaga čūlošanās uz ādas, mutes dobumā, acīs vai uz dzimumorgāniem.

Bērni un pusaudži

Cresemba kapsulas nedrīkst lietot bērni vecumā no viena līdz 6 gadiem, jo šī zāļu forma šajā vecuma grupā nav pārbaudīta. Bērniem, kuri vecāki par 6 gadiem, un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 32 kg, ārsts var parakstīt Cresemba 100 mg kapsulas. Citas šo zāļu formas ir vairāk piemērotas bērniem vai pusaudžiem, kuri nevar norīt kapsulas; jautājiet par to ārstam vai farmaceitam.

Citas zāles un Cresemba

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles var ietekmēt Cresemba iedarbību vai Cresemba var ietekmēt šo zāļu iedarbību, ja tās lieto vienlaicīgi.

Jo īpaši, nelietojiet šīs zāles un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm:

- ketokonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai;
- lielas (vairāk par 200 mg ik pēc 12 stundām) ritonavīra devas, ko lieto HIV ārstēšanai;
- rifampicīnu, rifabutinū, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai;
- karbamazepīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- barbiturātus, piemēram, fenobarbitālu, ko izmanto epilepsijas un miega traucējumu ārstēšanai;
- fenitoīnu, ko lieto epilepsijas ārstēšanai;
- asinszāli - augu izcelsmes zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- efavirenzu, etravirīnu, ko lieto HIV ārstēšanai;
- nafcilīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai.

Ja vien Jūsu ārsts nav noteicis citādi, nelietojiet šīs zāles un pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk uzskaitītajām zālēm:

- rufinamīdu vai citas zāles, kas saīsina QT intervālu elektrokardiogrammā (EKG);
- aprepitantu, ko lieto, lai novērstu nelabumu un vemšanu vēža terapijas laikā;
- prednizonu, ko lieto reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- pioglitazonu, ko lieto diabēta ārstēšanai.

Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat kādas no šīm zālēm, jo var būt nepieciešama devas pielāgošana vai kontrole, lai pārlicinātos, vai zāles saglabā vēlamo iedarbību:

- ciklosporīnu, takrolimu un sirolimu, ko lieto, lai novērstu transplantātu atgrūšanu;
- ciklofosfamīdu, ko lieto vēža ārstēšanai;
- dīgoksīnu, ko lieto sirds mazspējas vai nevienmērīgas sirdsdarbības ārstēšanai;

- kolhicīnu, ko lieto podagras lēkmju ārstēšanai;
- dabigatrāna eteksilātu, ko lieto, lai apturētu asins recekļu veidošanos pēc ceļgala vai gūžas protezēšanas operācijām;
- klaritromicīnu, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai;
- sahinavīru, fosamprenavīru, indinavīru, nevirapīnu, lopinavīra/ritonavīra kombināciju, ko lieto HIV ārstēšanai;
- alfentanilu, fentanilu, ko lieto kā spēcīgu pretsāpju līdzekli;
- vinkristīnu, vinblastīnu, ko lieto vēža ārstēšanai;
- mikofenolāta mofetilū (MMF), ko lieto transplantācijas pacientiem;
- midazolāmu, ko lieto smaga bezmiega un stresa novēršanai;
- bupropionu, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- metformīnu, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- daunorubicīnu, doksorubicīnu, imatinību, irinotekānu, lapatinību, mitoksantronu, topotekānu, ko lieto dažādu vēža formu ārstēšanai.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jūs esat grūtniece, nelietojiet Cresemba, ja vien Jūsu ārsts nav norādījis citādi. Tas ir tāpēc, ka nav ziņu, vai šīs zāles nevar kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam mazulim.

Ja Jūs lietojat Cresemba, nebarojiet bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Cresemba var likt Jums justies apjukušam, nogurušam vai miegainam. Turklāt šīs zāles var izraisīt samaņas zudumu. Tāpēc esiet ļoti piesardzīgs, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus.

3. Kā lietot Cresemba

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Ja Jūs neesat pārliecināts, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamās devas ir šādas:

Pieaugušie pacienti		
	Sākotnējā deva (trīs reizes dienā) ¹	Uzturošā deva pēc pirmajām divām dienām: vienu reizi dienā ²
ik pēc 8 stundām 1. un 2. dienā	kopējā dienas deva 1. un 2. dienā	
Divas 100 mg kapsulas	Sešas 100 mg kapsulas	Divas 100 mg kapsulas

¹ Kopā sešas lietošanas reizes.
² Uzturošā deva: sākot no 12 līdz 24 stundām pēc sākotnējās devas.

Pediatrikie pacienti vecumā no 6 līdz mazāk par 18 gadiem			
Ķermeņa masa (kg)	Sākotnējā deva (trīs reizes dienā) ¹		Uzturošā deva pēc pirmajām divām dienām: vienu reizi dienā ²
	ik pēc 8 stundām 1. un 2. dienā	kopējā dienas deva 1. un 2. dienā	
16 kg līdz < 18 kg	Divas 40 mg kapsulas	Sešas 40 mg kapsulas	Divas 40 mg kapsulas
18 kg līdz < 25 kg	Trīs 40 mg kapsulas	Deviņas 40 mg kapsulas	Trīs 40 mg kapsulas

25 kg līdz < 32 kg	Četras 40 mg kapsulas	Divpadsmit 40 mg kapsulas	Četras 40 mg kapsulas
32 kg to < 37 kg	Viena 100 mg kapsula un divas 40 mg kapsulas	Trīs 100 mg kapsulas un sešas 40 mg kapsulas	Viena 100 mg kapsula un divas 40 mg kapsulas
≥ 37 kg	Piecas 40 mg kapsulas vai divas 100 mg kapsulas	Piecpadsmit 40 mg kapsulas vai sešas 100 mg kapsulas	Piecas 40 mg kapsulas vai divas 100 mg kapsulas
¹ Kopā sešas lietošanas reizes.			
² Sākot no 12 līdz 24 stundām pēc sākotnējās devas.			

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Cresemba 100 mg kapsulu lietošana bērniem un pusaudžiem nav pētīta. Ārsts var nozīmēt Cresemba 100 mg kapsulas bērniem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 32 kg.

Citas šo zāļu formas ir vairāk piemērotas bērniem vai pusaudžiem, kuri nevar norīt kapsulas; jautājiet par to ārstam vai farmaceitam.

Jūs saņemsiet šādu devu līdz brīdim, kad ārsts noteiks citādi. Ārstēšana ar Cresemba var ilgt vairāk nekā 6 mēnešus, ja Jūsu ārsts to uzskata par nepieciešamu.

Kapsulas var lietot kopā ar ēdienu vai starp ēdienreizēm. Kapsulu norijiet veselu. Nesakošļājiet, nesasmalciniet, neizšķīdiniet un neatveriet kapsulas.

Ja esat lietojis Cresemba vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Cresemba vairāk nekā noteikts, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko esat lietojis.

Jums var rasties arī vairāk blakusparādību, piemēram:

- galvassāpes, reibonis, nemiers un miegainība;
- dzīkstēšana ausīs, samazināta taustes sajūta vai samazināts mutes dobuma jutīgums;
- apziņas traucējumi, karstuma viļņi, nemiers, sāpes locītavās;
- izmaiņas garšas sajūtās, sausa mute, caureja, vemšana;
- pastiprinātas sirdsdarbības sajūta (sirdsklauves), paātrināta sirdsdarbība, paaugstināta jutība pret gaismu.

Ja esat aizmirsis lietot Cresemba

Iedzeriet kapsulas, līdzko atceraties. Tomēr, ja tuvojas laiks lietot nākamo devu, izlaidiet aizmirsto zāļu devu.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Cresemba

Nepārtrauciet lietot Cresemba, ja Jūsu ārsts to nav licis. Ir svarīgi turpināt lietot šīs zāles tik ilgi, cik to liek Jums ārsts. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, vai sēnīšu infekcija ir likvidēta.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārstāji lietot Cresemba un nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- smaga alerģiska reakcija (anafilakse), piemēram, pēkšņa sēkšana, elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mutes vai mēles pietūkums, smaga nieze, svīšana, reibonis vai ģībonis, paātrināta vai pastiprināta sirdsdarbība.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm nevēlamajām blakusparādībām:

- smagu čūlošanos uz ādas, mutes dobumā, acīs vai uz dzimumorgāniem.

Citas blakusparādības

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šīm blakusparādībām:

Bieži: var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- pazemināts kālija līmenis asinīs;
- samazināta ēstgriba;
- apjukums (delīrijs);
- galvassāpes;
- miegainība;
- vēnu iekaisums, kas var radīt asins recekļus;
- aizdusa vai pēkšņa un smaga apgrūtināta elpošana;
- nelabuma sajūta (slikta dūša), nelabums (vemšana), caureja, sāpes vēderā;
- izmaiņas aknu darbības rādītājos;
- izsitumi, nieze;
- nieru darbības traucējumi (simptomi var ietvert kāju pietūkumu);
- sāpes krūtīs, nogurums vai miegainība.

Retāk: var ietekmēt līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- balto asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var palielināt infekcijas un drudža risku;
- trombocītu skaita samazināšanās - var palielināt asiņošanas vai zilumu rašanās risku;
- sarkano asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var izraisīt nogurumu vai aizdusu, padarīt ādu bālu;
- smaga asins ķermenīšu skaita samazināšanās - var izraisīt vājumu, zilumu rašanos un paaugstināt infekcijas risku;
- izsitumi, lūpu, mutes dobuma, mēles vai rīkles tūska, kas rada apgrūtinātu elpošanu (hipersensitivitāte);
- pazemināts cukura līmenis asinīs;
- pazemināts magnija līmenis asinīs;
- proteīna, ko dēvē par albumīnu, pazemināts līmenis asinīs;
- nepieciešamo uzturvielu trūkums uzturā (malnutrīcija);
- depresija, miega traucējumi;
- krampji, samaņas zaudēšana vai tās tuvošanās, reibonis;
- tirpšana, kutēšana vai durstoša sajūta ādā (parestēzija);
- garīgā stāvokļa izmaiņas (encefalopātija);
- izmaiņas garšas sajūtās (disgeizija);
- reiboņa sajūta (vertigo);
- sirdsdarbības traucējumi - pārlietu ātra vai nevienmērīga darbība vai pārsitieni – tas var būt redzams elektrokardiogrammā (EKG);
- asinsrites traucējumi;
- zems asinsspiediens;
- čīkstēšana krūškurvī, ļoti ātra elpošana, asiņu vai krēpu ar asiņu piejaukumu atklepošana, asiņošana no deguna;
- gremošanas traucējumi;
- aizcietējums;
- vēdera uzpūšanās;
- palielinātas aknas;
- aknu iekaisums;

- ādas problēmas, sarkani vai purpurkrāsas laukumi uz ādas (petehija), ādas iekaisums (dermatīts), matu izkrišana;
- sāpes mugurā;
- ekstremitāšu tūska;
- vājums, spēcīgs nogurums vai miegainība vai vispārīgs sagurums (savārgums).

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms:

- anafilakse (smaga alerģiska reakcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Cresemba

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Cresemba satur

- Aktīvā viela ir izavukonazols. Katra kapsula satur 74,5 mg izavukonazonija sulfāta, kas atbilst 40 mg izavukonazola (Cresemba 40 mg cietās kapsulas) vai 186,3 mg izavukonazonija sulfāta, kas atbilst 100 mg izavukonazola (Cresemba 100mg cietās kapsulas).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - kapsulas saturs: magnija citrāts (bezūdens), mikrokristāliskā celuloze (E460), talks (E553b), bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, stearīnskābe;
 - kapsulas apvalks Cresemba 40 mg cietajām kapsulām: hipromeloze, sarkanais dzelzs oksīds (E172), titāna dioksīds (E171);
 - kapsulas apvalks Cresemba 100 mg cietajām kapsulām: hipromeloze, sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai kapsulas apvalkam), titāna dioksīds (E171), želena sveķi, kālija acetāts, dinātrijs edetāts, nātrijs laurilsulfāts;
 - uzdrukas tinte: šellaka (E904), propilēnglikols (E1520), kālija hidroksīds, melnais dzelzs oksīds (E172).

Cresemba ārējais izskats un iepakojum

Cresemba 40 mg cietās kapsulas ir sarkanbrūnas kapsulas ar melnu atzīmi "CR40" uz vāciņa.

Cresemba 100 mg cietās kapsulas ir sarkanbrūnas kapsulas ar melnu atzīmi "100" uz pamata un baltu vāciņu ar melnu atzīmi "C".

Cresemba 40 mg cietās kapsulas ir pieejamas kartona kastītēs ar 35 kapsulām. Katrā kartona kastītē ir septiņi alumīnija blisteri, bet katrā no tiem - 5 kapsulas.

Cresemba 100 mg cietās kapsulas ir pieejamas kartona kastītē ar 14 kapsulām. Katrā kartona kastītē ir 2 alumīnija blisteri, bet katrā no tiem - 7 kapsulas.

Katras kapsulas kabata ir savienota ar kabatu, kurā atrodas desikants, lai aizsargātu kapsulu no mitruma.

Nepārduriet blisteriepakojumu, kurā atrodas desikants.

Nenorijiet un neizmantojiet desikantu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražotājs:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Lielbritānija (Ziemeļīrija)

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Unimedica 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

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.