

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 200 mg izavukonazola (v obliki 372,6 mg izavukonazonijevega sulfata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
bel do rumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CRESEMBA je indicirano pri bolnikih, starih 1 leto in več, za zdravljenje

- invazivne aspergiloze,
- zigomikoze pri bolnikih, za katere amfotericin B ni primeren (glejte poglavji 4.4. in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Med čakanjem na potrditev bolezni s specifičnimi diagnostičnimi preiskavami lahko uvedemo zgodnje ciljno zdravljenje (preventivno ali diagnostično usmerjeno zdravljenje). Ko so ti izvidi na voljo, je treba antimikotično terapijo ustrezno prilagoditi.

Podrobne informacije o priporočilih o odmerjanju so na voljo v naslednji preglednici:

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje

	Polnilni odmerek (vsakih 8 ur v prvih 48 urah) ¹	Vzdrževalni odmerek (enkrat na dan) ²
Odrasli	200 mg izavukonazola (1 viala) ³	200 mg izavukonazola (1 viala) ³
Pediatrični bolniki, stari od 1 leta do manj kot 18 let		
Telesna masa ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (1 viala) ³	200 mg izavukonazola (1 viala) ³
Telesna masa < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
¹ Skupno 6 aplikacij.		
² Vzdrževalni odmerek: z začetkom od 12 do 24 ur po zadnjem polnilnem odmerku.		
³ Po rekonstituciji in redčenju.		

Največji posamezni polnilni ali dnevni vzdrževalni odmerek, ki ga smemo dati pediatričnemu bolniku, je 200 mg izavukonazola.

Trajanje zdravljenja je treba določiti na osnovi kliničnega odziva (glejte poglavje 5.1).

Za dolgotrajno zdravljenje, več kot 6 mesecev, je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

Prehod na peroralni izavukonazol

Zdravilo CRESEMBA je na voljo v obliki 100 mg in 40 mg trdih kapsul. Zaradi velike peroralne biološke uporabnosti (98 %, glejte poglavje 5.2) je prehajanje med intravensko in peroralno uporabo primerno, če je klinično indicirano. Za podrobna priporočila za odmerjanje glejte poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila CRESEMBA 40 mg in 100 mg trde kapsule.

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna; so pa klinične izkušnje pri starejših bolnikih omejene.

Ledvična okvara

Pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ustreznih podatkov ni na voljo.

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (Child-Pugh razred A in B) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Izavukonazola niso preučevali pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ustreznih podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost izavukonazola pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo CRESEMBA je treba pred uporabo rekonstituirati in nato nadalje razredčiti do koncentracije, ki ustreza razponu od 0,4 do 0,8 mg/ml izavukonazola; raztopino se da v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 1 uro, da se zmanjša tveganje infuzijske reakcije. Višjim koncentracijam se je treba izogibati, saj lahko povzročijo lokalno draženje na mestu infundiranja. Infuzijo je treba dajati z infuzijskim kompletom z linijskim filtrom z mikroporozno membrano, izdelano iz polietersulfona (PES) in z velikostjo por od 0,2 µm do 1,2 µm. Zdravilo CRESEMBA se sme dati le v obliki intravenske infuzije.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila CRESEMBA pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s ketokonazolom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z visokim odmerkom ritonavirja (> 200 mg vsakih 12 ur) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4/5, kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin in šentjanževka, ali z zmernimi induktorji CYP3A4/5, kot so efavirenz, nafcilin in etravirin (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z družinskim sindromom kratkega intervala QT (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Preobčutljivost na izavukonazol lahko povzroči neželene učinke, ki vključujejo: anafilaktično reakcijo, hipotenzijo, respiratorno odpoved, dispnejo, izpuščaj zaradi zdravil, srbenje in kožni izpuščaj (glejte poglavje 4.8). V primeru anafilaktične reakcije je treba zdravljenje z izavukonazolom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri predpisovanju izavukonazola bolnikom s preobčutljivostjo na druge azolske antimikotike je potrebna previdnost.

Reakcije zaradi infuzije

Pri intravenskem dajanju izavukonazola so poročali o reakcijah zaradi infuzije, vključno s hipotenzijo, dispnejo, omotico, parestezijo, navzeo in glavobolom (glejte poglavje 4.8). Infundiranje je treba prekiniti, če pride do te reakcije.

Hude kožne neželene reakcije

Pri zdravljenju z azolskimi antimikotiki so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom. Če bolnik razvije hude kožne neželene reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom CRESEMBA prekiniti.

Kardiovaskularne reakcije

Skrajšanje intervala QT

Izavukonazol je kontraindiciran pri bolnikih z družinskim sindromom kratkega intervala QT (glejte poglavje 4.3).

V študiji intervala QT pri zdravih ljudeh je izavukonazol od koncentracije odvisno skrajšal interval QTc. Pri 200 mg režimu je bila razlika srednjih vrednosti najmanjših kvadratov (LSM - least squares mean) v primerjavi s placebom 13,1 ms 2 uri po odmerjanju [90 % CI: 17,1-9,1 ms]. Povečanje odmerka na 600 mg je povzročilo razliko v LSM v primerjavi s placebom v trajanju 24,6 ms 2 uri po odmerjanju [90 % CI: 28,7-20,4 ms].

Previdnost je potrebna pri predpisovanju izavukonazola bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da skrajšujejo interval QT, na primer rufinamid.

Povišane vrednosti jetrnih transaminaz ali hepatitis

V kliničnih študijah so poročali o povišanih vrednostih jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Pri povišanih vrednostih jetrnih transaminaz je v redkih primerih treba prekiniti zdravljenje z izavukonazolom. Razmisliti je treba o spremljanju jetrnih encimov, kot je klinično indicirano. Pri uporabi azolskih antimikotikov, vključno z izavukonazolom, so poročali o hepatitisu.

Huda jetrna okvara

Izavukonazola niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja. Te bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih toksičnih učinkov zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Inhibitorji CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Pri močnih inhibitorjih CYP3A4, kot sta lopinavir/ritonavir, so opazili dvakratno zvečanje izpostavljenosti izavukonazolu. Pri drugih močnih inhibitorjih CYP3A4/5 je mogoče pričakovati manj izrazit učinek. Pri sočasni uporabi izavukonazola z močnimi inhibitorji CYP3A4/5 odmerka ni treba prilagajati, vendar je potrebna previdnost, saj se lahko neželeni učinki povečajo (glejte poglavje 4.5).

Induktorji CYP3A4/5

Sočasna uporaba z blagimi induktorji CYP3A4/5, kot so aprepitant, prednizon in pioglitazon, lahko povzroči blago do zmerno znižanje ravni izavukonazola v plazmi; sočasni uporabi blagih induktorjev CYP3A4/5 se je treba izogniti, razen če presodite, da morebitna korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP3A4/5, vključno z imunosupresivi

Izavukonazol je mogoče šteti med zmerne inhibitorje CYP3A4/5, zato je lahko sistemska izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP3A4, pri sočasni uporabi z izavukonazolom povečana. Sočasna uporaba izavukonazola s substrati CYP3A4, kot so imunosupresivi takrolimus, sirolimus ali ciklosporin, lahko poveča sistemske izpostavljenosti tem zdravilom. V primeru sočasne uporabe bosta morda potrebna ustrezno terapevtsko spremljanje in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP2B6

Izavukonazol je induktor CYP2B6. Sistemska izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2B6, se lahko pri sočasni uporabi z izavukonazolom zmanjša. Zato je potrebna previdnost ob sočasni uporabi substratov CYP2B6, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot je ciklofosfamid, sočasno z izavukonazolom. Uporaba substrata CYP2B6 efavirenza skupaj z izavukonazolom je kontraindicirana, saj je efavirenz zmeren induktor CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.3).

Substrati P-gp

Izavukonazol lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati P-gp. Pri sočasni uporabi substratov P-gp, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot so digoksin, kolhicin in dabigatran eteksilat, z izavukonazolom, bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Omejeni klinični podatki

Klinični podatki za izavukonazol pri zdravljenju zigomikoze so omejeni na eno prospektivno nenadzorovano klinično študijo pri 37 odraslih bolnikih z dokazano ali verjetno zigomikozo, ki so prejeli izavukonazol v primarnem zdravljenju ali pa zato, ker drugi antimikotiki (predvsem amfotericin B), niso bili primerni.

Klinični podatki o učinkovitosti za posamezne vrste *Mucorales* so zelo omejeni, pogosto le na enega ali dva bolnika (glejte poglavje 5.1). Podatki o občutljivosti so na voljo le pri majhnem številu primerov podskupin. Ti podatki kažejo na to, da so koncentracije izavukonazola, potrebne za inhibicijo *in vitro*, zelo spremenljive med rodovi/vrstami znotraj reda *Mucorales* in na splošno višje od koncentracij, potrebnih za vrste gliv *Aspergillus*. Vedeti je treba, da ni bilo študij za ugotovitev odmerka pri zigomikozi in bolniki so prejeli enak odmerek izavukonazola, kot so ga uporabili za zdravljenje invazivne aspergiloze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial zdravil za vplivanje na farmakokinetiko izavukonazola

Izavukonazol je substrat za CYP3A4 in CYP3A5 (glejte poglavje 5.2). Sočasno jemanje zdravil, ki so inhibitorji CYP3A4 in/ali CYP3A5, lahko poveča koncentracije izavukonazola v plazmi. Sočasna uporaba zdravil, ki so induktorji CYP3A4 in/ali CYP3A5, lahko zmanjša koncentracije izavukonazola v plazmi.

Zdravila, ki inhibirajo CYP3A4/5

Sočasna uporaba izavukonazola z zelo močnim inhibitorjem CYP3A4/5 ketokonazolom, je kontraindicirana, saj lahko to zdravilo znatno poveča koncentracije izavukonazola v plazmi (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pri močnih inhibitorjih CYP3A4, kot sta lopinavir/ritonavir, so opazili dvakratno zvečanje izpostavljenosti izavukonazolu. Pri drugih močnih inhibitorjih CYP3A4, kot so klaritromicin, indinavir in sakvinavir, je mogoče pričakovati manj izražen učinek, glede na njihovo relativno potentnost. Pri sočasni uporabi izavukonazola z močnimi inhibitorji CYP3A4/5 odmerka ni treba prilagajati, vendar je potrebna previdnost, saj se lahko neželeni učinki zvečajo (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka ni potrebna za zmerne do blage inhibitorje CYP3A4/5.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4/5

Sočasna uporaba izavukonazola z močnimi induktorji CYP3A4/5, kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin in šentjanževka ali z zmernimi induktorji CYP3A4/5, kot so efavirenz, nafcilin in etravirin, je kontraindicirana, saj lahko ta zdravila znatno zmanjšajo koncentracije izavukonazola v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z blagimi induktorji CYP3A4/5, kot so aprepitant, prednizon in pioglitazon, lahko povzroči blago do zmerno znižanje ravni izavukonazola v plazmi; sočasni uporabi blagih induktorjev CYP3A4/5 se je treba izogniti, razen če presodite, da morebitna korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z ritonavirjem v visokih odmerkih (> 200 mg dvakrat na dan) je kontraindicirana, saj lahko visoki odmerki ritonavirja inducirajo CYP3A4/5 in zmanjšajo koncentracijo izavukonazola v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Potencial izavukonazola za vpliv na izpostavljenost drugim zdravilom

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4/5

Izavukonazol je zmeren inhibitor CYP3A4/5; sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati CYP3A4/5, lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6

Izavukonazol je blag induktor CYP2B6; sočasna uporaba izavukonazola lahko povzroči zmanjšanje koncentracije substratov CYP2B6 v plazmi.

Zdravila, ki jih prenaša P-gp v črevesju

Izavukonazol je blag inhibitor P-glikoproteina (P-gp); pri sočasnem jemanju z izavukonazolom se lahko povečajo koncentracije substratov P-gp v plazmi.

Zdravila, ki jih prenaša BCRP

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor BCRP, zato se lahko koncentracije substratov BCRP v plazmi povečajo. Pri sočasni uporabi izavukonazola s substrati BCRP je potrebna previdnost.

Zdravila, ki se izločajo v ledvicah preko transportnih beljakovin

Izavukonazol je blag inhibitor prenašalcev organskih kationov 2 (OCT2 - organic cation transporter 2). Sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati OCT2, lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Substrati uridin difosfat glukuroniltransferaze (UGT)

Izavukonazol je blag inhibitor UGT. Sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati UGT, lahko povzroči blago povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Preglednica interakcij

Interakcije med izavukonazolom in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 2 (povečanje je označeno s "↑", zmanjšanje pa s "↓") in razvrščene po terapevtskih skupinah. Če ni navedeno drugače, so bile študije, navedene v preglednici 2, izvedene pri odraslih s priporočenim odmerkom izavukonazola.

Preglednica 2 Interakcije

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<i>Antikonvulzivna zdravila</i>		
Karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (močni induktorji CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo (indukcija CYP3A s karbamazepinom, fenitoinom in dolgodelujočimi barbiturati, kot je fenobarbital).	Sočasna uporaba izavukonazola in karbamazepina, fenitoina in dolgodelujočih barbituratov, kot je fenobarbital, je kontraindicirana.
<i>Antibiotiki</i>		
Rifampicin (močan induktor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (zmeren induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (močan inhibitor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<i>Antimikotiki</i>		
Ketokonazol (močan inhibitor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (inhibicija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in ketokonazola je kontraindicirana.
<i>Zdravila rastlinskega izvora</i>		
Šentjanževka (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba izavukonazola in šentjanževke je kontraindicirana.
<i>Imunosupresivi</i>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (substrati CYP3A4/5)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: spremljanje ravni v plazmi in ustrezna prilagoditev odmerka, če je to potrebno.
Mofetilmikofenolat (MMF) (substrat UGT)	Mikofenolna kislina (MPA, aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (inhibicija UGT)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. MMF: priporočljivo je spremljanje toksičnih učinkov, povezanih z MPA.
Prednizon (substrat CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4% (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.
<i>Opioidi</i>		
Kratkodelujoči opiat (alfentanil, fentanil) (substrati CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije kratkodelujočih opiatov se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5).	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kratkodelujoči opiat (alfentanil, fentanil): skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmerek.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 in 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opiata) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1% 40 % zmanjšanje končnega razpolovnega časa R-metadon (aktivni izomer opiata). AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4% (indukcija CYP2B6)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metadon: prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zdravila za zdravljenje raka</i>		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (substrati P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracije vinka alkaloidov se lahko povečajo. (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Vinka alkaloidi: natančno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmerek.
Ciklofosfamid (substrat CYP2B6, CYP3A4)	Ni bilo preučevano. Koncentracije aktivnih metabolitov ciklofosfamida se lahko povečajo ali zmanjšajo. (indukcija CYP2B6, inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Ciklofosfamid: skrbno spremljati vsakršen pojav pomanjkanja učinkovitosti ali povečane toksičnosti in prilagoditi odmerek, če je to potrebno.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11 % 7-hidroksimetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (mehanizem ni znan)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metotreksat: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Druga zdravila proti raku (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substrati BCRP)	Ni bilo preučevano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona, topotekana se lahko povečajo. (inhibicija BCRP)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ali topotekan: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmerek.
<i>Antiemetiki</i>		
Aprepitant (blag induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.
<i>Antidiabetiki</i>		

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Metformin (substrat OCT1, OCT2 in MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (inhibicija OCT2)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metformin: morda bo potrebno zmanjšanje odmerka.
Repaglinid (substrat CYP2C8 in OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Repaglinid: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pioglitazon (blag induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.
Antikoagulant		
Dabigatran eteksilat (substrat P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracija dabigatran eteksilata se lahko poveča. (inhibicija P-gp).	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Dabigatran eteksilat ima ozek terapevtski indeks in ga je treba spremljati in zmanjšati odmerek, če je to potrebno.
Varfarin (substrat CYP2C9)	S-varfarin AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-varfarin AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Varfarin: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Protiretrovirusna zdravila		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (močna inhibitorja in substrata CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min, ss} : ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (mehanizem ni znan) Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Lopinavir/ritonavir: prilagoditev odmerka pri jemanju lopinavirja 400 mg / ritonavirja 100 mg vsakih 12 ur ni potrebna, vendar je treba skrbno spremljati morebiten pojav pomanjkanja protivirusne učinkovitosti.
Ritonavir (pri odmerkih > 200 mg vsakih 12 ur) (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Ritonavir lahko pri visokih odmerkih bistveno zmanjša koncentracije izavukonazola. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in visokih odmerkov ritonavirja (> 200 mg vsakih 12 ur) je kontraindicirana.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Efavirenz (zmeren induktor CYP3A4/5 in substrat CYP2B6)	Ni bilo preučevano. Koncentracije efavirenza se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP2B6) Koncentracije zdravila izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (zmeren induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in etravirina je kontraindicirana.
Indinavir (močan inhibitor in substrat CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (mehanizem ni znan) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Indinavir: skrbno spremljati vsakršen pojav pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja in povečati odmerek, če je to potrebno.
Sakvinavir (močan inhibitor CYP3A4)	Ni bilo preučevano. Koncentracije sakvinavirja se lahko zmanjšajo (podobno kot pri lopinavirju/ritonavirju) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Sakvinavir: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerek, če je to potrebno.
Drugi inhibitorji proteaze (npr. fosamprenavir) (močni ali zmerni inhibitorji in substrati CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije inhibitorjev proteaze se lahko zmanjšajo (podobno kot pri lopinavirju/ritonavirju) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Inhibitorji proteaze: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerek, če je to potrebno.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Drugi NNRTI (npr. nevirapin) (induktorji in substrati CYP3A4/5 in 2B6)	Ni bilo preučevano. Koncentracije NNRTI se lahko zmanjšajo (indukcija CYP2B6 z izavukonazolom) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. NNRTI: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerke, če je to potrebno.
<i>Antacidi</i>		
Esomeprazol (substrat CYP2C19 in ↑ želodčnega pH)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Esomeprazol: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Omeprazol (substrat CYP2C19 in ↑ želodčnega pH)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Omeprazol: prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Zdravila za zniževanje lipidov</i>		
Atorvastatin in drugi statini (substrati CYP3A4, npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (substrati CYP3A4/5 in/ali BCRP)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Drugi statini niso bili preučevani. Koncentracije statinov se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5 ali BCRP)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Na podlagi rezultatov z atorvastatinom prilagoditev odmerka statina ni potrebna. Priporočeno je spremljanje neželenih učinkov, značilnih za statine.
<i>Antiarritmiki</i>		
Digoksin (substrat P-gp)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Digoksin: koncentracije digoksina v serumu je treba spremljati in jih upoštevati pri titraciji odmerka digoksina.
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol in noretisteron (substrati CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretisteron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Etinilestradiol in noretisteron: prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Antitusiki</i>		
Dekstrometorfan (substrat CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstorfan (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Dekstrometorfan: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam (substrat CYP3A4/5)	Peroralni midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Midazolam: priporočljivo je skrbno spremljanje kliničnih znakov in simptomov ter zmanjšanje odmerka, če je to potrebno.
<i>Zdravilo za zdravljenje protina</i>		
Kolhicin (substrat P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracije kolhicina se lahko povečajo. (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kolhicin ima ozek terapevtski indeks in ga je treba spremljati in zmanjšati odmerek, če je to potrebno.
<i>Naravna sredstva</i>		
Kofein (substrat CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kofein: prilagoditev odmerka ni potrebna.
<i>Pripomočki za prenehanje kajenja</i>		
Bupropion (substrat CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (indukcija CYP2B6)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Bupropion: povečanje odmerka, če je to potrebno.

NNRTI, nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; P-gp, P-glikoprotein.

a) % zmanjšanja povprečne vrednosti najnižje koncentracije

b) Indinavir je bil proučen le po enkratnem odmerku 400 mg izavukonazola.

AUC_{inf} = površina pod profili koncentracije v plazmi in časa, ekstrapoliranimi do neskončnosti;

AUC_{tau} = površina pod profili koncentracije v plazmi in časa v 24-urnem intervalu v stabilnem stanju;

C_{max} = najvišja koncentracija v plazmi; C_{min,ss} = najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila CRESEMBA pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila CRESEMBA se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen pri bolnicah s hudimi ali življenjsko nevarnimi glivičnimi okužbami, pri katerih je izavukonazol dovoljeno uporabljati, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja za plod.

Ženske v rodni dobi

Zdravila CRESEMBA ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje izavukonazola/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom CRESEMBA je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu izavukonazola na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih niso pokazale zmanjšane plodnosti pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Izavukonazol ima zmeren potencial, da vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev, če se pojavijo simptomi zmedenosti, zaspanosti, sinkope in/ali omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih, povezani z zdravljenjem, so bile zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter (7,9 %), navzea (7,4 %), bruhanje (5,5 %), dispneja (3,2 %), bolečine v trebuhu (2,7 %), driska (2,7 %), reakcija na mestu injiciranja (2,2 %), glavobol (2,0 %), hipokaliemija (1,7 %) in izpuščaj (1,7 %).

Neželeni učinki pri odraslih, ki so najpogosteje privedli do trajne prekinitve zdravljenja z izavukonazolom, so bili stanje zmedenosti (0,7 %), akutna odpoved ledvic (0,7 %), zvišan bilirubin v krvi (0,5 %), konvulzije (0,5 %), dispneja (0,5 %), epilepsija (0,5 %), respiratorna odpoved (0,5 %) in bruhanje (0,5 %).

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 3 prikazuje neželene učinke z izavukonazolom pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb pri odraslih, po organskem sistemu in pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je določena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3 Povzetek neželenih učinkov, razvrščenih po organskem sistemu MedDRA in po pogostnosti

Organski sistem	Neželene reakcije na zdravilo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	Nevtropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; levkopenija [^] ; anemija [^]
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	Preobčutljivost [^]
Neznana pogostnost	Anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Hipokaliemija; zmanjšan apetit
Občasni	Hipomagneziemija; hipoglikemija; hipoalbuminemija; podhranjenost [^]
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Delirij ^{^#}
Občasni	Depresija; insomnija [^]
Bolezni živčevja	
Pogosti	Glavobol; somnolenca
Občasni	Konvulzije [^] ; sinkopa; omotica; parestezije [^] ; encefalopatija; presinkopa; periferna nevropatija; disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	Vrtoglavica
Srčne bolezni	
Občasni	Atrijska fibrilacija; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije; atrijska undulacija; skrajšan interval QT na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	
Pogosti	Tromboflebitis [^]
Občasni	Kolaps krvnega obtoka; hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	Dispneja [^] ; akutna respiratorna odpoved [^]
Občasni	Bronhospazem; tahipneja; hemoptiza; epistaksa
Bolezni prebavil	
Pogosti	Bruhanje; driska; navzea; bolečine v trebuhu [^]
Občasni	Dispepsija; zaprtje; napihnjenost trebuha
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	Zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter ^{^#}
Občasni	Hepatomegalija; hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Izpuščaj [^] ; srbenje
Občasni	Petehije; alopecija; izpuščaj zaradi zdravil; dermatitis [^]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni	Bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
Pogosti	Ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Bolečina v prsnem košu [^] ; utrujenost; reakcija na mestu injiciranja [^]
Občasni	Periferni edemi [^] ; splošno slabo počutje; astenija

[^] Označuje združevanje ustreznih prednostnih izrazov v en sam medicinski koncept.

* Neželeni učinek, ugotovljen v obdobju trženja.

Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Delirij vključuje reakcije stanja zmedenosti.

Zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter vključujejo pojave povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze, povečane vrednosti bilirubina v krvi, povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi, povečane vrednosti gama-glutamilttransferaze, povečane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, hiperbilirubinemijo, nenormalne rezultate preiskav delovanja jeter in povečane vrednosti transaminaz.

Učinki na laboratorijske parametre

V dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani klinični študiji 516 bolnikov z invazivno glivično boleznijo z glivami rodu *Aspergillus* ali drugimi nitastimi glivami, so ob koncu zdravljenja pri 4,4 % bolnikov, ki so prejeli izavukonazol, poročali o povečani vrednosti jetrnih transaminaz (alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze) na več kot 3-kratnik zgornje meje normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal). Do izrazitejšega povečanja jetrnih transaminaz na več kot 10-kratnik ULN je prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli izavukonazol.

Pediatrična populacija

Klinično varnost izavukonazola so ocenili pri 77 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli vsaj 1 odmerek intravenskega ali peroralnega izavukonazola. Ti so vključevali 46 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek izavukonazola in ki so prejeli tudi druge antimikotike za profilakso, ter 31 bolnikov z domnevno ali potrjeno invazivno aspergilozo ali zigomikozo, ki so prejeli izavukonazol kot primarno zdravljenje največ 181 dni. Na splošno je bil varnostni profil izavukonazola pri pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, o katerih so pogostejše poročali pri supratrapevtskih odmerkih izavukonazola (enakovredno 600 mg izavukonazola na dan), proučevanih v študiji intervala QT, kot v skupini terapevtskih odmerkov (enakovredno 200 mg izavukonazola na dan), so vključevali: glavobol, omotico, parestezije, zaspanost, motnje pozornosti, motnje okušanja, suha usta, drisko, hipestezijo, bruhanje, vročinske oblike, anksioznost, nemir, palpitacije, tahikardijo, fotofobijo in artralgijsko.

Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Izavukonazol se s hemodializo ne odstrani. Ni specifičnega antidota za izavukonazol. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivat triazola in tetrazola, oznaka ATC: J02AC05

Mehanizem delovanja

Izavukonazol je aktivna spojina, ki nastane po peroralni ali intravenski uporabi izavukonazonijevega sulfata (glejte poglavje 5.2).

Izavukonazol ima dokazan fungicidni učinek z zaviranjem sinteze ergosterola, ključnega sestavnega dela celične membrane gliv, z inhibicijo od citokroma P-450 odvisnega encima lanosterola 14-alfa-demetilaze, ki je odgovoren za pretvorbo lanosterola v ergosterol. To ima za posledico kopičenje prekursorjev metiliziranega sterola in izčrpanje ergosterola v celični membrani, kar oslabi strukturo in funkcijo celične membrane gliv.

Mikrobiologija

V živalskih modelih diseminirane in pljučne aspergiloze je farmakodinamični indeks (PD) pomemben pri učinkovitosti, izpostavljenost, deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) (AUC/MIK). Jasne povezave med *in vitro* MIK in kliničnim odzivom za različne vrste (*Aspergillus* in *Mucorales*) niso uspeli dokazati.

Koncentracije izavukonazola, potrebnega za inhibicijo vrste *Aspergillus* in rodu/vrste reda *Mucorales in vitro*, so zelo spremenljive. Na splošno so koncentracije izavukonazola, potrebne za inhibicijo *Mucorales*, višje od tistih, potrebnih za inhibicijo večine vrste gliv *Aspergillus*.

Klinična učinkovitost je bila dokazana za naslednje vrste gliv *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, in *A. terreus* (glejte v nadaljevanju).

Mehanizem (mehanizmi) odpornosti

Zmanjšana občutljivost za triazolske antimikotike je bila povezana z mutacijami v kodiranju glivnih genov *cyp51A* in *cyp51B* za ciljno beljakovino lanosterol 14-alfa-demetilazo, ki je vključena v biosintezo ergosterola. Poročali so o zmanjšani *in vitro* dovzetnosti glivnih sevov za izavukonazol, prav tako pa ni mogoče izključiti navzkrižne odpornosti z vorikonazolom in drugimi triazolskimi antimikotiki.

Preglednica 4 Mejne vrednosti EUCAST

Vrsta gliv <i>Aspergillus</i>	Mejna vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (občutljiva (susceptible))	> R (odporna (resistant))
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste gliv *Aspergillus*.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje invazivne aspergiloze

Varnost in učinkovitost izavukonazola za zdravljenje odraslih bolnikov z invazivno aspergilozo so ocenili v dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani klinični študiji pri 516 bolnikih z invazivno glivično boleznijo zaradi gliv rodu *Aspergillus* ali drugih nitastih gliv. Pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT - intent-to treat) je 258 bolnikov prejelo izavukonazol, 258 bolnikov pa je prejelo vorikonazol. Izavukonazol so dajali intravensko (odmerek, enakovreden 200 mg izavukonazola) vsakih 8 ur v prvih 48 urah, nato pa intravenski ali peroralni odmerek enkrat na dan (odmerek, enakovreden 200 mg

izavukonazola). Najdaljše trajanje zdravljenja, opredeljeno v protokolu, je bilo 84 dni. Mediana trajanja zdravljenja je bila 45 dni.

Celokupni odziv ob koncu zdravljenja (EOT - end-of-treatment) pri populaciji myITT (bolniki z dokazano in verjetno invazivno aspergilozo na podlagi preiskav citologije, histologije, kulture ali galaktomanana) je v slepem načinu ocenil neodvisni odbor za pregled podatkov. Populacija myITT je obsegala 123 bolnikov, ki so prejeli izavukonazol, in 108 bolnikov, ki so prejeli vorikonazol. Celokupni odziv pri tej populaciji je bil $n = 43$ (35 %) za izavukonazol in $n = 42$ (38,9 %) za vorikonazol. Prilagojena razlika zaradi zdravljenja (vorikonazol–izavukonazol) je bila 4,0 % (95 % interval zaupanja: -7,9; 15,9).

Smrtnost iz vseh vzrokov na 42. dan je bila pri tej populaciji 18,7 % za izavukonazol in 22,2 % za vorikonazol. Prilagojena razlika zaradi zdravljenja (izavukonazol–vorikonazol) je bila -2,7 (95 % interval zaupanja: -12,9; 7,5).

Zdravljenje zigomikoze

V nekontrolirani študiji odprtega tipa je 37 odraslih bolnikov z dokazano ali verjetno zigomikozo prejelo izavukonazol z istim režimom odmerjanja, kot se uporablja za zdravljenje invazivne aspergiloze. Mediana trajanja zdravljenja je bila 84 dni pri celokupni populaciji bolnikov z zigomikozo in 102 dni za 21 bolnikov, ki se predhodno niso zdravili za zigomikozo. Pri bolnikih z verjetno ali dokazano zigomikozo, kot jo je opredelil neodvisni odbor za pregled podatkov (DRC - Data Review Committee), je bila umrljivost iz vseh vzrokov po 84. dnevu 43,2 % (16/37) za celotno populacijo bolnikov, 42,9 % (9/21) za bolnike z zigomikozo, ki so kot primarno zdravljenje prejeli izavukonazol, in 43,8 % (7/16) za bolnike z zigomikozo, ki so bili odporni ali intolerantni na predhodno antimikotično terapijo (predvsem na zdravljenje na osnovi amfotericina B). DRC je ocenil, da je bila celokupna uspešnost ob koncu zdravljenja 11/35 (31,4 %), pri čemer je bilo 5 bolnikov povsem ozdravljenih in 6 deloma ozdravljenih. Stabilen odziv je bil opažen pri dodatnih 10/35 bolnikov (28,6 %). Od 9 bolnikov z zigomikozo zaradi *Rhizopus spp.* so se 4 bolniki ugodno odzvali na izavukonazol. Pri 5 bolnikih z zigomikozo zaradi *Rhizomucor spp.* ni bilo opaziti nobenega ugodnega odziva. Klinične izkušnje pri drugih vrstah so zelo omejene (*Lichtheimia spp.* $n = 2$, *Cunninghamella spp.* $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Pediatrična populacija

Klinično varnost izavukonazola so ocenili pri 77 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli vsaj 1 odmerek intravenskega ali peroralnega izavukonazola, vključno z 31 pediatričnimi bolniki, ki so prejeli izavukonazol v klinični študiji za zdravljenje invazivne aspergiloze ali zigomikoze. Izavukonazol je bil varen in so ga bolniki pri zdravljenju invazivne aspergiloze in zigomikoze s predvidenim trajanjem zdravljenja dobro prenašali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izavukonazonijev sulfat je vodotopno predzdravilo, ki ga je mogoče uporabljati v obliki intravenske infuzije ali peroralno v obliki trdih kapsul. Po dajanju zdravila esteraze v plazmi izavukonazonijev sulfat hitro hidrolizirajo v aktivno spojino izavukonazol; koncentracije predzdravila v plazmi so zelo nizke in zaznavne le kratek čas po intravenskem odmerjanju.

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila CRESEMBA pri zdravih odraslih preiskovancih se aktivna spojina izavukonazol absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi (C_{max}) približno 2–3 ure po enkratnem in večkratnem odmerjanju (glejte preglednico 5).

Preglednica 5 Farmakokinetični parametri v stanju ravnotežja za izavukonazol po peroralni uporabi zdravila CRESEMBA pri zdravih odraslih

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

Kot je prikazano v preglednici 6 spodaj, absolutna biološka uporabnost izavukonazola po zaužitju enkratnega odmerka zdravila CRESEMBA znaša 98 %. Na osnovi teh ugotovitev je mogoče prehajati med intravenskim in peroralnim odmerjanjem.

Preglednica 6 Farmakokinetična primerjava peroralnega in intravenskega odmerjanja (povprečje) pri odraslih

	Izavukonazol 400 mg, peroralno	Izavukonazol 400 mg, intravensko
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Razpolovna doba (v urah)	110	115

Vpliv hrane na absorpcijo

Pri peroralni uporabi zdravila CRESEMBA, enakovredni 400 mg izavukonazola, z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je vrednost C_{max} izavukonazola zmanjšala za 9 %, vrednost AUC pa povečala za 9 %. Zdravilo CRESEMBA se lahko uporablja skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Izavukonazol se v veliki meri porazdeli, pri tem pa je povprečje porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) približno 450 l. Izavukonazol se močno veže (> 99 %) na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Študije *in vitro* / *in vivo* kažejo, da so v presnovo izavukonazola vključeni CYP3A4, CYP3A5 in kasneje uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT).

Po enkratnem odmerku [ciano-¹⁴C] izavukonazonijevega in [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonijevega sulfata pri ljudeh, je razen aktivne spojine (izavukonazola) in neaktivnega produkta cepitve prepoznanih več manj pomembnih metabolitov. Razen aktivne spojine, izavukonazola, ni bil opažen noben posamezen metabolit z vrednostjo AUC > 10 % celotnega radioaktivno označenega materiala.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega izavukonazonijevega sulfata pri zdravih osebah je bilo v blatu najdenega v povprečju 46,1 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa 45,5 %.

Ledvično izločanje nespremenjenega izavukonazola je bilo manjše od 1 % uporabljenega odmerka.

Neaktivni produkt cepitve se izloča predvsem s presnovo in nadaljnjim ledvičnim izločanjem metabolitov.

Linearnost/nelinearnost

Študije pri zdravih osebah so pokazale, da je farmakokinetika izavukonazola sorazmerna odmerku v razponu do 600 mg na dan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrični bolniki

Režime odmerjanja pri pediatričnih bolnikih so potrdili z modelom populacijske farmakokinetike (popFK), ki so ga razvili na podlagi podatkov iz 3 kliničnih študij ($n = 97$); te so vključevale 2 klinični študiji ($n = 73$), ki so ju izvedli pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 18 let, od katerih jih je 31 prejelo izavukonazol za zdravljenje invazivne aspergiloze ali zigomikoze.

Napovedane izpostavljenosti izavukonazolu pri pediatričnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi različnih starostnih skupin, mase, poti uporabe in odmerka, so prikazane v preglednici 7.

Preglednica 7 Vrednosti AUC ($\text{h}\cdot\text{mg/l}$) izavukonazola v stanju dinamičnega ravnovesja po starostnih skupinah, masi, poti uporabe in odmerku

Starostna skupina (leta)	Pot uporabe	Masa (kg)	Odmerek	AUCss ($\text{h}\cdot\text{mg/L}$)
1 – < 3	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	peroralna	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	peroralna	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	peroralna	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	peroralna	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	intravenska in peroralna	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	intravenska in peroralna	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Napovedane izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih, ne glede na pot uporabe in starostno skupino, so bile primerljive z izpostavljenostmi v stanju dinamičnega ravnovesja (AUCss) v klinični študiji, ki so jo izvedli pri odraslih bolnikih z okužbami, ki jih povzročajo vrste rodu *Aspergillus* in druge filamentozne glive (srednja vrednost AUCss = $101,2 \text{ h}\cdot\text{mg/l}$ s standardnim odklonom (SD) = 55,9, glejte preglednico 7).

Napovedane izpostavljenosti pri režimu odmerjanja pri pediatričnih bolnikih so bile manjše od izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli večkratne dnevne supratrapevtske odmerke izavukonazola 600 mg (preglednica 5) in pri katerih je bila pojavnost neželenih učinkov večja (glejte poglavje 4.9).

Ledvična okvara

V celokupnih vrednostih C_{max} in AUC izavukonazola niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb pri odraslih osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Od 403 bolnikov, ki so prejeli izavukonazol v študiji 3. faze, je imelo 79 (20 %) bolnikov ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (GFR) nižjo od $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna prilagoditev odmerka; to vključuje bolnike s končno ledvično odpovedjo. Izavukonazola ni mogoče zlahka odstraniti z dializo (glejte poglavje 4.2).

Podatkov pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Po tem, ko je 32 odraslih bolnikov z blago (Child-Pugh razred A) in 32 bolnikov z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh razred B) prejelo enkratni 100 mg odmerek izavukonazola (16 intravensko in 16 peroralno pri vsakem razredu Child-Pugh) se je najnižja povprečna vrednost (po metodi najmanjših kvadratov) sistemske izpostavljenosti (AUC) povečala za 64 % v skupini razreda Child-Pugh A in za 84 % v skupini razreda Child-Pugh B v primerjavi z 32 zdravimi preiskovanci enake starosti in telesne mase z normalnim delovanjem jeter. Povprečna koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila za 2 % nižja pri skupini razreda Child-Pugh A, pri skupini razreda Child-Pugh B pa za 30 % nižja. Vrednotenje populacijske farmakokinetike izavukonazola pri zdravih osebah in bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je pokazala, da je imela populacija z blago jetrno okvaro 40 %, z zmerno jetrno okvaro pa 48 % nižje vrednosti očistka (CL) kot zdrava populacija.

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro ni potrebna.

Izavukonazola niso preučevali pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Podatkov pri pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in kuncih je bila sistemska izpostavljenost izavukonazolu, nižja od terapevtske stopnje, povezana z od odmerka odvisnim povečanjem pojavnosti anomalij okostja (nerazvita nadštevilna rebra) pri potomcih. Pri podganah je bila opažena tudi od odmerka odvisna povečana pojavnost fuzije zigomatičnega loka pri potomcih (glejte poglavje 4.6).

Pri dajanju 90 mg/kg/dan izavukonazonijevega sulfata podganam (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku) med brejostjo do časa odstavitve mladiča od dojenja se je pokazala povečana perinatalna umrljivost mladičev. Izpostavljenost aktivni spojini izavukonazolu *in utero* ni vplivala na plodnost ali normalni razvoj preživelih mladičev.

Po intravenskem dajanju izavukonazonijevega sulfata, označenega s ^{14}C , doječim podganam, je bilo radioaktivno označeno spojino mogoče najti v mleku.

Izavukonazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic, ki so jim dajali peroralne odmerke do 90 mg/kg/dan (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku).

Izavukonazol nima opaznega mutagenega ali genotoksičnega potenciala. Rezultati za izavukonazol so bili negativni pri bakterijskem preskusu reverzne mutacije, pokazala se je šibka klastogenost pri citotoksičnih koncentracijah v preskusu kromosomskih aberacij limfoma L5178Y tk $^{+/-}$ pri miših, pri *in vivo* mikronukleusnem preskusu na podganah pa se ni pokazalo biološko pomembno ali statistično značilno povečanje pogostnosti mikronukleusa.

Izavukonazol je v 2-letnih študijah kancerogenosti pri glodavcih pokazal kancerogeni potencial. Tumorji na jetrih in ščitnici so verjetno posledica mehanizma, specifičnega za glodavce, ki ni pomemben za ljudi. Pri samcih podgan so opazili kožne fibrome in fibrosarkome. Osnovni mehanizem tega učinka ni znan. Pri samicah podgan so opazili adenome endometrija in karcinome maternice, ki so verjetno posledica hormonskih motenj. Varnostne meje za te učinke ni. Pomena tumorjev kože in maternice za ljudi ni mogoče izključiti.

Izavukonazol je zaviral kalijeve kanalčke hERG in kalcijeve kanalčke L-tipa z vrednostjo IC_{50} 5,82 uM oziroma 6,57 uM (34- oziroma 38-kratnik človeške na beljakovine nevezane vrednosti C_{max} pri največjem priporočenem odmerku za ljudi). Toksikološke študije z 39-tedenskim ponavljajočim odmerjanjem *in vivo* pri opicah niso pokazala podaljšanja intervala QTcF pri odmerkih do

40 mg/kg/dan (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku).

Študije pri mladičih živali

Izavukonazonijev sulfat, ki so ga dajali podganjim mladičem, je pokazal podoben toksikološki profil, kakršnega so opazili pri odraslih živalih. Pri podganjih mladičih so v jetrih in ščitnici opazili z zdravljenjem povezano toksičnost, ki so jo ocenili kot specifično za glodavce. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Na podlagi ravni brez opaženega neželenega učinka pri podganjih mladičih so bile varnostne meje za izavukonazonijev sulfat približno 0,2- do 0,5-krat večje od sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku za pediatrične bolnike in podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih podganah.

Ocena tveganja za okolje (ERA – environmental risk assessment)

Ocena tveganja za okolje je pokazala, da lahko izavukonazol predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Manitol (E421)

Žveplova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji in redčenju je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter za 6 ur pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, običajno pa čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bili rekonstitucija in redčenje opravljeni v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena 10 ml steklena viala tipa I z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko s plastičnim pečatom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Rekonstitucija

Eno vialo praška za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pripraviti z dodajanjem 5 ml vode za injekcije v vialo. Rekonstituirani koncentrat vsebuje 40 mg izavukonazola na ml. Vialo je treba pretresti, da se prašek popolnoma raztopi. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Pripravljeni koncentrat mora biti prozoren in brez vidnih delcev. Pred dajanjem ga je treba nadalje razredčiti.

Redčenje

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso 37 kg in več:

Po rekonstituciji je treba celotno vsebino pripravljenega koncentrata odvzeti iz viala in jo dodati v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze. Infuzijska raztopina vsebuje približno 0,8 mg izavukonazola na ml.

Pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 37 kg:

Končna koncentracija infuzijske raztopine mora biti v razponu od 0,4 do 0,8 mg izavukonazola na ml. Višjim koncentracijam se je treba izogibati, saj lahko povzročijo lokalno draženje na mestu infundiranja.

Da dobite končno koncentracijo, je treba iz viala odvzeti ustrezni volumen rekonstituiranega koncentrata glede na priporočila o odmerjanju pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.2) in ga dodati v infuzijsko vrečko, ki vsebuje ustrezno količino vehikla.

Ustrezni volumen infuzijske vrečke je treba izračunati na naslednji način:

$$[\text{potrebni odmerek (mg)/končna koncentracija (mg/ml)}] - \text{volumen koncentrata (ml)}$$

Koncentrat lahko redčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze.

Dajanje

Po razredčenju rekonstituiranega koncentrata so v razredčeni raztopini lahko vidni drobni beli do prosojni delci izavukonazola, ki ne tvorijo usedline (se pa odstranijo z linijsko filtracijo). Razredčeno raztopino je treba rahlo mešati ali pa vrečko valjati, da minimiziramo nastajanje delcev. Treba se je izogibati nepotrebnim vibracijam ali močnemu stresanju raztopine. Raztopino za infundiranje je treba dajati preko infuzijskega kompleta z linijskim filtrom (velikost por 0,2 µm do 1,2 µm), izdelanim iz polietersulfona (PES). Uporabite lahko infuzijske črpalke, ki jih je treba namestiti pred infuzijskim kompletom. Ne glede na velikost uporabljenega vsebnika z infuzijsko raztopino je treba dati celoten volumen vsebnika, da zagotovite dajanje celotnega odmerka.

Izavukonazol se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi zdravili.

Pogoji shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila so navedeni v poglavju 6.3.

Če je mogoče, je treba intravensko dajanje izavukonazola zaključiti v roku 6 ur po rekonstituciji in redčenju pri sobni temperaturi. Če to ni mogoče, je treba raztopino za infundiranje takoj po redčenju shraniti v hladilniku, infuzijo pa je treba zaključiti v 24 urah. Ostale informacije o shranjevanju po rekonstituciji in redčenju zdravila so navedene v poglavju 6.3.

Obstoječo intravensko linijo je treba sprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo. Delno uporabljene viala zavržite.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3.)

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/15/1036/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. oktober 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 13. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 40 mg trde kapsule

CRESEMBA 100 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda kapsula zdravila CRESEMBA 40 mg vsebuje 40 mg izavukonazola (v obliki 74,5 mg izavukonazonijevega sulfata).

Ena trda kapsula zdravila CRESEMBA 100 mg vsebuje 100 mg izavukonazola (v obliki 186,3 mg izavukonazonijevega sulfata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

CRESEMBA 40 mg trda kapsula: kapsule barve Swedish Orange (rdečkasto-rjave), ki imajo na pokrovčku kapsule s črnim črnilom odtisnjeno oznako "CR40". Dolžina kapsul: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg trda kapsula: kapsula s telesom barve Swedish Orange (rdečkasto-rjave), na katerem je s črnim črnilom odtisnjena oznaka "100", ter belim pokrovčkom s črno odtisnjeno oznako "C". Dolžina kapsul: 24,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo CRESEMBA trde kapsule je indicirano pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, za zdravljenje

- invazivne aspergiloze,
- zigomikoze pri bolnikih, za katere amfotericin B ni primeren (glejte poglavji 4.4. in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo antimikotikov.

Zdravilo CRESEMBA 40 mg trde kapsule je namenjeno za uporabo pri pediatričnih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Med čakanjem na potrditev bolezni s specifičnimi diagnostičnimi preiskavami lahko uvedemo zgodnje ciljno zdravljenje (preventivno ali diagnostično usmerjeno zdravljenje). Ko so ti izvidi na voljo, je treba antimikotično terapijo ustrezno prilagoditi.

Zdravljenje

Podrobne informacije o priporočilih o odmerjanju so navedene v naslednjih preglednicah:

Preglednica 1 Priporočeno odmerjanje zdravila CRESEMBA pri odraslih bolnikih

Polnilni odmerek (trikrat na dan) ¹		Vzdrževalni odmerek (enkrat na dan) ²
vsakih 8 ur med 1. in 2. dnevom	skupni dnevni odmerek med 1. in 2. dnevom	
dve 100 mg kapsuli	šest 100 mg kapsul	dve 100 mg kapsuli
¹ Skupno 6 aplikacij.		
² Z začetkom od 12 do 24 ur po zadnjem polnilnem odmerku.		

Preglednica 2 Priporočeno odmerjanje zdravila CRESEMBA pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 let do manj kot 18 let

Telesna masa (kg)	Polnilni odmerek (trikrat na dan) ¹		Vzdrževalni odmerek (enkrat na dan) ²
	vsakih 8 ur med 1. in 2. dnevom	skupni dnevni odmerek med 1. in 2. dnevom	
od 16 kg do < 18 kg	dve 40 mg kapsuli	šest 40 mg kapsul	dve 40 mg kapsuli
od 18 kg do < 25 kg	tri 40 mg kapsule	devet 40 mg kapsul	tri 40 mg kapsule
od 25 kg do < 32 kg	štiri 40 mg kapsule	dvanajst 40 mg kapsul	štiri 40 mg kapsule
od 32 kg do < 37 kg	ena 100 mg kapsula in dve 40 mg kapsuli	tri 100 mg kapsule in šest 40 mg kapsul	ena 100 mg kapsula in dve 40 mg kapsuli
≥ 37 kg	pet 40 mg kapsul ali dve 100 mg kapsuli	petnajst 40 mg kapsul ali šest 100 mg kapsul	pet 40 mg kapsul ali dve 100 mg kapsuli
¹ Skupno 6 aplikacij.			
² Z začetkom od 12 do 24 ur po zadnjem polnilnem odmerku.			

Največji posamezni polnilni ali dnevni vzdrževalni odmerek, ki ga lahko prejme katerikoli bolnik, je 200 mg izavukonazola.

Vse kapsule na odmerek je treba vzeti hkrati.

Trajanje zdravljenja je treba določiti na osnovi kliničnega odziva (glejte poglavje 5.1).

Za dolgotrajno zdravljenje, več kot 6 mesecev, je treba skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna; so pa klinične izkušnje pri starejših bolnikih omejene.

Ledvična okvara

Pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ustreznih podatkov ni na voljo.

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna (Child-Pugh razred A in B) (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Izavukonazola niso preučevali pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Pri pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro priporočil o odmerjanju ni mogoče dati, ker ustreznih podatkov ni na voljo.

Pediatrična populacija

Pediatrični bolniki, ki so stari od 1 leta do manj kot 6 let, ali imajo telesno maso manj kot 16 kg ali ne morejo zaužiti zdravila CRESEMBA trde kapsule, lahko prejmejo zdravilo CRESEMBA v obliki intravenske infuzije.

Uporabe zdravila CRESEMBA 100 mg kapsule pri pediatričnih bolnikih niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

Varnost in učinkovitost zdravila CRESEMBA pri pediatričnih bolnikih, starih manj kot 1 leto, nista bili dokazani.

Prehod na intravensko infuzijo

Zdravilo CRESEMBA je na voljo tudi v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje, ki vsebuje 200 mg izavukonazola.

Zaradi velike peroralne biološke uporabnosti (98 %, glejte poglavje 5.2) je prehajanje med intravensko in peroralno uporabo primerno, če je klinično indicirano.

Način uporabe

Kapsule CRESEMBA se lahko uporabljajo skupaj s hrano ali brez nje.

Kapsule CRESEMBA je treba pogoltniti cele. Ne žvečite, drobite, raztopite ali odprite kapsul.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba s ketokonazolom (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z visokim odmerkom ritonavirja (> 200 mg vsakih 12 ur) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z močnimi induktorji CYP3A4/5, kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin in šentjanževka, ali z zmernimi induktorji CYP3A4/5, kot so efavirenz, nafcilin in etravirin (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z družinskim sindromom kratkega intervala QT (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivost

Preobčutljivost na izavukonazol lahko povzroči neželene učinke, ki vključujejo: anafilaktično reakcijo, hipotenzijo, respiratorno odpoved, dispnejo, izpuščaj zaradi zdravil, srbenje in kožni izpuščaj (glejte poglavje 4.8). V primeru anafilaktične reakcije je treba zdravljenje z izavukonazolom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri predpisovanju izavukonazola bolnikom s preobčutljivostjo na druge azolske antimikotike je potrebna previdnost.

Hude kožne neželene reakcije

Pri zdravljenju z azolskimi antimikotiki so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah, kot je Stevens-Johnsonov sindrom. Če bolnik razvije hude kožne neželene reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom CRESEMBA prekiniti.

Kardiovaskularne reakcije

Skrajšanje intervala QT

Izavukonazol je kontraindiciran pri bolnikih z družinskim sindromom kratkega intervala QT (glejte poglavje 4.3).

V študiji intervala QT pri zdravih ljudeh je izavukonazol od koncentracije odvisno skrajšal interval QTc. Pri 200 mg režimu je bila razlika srednjih vrednosti najmanjših kvadratov (LSM - least squares mean) v primerjavi s placebom 13,1 ms 2 uri po odmerjanju [90 % CI: 17,1-9,1 ms]. Povečanje odmerka na 600 mg je povzročilo razliko v LSM v primerjavi s placebom v trajanju 24,6 ms 2 uri po odmerjanju [90 % CI: 28,7-20,4 ms].

Previdnost je potrebna pri predpisovanju izavukonazola bolnikom, ki jemljejo druga zdravila, za katera je znano, da skrajšujejo interval QT, na primer rufinamid.

Povišane vrednosti jetrnih transaminaz ali hepatitis

V kliničnih študijah so poročali o povišanih vrednostih jetrnih transaminaz (glejte poglavje 4.8). Pri povišanih vrednostih jetrnih transaminaz je v redkih primerih treba prekiniti zdravljenje z izavukonazolom. Razmisliti je treba o spremljanju jetrnih encimov, kot je klinično indicirano. Pri uporabi azolskih antimikotikov, vključno z izavukonazolom, so poročali o hepatitisu.

Huda jetrna okvara

Izavukonazola niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja. Te bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih toksičnih učinkov zdravila (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2).

Pediatrični bolniki

Izavukonazola pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ali jeter niso preučevali.

Pediatrični bolniki, stari od 6 let do manj kot 18 let, s telesno maso vsaj 32 kg lahko prejmejo zdravilo CRESEMBA 100 mg kapsule. Vendar uporabe zdravila CRESEMBA 100 mg kapsule pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Inhibitorji CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Pri močnih inhibitorjih CYP3A4, kot sta lopinavir/ritonavir, so opazili dvakratno zvečanje izpostavljenosti izavukonazolu. Pri drugih močnih inhibitorjih CYP3A4/5 je mogoče pričakovati manj izrazit učinek. Pri sočasni uporabi izavukonazola z močnimi inhibitorji CYP3A4/5 odmerka ni treba prilagajati, vendar je potrebna previdnost, saj se lahko neželeni učinki povečajo (glejte poglavje 4.5).

Induktorji CYP3A4/5

Sočasna uporaba z blagimi induktorji CYP3A4/5, kot so aprepitant, prednizon in pioglitazon, lahko povzroči blago do zmerno znižanje ravni izavukonazola v plazmi; sočasni uporabi blagih induktorjev CYP3A4/5 se je treba izogniti, razen če presodite, da morebitna korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP3A4/5, vključno z imunosupresivi

Izavukonazol je mogoče šteti med zmerne inhibitorje CYP3A4/5, zato je lahko sistemska izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP3A4, pri sočasni uporabi z izavukonazolom povečana. Sočasna uporaba izavukonazola s substrati CYP3A4, kot so imunosupresivi takrolimus, sirolimus ali ciklosporin, lahko poveča sistemsko izpostavljenost tem zdravilom. V primeru sočasne uporabe bosta morda potrebna ustrezno terapevtsko spremljanje in prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Substrati CYP2B6

Izavukonazol je induktor CYP2B6. Sistemska izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP2B6, se lahko pri sočasni uporabi z izavukonazolom zmanjša. Zato je potrebna previdnost ob sočasni uporabi substratov CYP2B6, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot je ciklofosamid, sočasno z izavukonazolom. Uporaba substrata CYP2B6 efavirenza skupaj z izavukonazolom je kontraindicirana, saj je efavirenz zmeren induktor CYP3A4/5 (glejte poglavje 4.3).

Substrati P-gp

Izavukonazol lahko poveča izpostavljenost zdravilom, ki so substrati P-gp. Pri sočasni uporabi substratov P-gp, zlasti zdravil z ozkim terapevtskim indeksom, kot so digoksin, kolhicin in dabigatran eteksilat, z izavukonazolom, bo morda potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.5).

Omejeni klinični podatki

Klinični podatki za izavukonazol pri zdravljenju zigomikoze so omejeni na eno prospektivno nenadzorovano klinično študijo pri 37 odraslih bolnikih z dokazano ali verjetno zigomikozo, ki so prejeli izavukonazol v primarnem zdravljenju ali pa zato, ker drugi antimikotiki (predvsem amfotericin B), niso bili primerni.

Klinični podatki o učinkovitosti za posamezne vrste *Mucorales* so zelo omejeni, pogosto le na enega ali dva bolnika (glejte poglavje 5.1). Podatki o občutljivosti so na voljo le pri majhnem številu primerov podskupin. Ti podatki kažejo na to, da so koncentracije izavukonazola potrebne za inhibicijo *in vitro*, zelo spremenljive med rodovi/vrstami znotraj reda *Mucorales* in na splošno višje od koncentracij potrebnih za vrste gliv *Aspergillus*. Vedeti je treba, da ni bilo študij za ugotovitev odmerka pri zigomikozi in bolniki so prejeli enak odmerek izavukonazola kot so ga uporabili za zdravljenje invazivne aspergiloze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Potencial zdravil za vplivanje na farmakokinetiko izavukonazola

Izavukonazol je substrat za CYP3A4 in CYP3A5 (glejte poglavje 5.2). Sočasno jemanje zdravil, ki so inhibitorji CYP3A4 in/ali CYP3A5, lahko poveča koncentracije izavukonazola v plazmi. Sočasna uporaba zdravil, ki so induktorji CYP3A4 in/ali CYP3A5, lahko zmanjša koncentracije izavukonazola v plazmi.

Zdravila, ki inhibirajo CYP3A4/5

Sočasna uporaba izavukonazola z zelo močnim inhibitorjem CYP3A4/5 ketokonazolom, je kontraindicirana, saj lahko to zdravilo znatno poveča koncentracije izavukonazola v plazmi (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pri močnih inhibitorjih CYP3A4, kot sta lopinavir/ritonavir, so opazili dvakratno zvečanje izpostavljenosti izavukonazolu. Pri drugih močnih inhibitorjih CYP3A4, kot so klaritromicin, indinavir in sakvinavir, je mogoče pričakovati manj izražen učinek, glede na njihovo relativno potentnost. Pri sočasni uporabi izavukonazola z močnimi inhibitorji CYP3A4/5 odmerka ni treba prilagajati, vendar je potrebna previdnost, saj se lahko neželeni učinki zvečajo (glejte poglavje 4.4).

Prilagoditev odmerka ni potrebna za zmerne do blage inhibitorje CYP3A4/5.

Zdravila, ki inducirajo CYP3A4/5

Sočasna uporaba izavukonazola z močnimi induktorji CYP3A4/5, kot so rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dolgodelujoči barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin in šentjanževka ali z zmernimi induktorji CYP3A4/5, kot so efavirenz, nafcilin in etravirin, je kontraindicirana, saj lahko ta zdravila znatno zmanjšajo koncentracije izavukonazola v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z blagimi induktorji CYP3A4/5, kot so aprepitant, prednizon in pioglitazon, lahko povzroči blago do zmerno znižanje ravni izavukonazola v plazmi; sočasni uporabi blagih induktorjev CYP3A4/5 se je treba izogniti, razen če presodite, da morebitna korist odtehta tveganje (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba z ritonavirjem v visokih odmerkih (> 200 mg dvakrat na dan) je kontraindicirana, saj lahko visoki odmerki ritonavirja inducirajo CYP3A4/5 in zmanjšajo koncentracijo izavukonazola v plazmi (glejte poglavje 4.3).

Potencial izavukonazola za vpliv na izpostavljenost drugim zdravilom

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4/5

Izavukonazol je zmeren inhibitor CYP3A4/5; sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati CYP3A4/5, lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2B6

Izavukonazol je blag induktor CYP2B6; sočasna uporaba izavukonazola lahko povzroči zmanjšanje koncentracije substratov CYP2B6 v plazmi.

Zdravila, ki jih prenaša P-gp v črevesju

Izavukonazol je blag inhibitor P-glikoproteina (P-gp); pri sočasnem jemanju z izavukonazolom se lahko povečajo koncentracije substratov P-gp v plazmi.

Zdravila, ki jih prenaša BCRP

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor BCRP, zato se lahko koncentracije substratov BCRP v plazmi povečajo. Pri sočasni uporabi izavukonazola s substrati BCRP je potrebna previdnost.

Zdravila, ki se izločajo v ledvicah preko transportnih beljakovin

Izavukonazol je blag inhibitor prenašalcev organskih kationov 2 (OCT2 - organic cation transporter 2). Sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati OCT2, lahko povzroči povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Substrati uridin difosfat glukuroniltransferaze (UGT)

Izavukonazol je blag inhibitor UGT. Sočasna uporaba izavukonazola z zdravili, ki so substrati UGT, lahko povzroči blago povečanje koncentracije teh zdravil v plazmi.

Preglednica interakcij

Interakcije med izavukonazolom in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v preglednici 3 (povečanje je označeno s "↑", zmanjšanje pa s "↓") in razvrščene po terapevtskih skupinah. Če ni navedeno drugače, so bile študije, navedene v preglednici 3, izvedene s priporočenim odmerkom izavukonazola.

Preglednica 3 Interakcije

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
<i>Antikonvulzivna zdravila</i>		
Karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (močni induktorji CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo (indukcija CYP3A s karbamazepinom, fenitoinom in dolgodelujočimi barbiturati, kot je fenobarbital).	Sočasna uporaba izavukonazola in karbamazepina, fenitoina in dolgodelujočih barbituratov, kot je fenobarbital, je kontraindicirana.
<i>Antibiotiki</i>		
Rifampicin (močan induktor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (zmeren induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (močan inhibitor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo.
<i>Antimikotiki</i>		
Ketokonazol (močan inhibitor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (inhibicija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in ketokonazola je kontraindicirana.
<i>Zdravila rastlinskega izvora</i>		
Šentjanževka (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4)	Sočasna uporaba izavukonazola in šentjanževke je kontraindicirana.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C _{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Imunosupresivi		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (substrati CYP3A4/5)	Ciklosporin: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 6 % Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 % Takrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 % (inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: spremljanje ravni v plazmi in ustrezna prilagoditev odmerka, če je to potrebno.
Mofetilmikofenolat (MMF) (substrat UGT)	Mikofenolna kislina (MPA, aktivni metabolit): AUC_{inf}: ↑ 35 % C_{max}: ↓ 11 % (inhibicija UGT)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. MMF: priporočljivo je spremljanje toksičnih učinkov, povezanih z MPA.
Prednizon (substrat CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↓ 4% (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.
Opioidi		
Kratkodelujoči opiat (alfentanil, fentanil) (substrati CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije kratkodelujočih opiatov se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5).	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kratkodelujoči opiat (alfentanil, fentanil): skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmere.
Metadon (substrat CYP3A4/5, 2B6 in 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opiata) AUC_{inf}: ↓ 35 % C_{max}: ↑ 1% 40 % zmanjšanje končnega razpolovnega časa R-metadon (aktivni izomer opiata). AUC_{inf}: ↓ 10 % C_{max}: ↑ 4% (indukcija CYP2B6)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metadon: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Zdravila za zdravljenje raka		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (substrati P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracije vinka alkaloidov se lahko povečajo. (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Vinka alkaloidi: natančno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmerke.
Ciklofosamid (substrat CYP2B6, CYP3A4)	Ni bilo preučevano. Koncentracije aktivnih metabolitov ciklofosamida se lahko povečajo ali zmanjšajo. (indukcija CYP2B6, inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Ciklofosamid: skrbno spremljati vsakršen pojav pomanjkanja učinkovitosti ali povečane toksičnosti in prilagoditi odmerke, če je to potrebno.
Metotreksat (substrat BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11 % 7-hidroksimetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (mehanizem ni znan)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metotreksat: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Druga zdravila proti raku (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (substrati BCRP)	Ni bilo preučevano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona, topotekana se lahko povečajo. (inhibicija BCRP)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ali topotekan: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in po potrebi zmanjšati odmerke.
Antiemetiki		
Aprepitant (blag induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.
Antidiabetiki		
Metformin (substrat OCT1, OCT2 in MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (inhibicija OCT2)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Metformin: morda bo potrebno zmanjšanje odmerka.
Repaglinid (substrat CYP2C8 in OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Repaglinid: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Pioglitazon (blag induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C _{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Antikoagulant		
Dabigatran eteksilat (substrat P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracija dabigatran eteksilata se lahko poveča. (inhibicija P-gp).	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Dabigatran eteksilat ima ozek terapevtski indeks in ga je treba spremljati in zmanjšati odmerke, če je to potrebno.
Varfarin (substrat CYP2C9)	S-varfarin AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-varfarin AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Varfarin: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Protiretrovirusna zdravila		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (močna inhibitorja in substrata CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min, ss} : ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (mehanizem ni znan) Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Lopinavir/ritonavir: prilagoditev odmerka pri jemanju lopinavirja 400 mg / ritonavirja 100 mg vsakih 12 ur ni potrebna, vendar je treba skrbno spremljati morebiten pojav pomanjkanja protivirusne učinkovitosti.
Ritonavir (pri odmerkih > 200 mg vsakih 12 ur) (močan induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Ritonavir lahko pri visokih odmerkih bistveno zmanjša koncentracije izavukonazola. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in visokih odmerkov ritonavirja (> 200 mg vsakih 12 ur) je kontraindicirana.
Efavirenz (zmeren induktor CYP3A4/5 in substrat CYP2B6)	Ni bilo preučevano. Koncentracije efavirenza se lahko zmanjšajo. (indukcija CYP2B6) Koncentracije zdravila izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (zmeren induktor CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije izavukonazola se lahko znatno zmanjšajo. (indukcija CYP3A4/5)	Sočasna uporaba izavukonazola in etravirina je kontraindicirana.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Indinavir (močan inhibitor in substrat CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (mehanizem ni znan) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Indinavir: skrbno spremljati vsakršen pojav pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja in povečati odmerek, če je to potrebno.
Sakvinavir (močan inhibitor CYP3A4)	Ni bilo preučevano. Koncentracije sakvinavirja se lahko zmanjšajo (podobno kot pri lopinavirju/ritonavirju) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna; potrebna je previdnost, saj se lahko neželeni učinki zdravila povečajo. Sakvinavir: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerek, če je to potrebno.
Drugi inhibitorji proteaze (npr. fosamprenavir) (močni ali zmerni inhibitorji in substrati CYP3A4/5)	Ni bilo preučevano. Koncentracije inhibitorjev proteaze se lahko zmanjšajo (podobno kot pri lopinavirju/ritonavirju) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Inhibitorji proteaze: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerek, če je to potrebno.
Drugi NNRTI (npr. nevirapin) (induktorji in substrati CYP3A4/5 in 2B6)	Ni bilo preučevano. Koncentracije NNRTI se lahko zmanjšajo (indukcija CYP2B6 z izavukonazolom) ali povečajo. (inhibicija CYP3A4/5)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. NNRTI: skrbno spremljati vsakršen pojav toksičnih učinkov zdravila in/ali pomanjkanja učinkovitosti protivirusnega delovanja ter prilagoditi odmerek, če je to potrebno.
<i>Antacidi</i>		
Esomeprazol (substrat CYP2C19 in ↑ želodčnega pH)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Esomeprazol: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Omeprazol (substrat CYP2C19 in ↑ želodčnega pH)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Omeprazol: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C_{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Zdravila za zniževanje lipidov		
Atorvastatin in drugi statini (substrati CYP3A4, npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (substrati CYP3A4/5 in/ali BCRP)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Drugi statini niso bili preučevani. Koncentracije statinov se lahko povečajo. (inhibicija CYP3A4/5 ali BCRP)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Na podlagi rezultatov z atorvastatinom prilagoditev odmerka statina ni potrebna. Priporočeno je spremljanje neželenih učinkov, značilnih za statine.
Antiaritmiki		
Digoksin (substrat P-gp)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Digoksin: koncentracije digoksina v serumu je treba spremljati in jih upoštevati pri titraciji odmerka digoksina.
Peroralni kontraceptivi		
Etinilestradiol in noretisteron (substrati CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretisteron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Etinilestradiol in noretisteron: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Antitusiki		
Dekstrometorfan (substrat CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstorfan (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Dekstrometorfan: prilagoditev odmerka ni potrebna.
Benzodiazepini		
Midazolam (substrat CYP3A4/5)	Peroralni midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibicija CYP3A4)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Midazolam: priporočljivo je skrbno spremljanje kliničnih znakov in simptomov ter zmanjšanje odmerka, če je to potrebno.
Zdravilo za zdravljenje protina		
Kolhicin (substrat P-gp)	Ni bilo preučevano. Koncentracije kolhicina se lahko povečajo. (inhibicija P-gp)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kolhicin ima ozek terapevtski indeks in ga je treba spremljati in zmanjšati odmerek, če je to potrebno.
Naravna sredstva		
Kofein (substrat CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Kofein: prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sočasno uporabljeno zdravilo po terapevtskih področjih	Vplivi na koncentracije zdravila / Geometrična srednja sprememba (%) pri AUC, C _{max} (Način delovanja)	Priporočilo glede sočasne uporabe
Pripomočki za prenehanje kajenja		
Bupropion (substrat CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (indukcija CYP2B6)	Prilagoditev odmerka izavukonazola ni potrebna. Bupropion: povečanje odmerka, če je to potrebno.

NNRTI, nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze; P-gp, P-glikoprotein.

a) % zmanjšanja povprečne vrednosti najnižje koncentracije

b) Indinavir je bil proučen le po enkratnem odmerku 400 mg izavukonazola.

AUC_{inf} = površina pod profili koncentracije v plazmi in časa, ekstrapoliranimi do neskončnosti;

AUC_{tau} = površina pod profili koncentracije v plazmi in časa v 24-urnem intervalu v stabilnem stanju;

C_{max} = najvišja koncentracija v plazmi; C_{min,ss} = najnižja koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila CRESEMBA pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravila CRESEMBA se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen pri bolnicah s hudimi ali življenjsko nevarnimi glivičnimi okužbami, pri katerih je izavukonazol dovoljeno uporabljati, če pričakovane koristi odtehtajo možna tveganja za plod.

Ženske v rodni dobi

Zdravila CRESEMBA ni priporočljivo uporabljati pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje izavukonazola/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Med zdravljenjem z zdravilom CRESEMBA je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu izavukonazola na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih niso pokazale zmanjšane plodnosti pri podganjih samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Izavukonazol ima zmeren potencial, da vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki naj se izogibajo vožnji ali upravljanju strojev, če se pojavijo simptomi zmedenosti, zaspanosti, sinkope in/ali omotice.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri odraslih, povezani z zdravljenjem, so bile zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter (7,9 %), navzea (7,4 %), bruhanje (5,5 %), dispneja (3,2 %), bolečine v trebuhu (2,7 %), driska (2,7 %), reakcija na mestu injiciranja (2,2 %), glavobol (2,0 %), hipokaliemija (1,7 %) in izpuščaj (1,7 %).

Neželeni učinki pri odraslih, ki so najpogosteje privedli do trajne prekinitve zdravljenja z izavukonazolom, so bili stanje zmedenosti (0,7 %), akutna odpoved ledvic (0,7 %), zvišan bilirubin v krvi (0,5 %), konvulzije (0,5 %), dispneja (0,5 %), epilepsija (0,5 %), respiratorna odpoved (0,5 %) in bruhanje (0,5 %).

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 4 prikazuje neželene učinke z izavukonazolom pri zdravljenju invazivnih glivičnih okužb pri odraslih, po organskem sistemu in pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je določena kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 4 Povzetek neželenih učinkov, razvrščenih po organskem sistemu MedDRA in po pogostnosti

Organski sistem	Neželene reakcije na zdravilo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	Nevtropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; levkopenija [^] ; anemija [^]
Bolezni imunskega sistema	
Občasni	Preobčutljivost [^]
Neznana pogostnost	Anafilaktična reakcija*
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	Hipokaliemija; zmanjšan apetit
Občasni	Hipomagneziemija; hipoglikemija; hipoalbuminemija; podhranjenost [^]
Psihiatrične motnje	
Pogosti	Delirij ^{^#}
Občasni	Depresija; insomnija [^]
Bolezni živčevja	
Pogosti	Glavobol; somnolenca
Občasni	Konvulzije [^] ; sinkopa; omotica; parestezije [^] ; encefalopatija; presinkopa; periferna nevropatija; disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	Vrtoglavica
Srčne bolezni	
Občasni	Atrijska fibrilacija; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije; atrijska undulacija; skrajšan interval QT na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole
Žilne bolezni	
Pogosti	Tromboflebitis [^]
Občasni	Kolaps krvnega obtoka; hipotenzija

Organski sistem	Neželene reakcije na zdravilo
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	Dispneja [^] ; akutna respiratorna odpoved [^]
Občasni	Bronhospazem; tahipneja; hemoptiza; epistaksa
Bolezni prebavil	
Pogosti	Bruhanje; driska; navzea; bolečine v trebuhu [^]
Občasni	Dispepsija; zaprtje; napihnjenost trebuha
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	Zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter ^{^#}
Občasni	Hepatomegalija; hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Pogosti	Izpuščaj [^] ; srbenje
Občasni	Petehije; alopecija; izpuščaj zaradi zdravil; dermatitis [^]
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni	Bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
Pogosti	Ledvična odpoved
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	Bolečina v prsnem košu [^] ; utrujenost
Občasni	Periferni edemi [^] ; splošno slabo počutje; astenija

[^] Označuje združevanje ustreznih prednostnih izrazov v en sam medicinski koncept.

* Neželeni učinek, ugotovljen v obdobju trženja.

Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov spodaj.

Opis izbranih neželenih učinkov

Delirij vključuje reakcije stanja zmedenosti.

Zvišane vrednosti biokemijskih preiskav jeter vključujejo pojave povečane vrednosti alanin-aminotransferaze, povečane vrednosti aspartat-aminotransferaze, povečane vrednosti alkalne fosfataze, povečane vrednosti bilirubina v krvi, povečane vrednosti laktat-dehidrogenaze v krvi, povečane vrednosti gama-glutamilttransferaze, povečane vrednosti jetrnih encimov, nenormalno delovanje jeter, hiperbilirubinemijo, nenormalne rezultate preiskav delovanja jeter in povečane vrednosti transaminaz.

Učinki na laboratorijske parametre

V dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani klinični študiji 516 bolnikov z invazivno glivično boleznijo z glivami rodu *Aspergillus* ali drugimi nitastimi glivami, so ob koncu zdravljenja pri 4,4 % bolnikov, ki so prejeli izavukonazol, poročali o povečani vrednosti jetrnih transaminaz (alanin-aminotransferaze ali aspartat-aminotransferaze) na več kot 3-kratnik zgornje meje normalne vrednosti (ULN - Upper Limit of Normal). Do izrazitejšega povečanja jetrnih transaminaz na več kot 10-kratnik ULN je prišlo pri 1,2 % bolnikov, ki so prejeli izavukonazol.

Pediatrična populacija

Klinično varnost izavukonazola so ocenili pri 77 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli vsaj 1 odmerek intravenskega ali peroralnega izavukonazola. Vključeno je bilo 46 pediatričnih bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek izavukonazola in ki so prejeli tudi druge antimikotike za profilakso, ter 31 bolnikov z domnevno ali potrjeno invazivno aspergilozo ali zigomikozo, ki so prejeli izavukonazol kot primarno zdravljenje največ 181 dni. Na splošno je bil varnostni profil izavukonazola pri pediatrični populaciji podoben kot pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi, o katerih so pogostejše poročali pri supratrapevtskih odmerkih izavukonazola (enakovredno 600 mg izavukonazola na dan), proučevanih v študiji intervala QT, kot v skupini terapevtskih odmerkov (enakovredno 200 mg izavukonazola na dan), so vključevali: glavobol, omotico, parestezije, zaspanost, motnje pozornosti, motnje okušanja, suha usta, drisko, hipestezijo, bruhanje, vročinske oblike, anksioznost, nemir, palpitacije, tahikardijo, fotofobijo in artralgijsko.

Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Izavukonazol se s hemodializo ne odstrani. Ni specifičnega antidota za izavukonazol. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko zdravljenje, derivat triazola in tetrazola, oznaka ATC: J02AC05

Mehanizem delovanja

Izavukonazol je aktivna spojina, ki nastane po peroralni ali intravenski uporabi izavukonazonijevega sulfata (glejte poglavje 5.2).

Izavukonazol ima dokazan fungicidni učinek z zaviranjem sinteze ergosterola, ključnega sestavnega dela celične membrane gliv, z inhibicijo od citokroma P-450 odvisnega encima lanosterola 14-alfa-demetilaze, ki je odgovoren za pretvorbo lanosterola v ergosterol. To ima za posledico kopičenje prekursorjev metiliziranega sterola in izčrpanje ergosterola v celični membrani, kar oslabi strukturo in funkcijo celične membrane gliv.

Mikrobiologija

V živalskih modelih diseminirane in pljučne aspergiloze je farmakodinamični indeks (PD), pomemben pri učinkovitosti, izpostavljenost, deljena z minimalno inhibitorno koncentracijo (MIK) (AUC/MIK). Jasne povezave med *in vitro* MIK in kliničnim odzivom za različne vrste (*Aspergillus* in *Mucorales*) niso uspeli dokazati.

Koncentracije izavukonazola, potrebnega za inhibicijo vrste *Aspergillus* in rodu/vrste reda *Mucorales* *in vitro*, so zelo spremenljive. Na splošno so koncentracije izavukonazola, potrebne za inhibicijo *Mucorales*, višje od tistih, potrebnih za inhibicijo večine vrste gliv *Aspergillus*.

Klinična učinkovitost je bila dokazana za naslednje vrste gliv *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, in *A. terreus* (glejte v nadaljevanju).

Mehanizem (mehanizmi) odpornosti

Zmanjšana občutljivost za triazolske antimikotike je bila povezana z mutacijami v kodiranju glivnih genov *cyp51A* in *cyp51B* za ciljno beljakovino lanosterol 14-alfa-demetilazo, ki je vključena v biosintezo ergosterola. Poročali so o zmanjšani *in vitro* dovzetnosti glivnih sevov za izavukonazol, prav tako pa ni mogoče izključiti navzkrižne odpornosti z vorikonazolom in drugimi triazolskimi antimikotiki.

Preglednica 5 Mejne vrednosti EUCAST

Vrsta gliv <i>Aspergillus</i>	Mejna vrednost minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤ S (občutljiva (susceptible))	> R (odporna (resistant))
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Trenutno ni dovolj podatkov za določitev kliničnih mejnih vrednosti za druge vrste gliv *Aspergillus*.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravljenje invazivne aspergiloze

Varnost in učinkovitost izavukonazola za zdravljenje odraslih bolnikov z invazivno aspergilozo so ocenili v dvojno slepi, z učinkovino nadzorovani klinični študiji pri 516 bolnikih z invazivno glivično boleznijo zaradi gliv rodu *Aspergillus* ali drugih nitastih gliv. Pri populaciji z namenom zdravljenja (ITT - intent-to treat) je 258 bolnikov prejelo izavukonazol, 258 bolnikov pa je prejelo vorikonazol. Izavukonazol so dajali intravensko (odmerek, enakovreden 200 mg izavukonazola) vsakih 8 ur v prvih 48 urah, nato pa intravenski ali peroralni odmerek enkrat na dan (odmerek, enakovreden 200 mg izavukonazola). Najdaljše trajanje zdravljenja, opredeljeno v protokolu, je bilo 84 dni. Mediana trajanja zdravljenja je bila 45 dni.

Celokupni odziv ob koncu zdravljenja (EOT - end-of-treatment) pri populaciji myITT (bolniki z dokazano in verjetno invazivno aspergilozo na podlagi preiskav citologije, histologije, kulture ali galaktomanana) je v slepem načinu ocenil neodvisni odbor za pregled podatkov. Populacija myITT je obsegala 123 bolnikov, ki so prejeli izavukonazol, in 108 bolnikov, ki so prejeli vorikonazol. Celokupni odziv pri tej populaciji je bil $n = 43$ (35 %) za izavukonazol in $n = 42$ (38,9 %) za vorikonazol. Prilagojena razlika zaradi zdravljenja (vorikonazol–izavukonazol) je bila 4,0 % (95 % interval zaupanja: -7,9; 15,9).

Smrtnost iz vseh vzrokov na 42. dan je bila pri tej populaciji 18,7 % za izavukonazol in 22,2 % za vorikonazol. Prilagojena razlika zaradi zdravljenja (izavukonazol–vorikonazol) je bila -2,7 (95 % interval zaupanja: -12,9; 7,5).

Zdravljenje zigomikoze

V nekontrolirani študiji odprtega tipa je 37 odraslih bolnikov z dokazano ali verjetno zigomikozo prejelo izavukonazol z istim režimom odmerjanja, kot se uporablja za zdravljenje invazivne aspergiloze. Mediana trajanja zdravljenja je bila 84 dni pri celokupni populaciji bolnikov z zigomikozo in 102 dni za 21 bolnikov, ki se predhodno niso zdravili za zigomikozo. Pri bolnikih z verjetno ali dokazano zigomikozo, kot jo je opredelil neodvisni odbor za pregled podatkov (DRC - Data Review Committee), je bila umrljivost iz vseh vzrokov po 84. dnevu 43,2 % (16/37) za celotno populacijo bolnikov, 42,9 % (9/21) za bolnike z zigomikozo, ki so kot primarno zdravljenje prejeli izavukonazol, in 43,8 % (7/16) za bolnike z zigomikozo, ki so bili odporni ali intolerantni na predhodno antimikotično terapijo (predvsem na zdravljenje na osnovi amfotericina B). DRC je ocenil, da je bila celokupna uspešnost ob koncu zdravljenja 11/35 (31,4 %), pri čemer je bilo 5 bolnikov

povsem ozdravljenih in 6 deloma ozdravljenih. Stabilen odziv je bil opažen pri dodatnih 10/35 bolnikov (28,6 %). Od 9 bolnikov z zigomikozo zaradi *Rhizopus spp.* so se 4 bolniki ugodno odzvali na izavukonazol. Pri 5 bolnikih z zigomikozo zaradi *Rhizomucor spp.* ni bilo opaziti nobenega ugodnega odziva. Klinične izkušnje pri drugih vrstah so zelo omejene (*Lichtheimia spp.* $n = 2$, *Cunninghamella spp.* $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Pediatrična populacija

Klinično varnost izavukonazola so ocenili pri 77 pediatričnih bolnikih, ki so prejeli vsaj 1 odmerek intravenskega ali peroralnega izavukonazola, vključno z 31 pediatričnimi bolniki, ki so prejeli izavukonazol v klinični študiji za zdravljenje invazivne aspergiloze ali zigomikoze. Izavukonazol je bil varen in so ga bolniki pri zdravljenju invazivne aspergiloze in zigomikoze s predvidenim trajanjem zdravljenja dobro prenašali.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Izavukonazonijev sulfat je vodotopno predzdravilo, ki ga je mogoče uporabljati v obliki intravenske infuzije ali peroralno v obliki trdih kapsul. Po dajanju zdravila esterase v plazmi izavukonazonijev sulfat hitro hidrolizirajo v aktivno spojino izavukonazol; koncentracije predzdravila v plazmi so zelo nizke in zaznavne le kratek čas po intravenskem odmerjanju.

Absorpcija

Po peroralni uporabi zdravila CRESEMBA pri zdravih odraslih preiskovancih se aktivna spojina izavukonazol absorbira in doseže največje koncentracije v plazmi (C_{max}) približno 2–3 ure po enkratnem in večkratnem odmerjanju (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Farmakokinetični parametri v stanju ravnotežja za izavukonazol po peroralni uporabi zdravila CRESEMBA pri zdravih odraslih

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

Kot je prikazano v preglednici 7 spodaj, absolutna biološka uporabnost izavukonazola po zaužitju enkratnega odmerka zdravila CRESEMBA znaša 98 %. Na osnovi teh ugotovitev je mogoče prehajati med intravenskim in peroralnim odmerjanjem.

Preglednica 7 Farmakokinetična primerjava peroralnega in intravenoznega odmerjanja (povprečje) pri odraslih

	Izavukonazol 400 mg, peroralno	Izavukonazol 400 mg, intravensko
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Razpolovna doba (v urah)	110	115

Vpliv hrane na absorpcijo

Pri peroralni uporabi zdravila CRESEMBA, enakovredni 400 mg izavukonazola z obrokom z visoko vsebnostjo maščob se je vrednost $C_{\max}$ izavukonazola zmanjšala za 9 %, vrednost AUC pa povečala za 9 %. Zdravilo CRESEMBA se lahko uporablja skupaj s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Izavukonazol se v veliki meri porazdeli, pri tem pa je povprečje porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}) približno 450 l. Izavukonazol se močno veže (> 99 %) na človeške plazemske beljakovine, predvsem na albumin.

Biotransformacija

Študije *in vitro* / *in vivo* kažejo, da so v presnovo izavukonazola vključeni CYP3A4, CYP3A5 in kasneje uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT).

Po enkratnem odmerku [ciano- ^{14}C] izavukonazonijevega in [piridinilmetil- ^{14}C] izavukonazonijevega sulfata pri ljudeh, je razen aktivne spojine (izavukonazola) in neaktivnega produkta cepitve prepoznanih več manj pomembnih metabolitov. Razen aktivne spojine, izavukonazola, ni bil opažen noben posamezen metabolit z vrednostjo AUC > 10 % celotnega radioaktivno označenega materiala.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega izavukonazonijevega sulfata pri zdravih osebah je bilo v blatu najdenega v povprečju 46,1 % radioaktivnega odmerka, v urinu pa 45,5 %.

Ledvično izločanje nespremenjenega izavukonazola je bilo manjše od 1 % uporabljenega odmerka.

Neaktivni produkt cepitve se izloča predvsem s presnovo in nadaljnjim ledvičnim izločanjem metabolitov.

Linearnost/nelinearnost

Študije pri zdravih osebah so pokazale, da je farmakokinetika izavukonazola sorazmerna odmerku v razponu do 600 mg na dan.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Pediatrični bolniki

Režime odmerjanja pri pediatričnih bolnikih so potrdili z modelom populacijske farmakokinetike (popFK), ki so ga razvili na podlagi podatkov iz 3 kliničnih študij ($n = 97$); te so vključevale 2 klinični študiji ($n = 73$), ki so ju izvedli pri pediatričnih bolnikih, starih od 1 do < 18 let, od katerih jih je 31 prejelo izavukonazol za zdravljenje invazivne aspergiloze ali zigomikoze.

Napovedane izpostavljenosti izavukonazolu pri pediatričnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi različnih starostnih skupin, mase, poti uporabe in odmerka, so prikazane v preglednici 8.

Preglednica 8 Vrednosti AUC ($\text{h} \cdot \text{mg/l}$) izavukonazola v stanju dinamičnega ravnovesja po starostnih skupinah, masi, poti uporabe in odmerku

Starostna skupina (leta)	Pot uporabe	Masa (kg)	Odmerek ¹	AUC _{ss} ($\text{h} \cdot \text{mg/L}$)
1 – < 3	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	intravenska	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	peroralna	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)

6 – < 18	peroralna	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	peroralna	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	peroralna	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	intravenska in peroralna	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	intravenska in peroralna	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Napovedane izpostavljenosti pri pediatričnih bolnikih, ne glede na pot uporabe in starostno skupino, so bile primerljive z izpostavljenostmi v stanju dinamičnega ravnovesja (AUC_{ss}) v klinični študiji, ki so jo izvedli pri odraslih bolnikih z okužbami, ki jih povzročajo vrste rodu *Aspergillus* in druge filamentozne glive (srednja vrednost AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l s standardnim odklonom (SD) = 55,9, glejte preglednico 8).

Napovedane izpostavljenosti pri režimu odmerjanja pri pediatričnih bolnikih so bile manjše od izpostavljenosti pri odraslih, ki so prejeli večkratne dnevne supratrapevtske odmerke izavukonazola 600 mg (preglednica 6) in pri katerih je bila pojavnost neželenih učinkov večja (glejte poglavje 4.9).

Ledvična okvara

V celokupnih vrednostih C_{max} in AUC izavukonazola niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb pri odraslih osebah z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Od 403 bolnikov, ki so prejeli izavukonazol v študiji 3. faze, je imelo 79 (20 %) bolnikov ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (GFR) nižjo od 60 ml/min/1,73 m². Pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna prilagoditev odmerka; to vključuje bolnike s končno ledvično odpovedjo. Izavukonazola ni mogoče zlahka odstraniti z dializo (glejte poglavje 4.2).

Podatkov pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Po tem, ko je 32 odraslih bolnikov z blago (Child-Pugh razred A) in 32 bolnikov z zmerno jetrno insuficienco (Child-Pugh razred B) prejelo enkratni 100 mg odmerek izavukonazola (16 intravensko in 16 peroralno pri vsakem razredu Child-Pugh) se je najnižja povprečna vrednost (po metodi najmanjših kvadratov) sistemske izpostavljenosti (AUC) povečala za 64 % v skupini razreda Child-Pugh A in za 84 % v skupini razreda Child-Pugh B v primerjavi z 32 zdravimi preiskovanci enake starosti in telesne mase z normalnim delovanjem jeter. Povprečna koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila za 2 % nižja pri skupini razreda Child-Pugh A, pri skupini razreda Child-Pugh B pa za 30 % nižja. Vrednotenje populacijske farmakokinetike izavukonazola pri zdravih osebah in bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je pokazala, da je imela populacija z blago jetrno okvaro 40 %, z zmerno jetrno okvaro pa 48 % nižje vrednosti očistka (CL) kot zdrava populacija.

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro ni potrebna.

Izavukonazola niso preučevali pri odraslih bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh razred C). Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva, razen če potencialne koristi odtehtajo tveganja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Podatkov pri pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri podganah in kuncih je bila sistemska izpostavljenost izavukonazolu, nižja od terapevtske stopnje, povezana z od odmerka odvisnim povečanjem pojavnosti anomalij okostja (nerazvita nadštevilna rebra) pri potomcih. Pri podganah je bila opažena tudi od odmerka odvisna povečana pojavnost fuzije zigomatičnega loka pri potomcih (glejte poglavje 4.6).

Pri dajanju 90 mg/kg/dan izavukonazonijevega sulfata podganam (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku) med

brejostjo do časa odstavitve mladiča od dojenja se je pokazala povečana perinatalna umrljivost mladičev. Izpostavljenost aktivni spojini izavukonazolu *in utero* ni vplivala na plodnost ali normalni razvoj preživelih mladičev.

Po intravenskem dajanju izavukonazonijevega sulfata, označenega s ^{14}C , doječim podganam, je bilo radioaktivno označeno spojino mogoče najti v mleku.

Izavukonazol ni vplival na plodnost podganih samcev ali samic, ki so jim dajali peroralne odmerke do 90 mg/kg/dan (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku).

Izavukonazol nima opaznega mutagenega ali genotoksičnega potenciala. Rezultati za izavukonazol so bili negativni pri bakterijskem preskusu reverzne mutacije, pokazala se je šibka klastogenost pri citotoksičnih koncentracijah v preskusu kromosomskih aberacij limfoma L5178Y tk+/- pri miših, pri *in vivo* mikronukleusnem preskusu na podganah pa se ni pokazalo biološko pomembno ali statistično značilno povečanje pogostnosti mikronukleusa.

Izavukonazol je v 2-letnih študijah kancerogenosti pri glodavcih pokazal kancerogeni potencial. Tumorji na jetrih in ščitnici so verjetno posledica mehanizma, specifičnega za glodavce, ki ni pomemben za ljudi. Pri samcih podgan so opazili kožne fibrome in fibrosarkome. Osnovni mehanizem tega učinka ni znan. Pri samicah podgan so opazili adenome endometrija in karcinome maternice, ki so verjetno posledica hormonskih motenj. Varnostne meje za te učinke ni. Pomena tumorjev kože in maternice za ljudi ni mogoče izključiti.

Izavukonazol je zaviral kalijeve kanalčke hERG in kalcijeve kanalčke L-tipa z vrednostjo IC_{50} 5,82 uM oziroma 6,57 uM (34- oziroma 38-kratnik človeške na beljakovine nevezane vrednosti C_{max} pri največjem priporočenem odmerku za ljudi). Toksikološke študije z 39-tedenskim ponavljajočim odmerjanjem *in vivo* pri opicah niso pokazala podaljšanja intervala QTcF pri odmerkih do 40 mg/kg/dan (približno 1,0-kratnik sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku 200 mg izavukonazola pri človeku).

Študije pri mladičih živali

Izavukonazonijev sulfat, ki so ga dajali podganjim mladičem, je pokazal podoben toksikološki profil, kakršnega so opazili pri odraslih živalih. Pri podganih mladičih so v jetrih in ščitnici opazili z zdravljenjem povezano toksičnost, ki so jo ocenili kot specifično za glodavce. Te spremembe ne veljajo za klinično pomembne. Na podlagi ravni brez opaženega neželenega učinka pri podganih mladičih so bile varnostne meje za izavukonazonijev sulfat približno 0,2- do 0,5-krat večje od sistemske izpostavljenosti pri kliničnem vzdrževalnem odmerku za pediatrične bolnike in podobne tistim, ki so jih opazili pri odraslih podganah.

Ocena tveganja za okolje (ERA – environmental risk assessment)

Ocena tveganja za okolje je pokazala, da lahko izavukonazol predstavlja tveganje za vodno okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

CRESEMBA 40 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule

magnezijev citrat (brezvodni)
mikrokristalna celuloza (E460)
smukec (E553b)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

stearinska kislina

Ovojnica kapsule

hipromeloza

rdeči železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

Črnilo

šelak (E904)

propilenglikol (E1520)

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

CRESEMBA 100 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule

magnezijev citrat (brezvodni)

mikrokristalna celuloza (E460)

smukec (E553b)

brezvoden koloidni silicijev dioksid

stearinska kislina

Ovojnica kapsule

hipromeloza

rdeči železov oksid (E172) (samo v telesu kapsule)

titanov dioksid (E171)

gelanski gumi

kalijev acetat

dinatrijev edetat

natrijev lavrilsulfat

Črnilo

šelak (E904)

propilenglikol (E1520)

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

CRESEMBA 40 mg trde kapsule:

35 trdih kapsul (v sedmih aluminijastih pretisnih omotih), pri čemer je žepek vsake kapsule povezan z žepkom s sušilnim sredstvom.

CRESEMBA 100 mg trde kapsule:

14 trdih kapsul (v dveh aluminijastih pretisnih omotih), pri čemer je žepek vsake kapsule povezan z žepkom s sušilnim sredstvom.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3.)

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CRESEMBA 40 mg trde kapsule:

Datum prve odobritve: 22. avgust 2024
Datum zadnjega podaljšanja:

CRESEMBA 100 mg trde kapsule:

Datum prve odobritve: 15. oktober 2015
Datum zadnjega podaljšanja: 13. avgust 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za vialo za 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
izavukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 200 mg izavukonazola (v obliki 372,6 mg izavukonazonijevega sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: manitol (E421) in žveplova kislina

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju
Uporabite linijski filter za infuzijo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1036/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Nalepka na viali za 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

CRESEMBA 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
izavukonazol

i.v. uporaba po rekonstituciji in redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

200 mg

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za 100 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 100 mg trde kapsule
izavukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg izavukonazola (v obliki 186,3 mg izavukonazonijevega sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

14 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

Pretisni omot vsebuje tudi sušilno sredstvo. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1036/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CRESEMBA 100 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za 100 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 100 mg trde kapsule
izavukonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne pogoltnite sušilnega sredstva

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla za 40 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 40 mg trde kapsule
izavukonazol

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 40 mg izavukonazola (v obliki 74,5 mg izavukonazonijevega sulfata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

35 trdih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo.

Pretisni omot vsebuje tudi sušilno sredstvo. Ne pogoltnite sušilnega sredstva.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/15/1036/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CRESEMBA 40 mg trde kapsule

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot za 40 mg trde kapsule

1. IME ZDRAVILA

CRESEMBA 40 mg trde kapsule
izavukonazol

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Basilea

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Ne pogoltnite sušilnega sredstva

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Cresemba 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje izavukonazol

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cresemba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cresemba
3. Kako uporabljati zdravilo Cresemba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cresemba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cresemba in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Cresemba

Zdravilo Cresemba je antimikotik, ki vsebuje učinkovino izavukonazol.

Kako deluje zdravilo Cresemba

Izavukonazol uničuje ali zaustavlja rast gliv, ki povzročajo okužbo.

Za kaj uporabljamo zdravilo Cresemba

Zdravilo Cresemba se uporablja pri bolnikih, starih 1 leto in več, za zdravljenje naslednjih glivičnih okužb:

- invazivne aspergiloze, ki jo povzroča gliva iz skupine "Aspergillus";
- zigomikoze, ki jo povzroča gliva iz skupine "Mucorales" pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z amfotericinom B ni primerno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Cresemba

Ne uporabljajte zdravila Cresemba

- če ste alergični na izavukonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate težavo s srčnim utripom, imenovano "družinski sindrom kratkega intervala QT",
- **če jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb,
 - visoke odmerke ritonavirja (več kot 200 mg vsakih 12 ur), ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
 - rifampicin, rifabutin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze,
 - karbamazepin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
 - zdravila iz skupine barbituratov, kot je fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in motenj spanja,
 - fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
 - šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji,
 - efavirenz, etravirin, ki se uporabljata pri okužbi s HIV,
 - nafcilin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Cresemba se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli v preteklosti alergijsko reakcijo na druge "azolske" antimikotike, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ali posakonazol,
- če imate hudo bolezen jeter. Zdravnik vas mora nadzirati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo Cresemba prenehajte uporabljati in takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika, hudo srbenje, znojenje, omotico ali omedlevico, hiter srčni utrip ali razbijanje v prsnem košu – to so lahko znaki hude alergijske reakcije (anafilaksije).

Težave med infuzijo zdravila Cresemba v veno

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- nizek krvni tlak, občutek zasoplosti, slabost s siljenjem na bruhanje, omotico, glavobol, mravljinčenje – zdravnik se lahko odloči, da prekine infuzijo.

Spremembe v delovanju jeter

Zdravilo Cresemba lahko včasih vpliva na delovanje jeter. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, medtem ko jemljete to zdravilo.

Kožne težave

Povejte zdravniku, če se vam pojavijo hudi mehurji na koži, ustih, očeh ali spolovilih.

Otroci in mladostniki

Zdravila Cresemba ne dajajte otrokom, mlajšim od 1 leta, ker ni podatkov o uporabi v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Cresemba

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Cresemba ali pa lahko zdravilo Cresemba vpliva na način njihovega delovanja, če jih jemljete hkrati.

Še zlasti ne smete uporabljati tega zdravila in obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb,
- visoke odmerke ritonavirja (več kot 200 mg vsakih 12 ur), ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
- rifampicin, rifabutin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze,
- karbamazepin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
- zdravila iz skupine barbituratov, kot je fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in motenj spanja,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
- šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji,
- efavirenz, etravirin, ki se uporabljata pri okužbi s HIV,
- nafcilin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah.

Tega zdravila ne uporabljajte, razen če vam zdravnik ne predpiše drugače, in obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rufinamid ali druga zdravila, ki skrajšajo interval QT na elektrokardiogramu (EKG),
- aprepitant, ki se uporablja za preprečevanje slabosti in bruhanja pri zdravljenju raka,
- prednizon, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa,
- pioglitazon, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj bosta morda potrebna prilagoditev odmerka ali nadzor za zagotovitev, da bodo zdravila še vedno imela želeni učinek:

- ciklosporin, takrolimus in sirolimus, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presadka,
- ciklofosfamid, ki se uporablja pri zdravljenju raka,
- digoksin, ki se uporablja pri zdravljenju srčnega popuščanja ali neenakomernega srčnega utripa,
- kolhicin, ki se uporablja za zdravljenje izbruha protina,
- dabigatran eteksilat, ki se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov po operativni vsaditvi umetnega kolka ali kolena,
- klaritromicin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah,
- sakvinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin ali kombinacija lopinavirja/ritonavirja, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
- alfentanil, fentanil, ki se uporabljata proti močnim bolečinam,
- vinkristin, vinblastin, ki se uporabljata za zdravljenje raka,
- mofetilmikofenolat (MMF), ki se uporablja pri bolnikih po presaditvi,
- midazolam, ki se uporablja pri hudi nespečnosti in stresu,
- bupropion, ki se uporablja pri depresiji,
- metformin, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan, ki se uporabljajo za zdravljenje različnih vrst raka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo.

Ne jemljite zdravila Cresemba, če ste noseči, razen če vam zdravnik predpiše drugače. To je zato, ker ni znano, ali lahko zdravilo vpliva na nerojenega otroka ali mu škoduje.

Če jemljete zdravilo Cresemba, ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Cresemba se lahko počutite zmedeni, utrujeni ali zaspani. Zaradi njega lahko tudi omedlite. Zato bodite med vožnjo ali upravljanjem strojev zelo previdni.

3. Kako uporabljati zdravilo Cresemba

Zdravilo Cresemba vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.

Priporočeni odmerek je, kot sledi:

	Začetni odmerek v prvih 2 dneh (vsakih 8 ur v prvih 48 urah)¹	Vzdrževalni odmerek po prvih 2 dneh (enkrat na dan)²
Odrasli	200 mg izavukonazola (1 viala)	200 mg izavukonazola (1 viala)
Mladostniki in otroci, stari od 1 leta do manj kot 18 let		
Telesna masa < 37 kg	5,4 mg/kg izavukonazola	5,4 mg/kg izavukonazola
Telesna masa ≥ 37 kg	200 mg izavukonazola (1 viala)	200 mg izavukonazola (1 viala)
¹ Skupno 6 aplikacij.		
² S tem je treba začeti od 12 do 24 ur po zadnjem začetnem odmerku.		

Ta odmerek boste prejeli, dokler vam zdravnik ne predpiše drugače. Zdravljenje z zdravilom Cresemba sme biti daljše od 6 mesecev, če zdravnik meni, da je potrebno.

Vialo boste prejeli kot infuzijo v veno od zdravnika ali medicinske sestre.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Cresemba, kot bi smeli

Če menite, da ste prejeli preveč zdravila Cresemba, se takoj posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Morda boste imeli več neželenih učinkov, kot so:

- glavobol, omotičnost, nemirnost ali zaspanost,
- mravljinčenje, zmanjšana občutljivost za dotik ali zmanjšana občutljivost v ustih,
- težave pri zavedanju stvari, vročinski oblivi, občutek tesnobe, bolečine v sklepih,
- spremembe okušanja, suha usta, driska, bruhanje,
- občutenje svojega srčnega utripa, hitrejši srčni utrip, večja občutljivost na svetlobo.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Cresemba

Ker boste to zdravilo uporabljali pod strogim zdravniškim nadzorom, je malo verjetno, da bi izpustili odmerek. Kljub temu obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če menite, da je bil odmerek pozabljen.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Cresemba

Zdravljenje z zdravilom Cresemba bo trajalo tako dolgo, kot vam predpiše zdravnik. Le tako zagotovimo, da bo glivična okužba odpravljena.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Cresemba prenehajte uporabljati in takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hudo alergijsko reakcijo (anafilaksijo), na primer nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika, hudo srbenje, znojenje, omotico ali omedlevico, hiter srčni utrip ali razbijanje v prsnem košu.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hude mehurje na koži, ustih, očeh ali spolovilih.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nizka raven kalija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- zmedenost (delirij),
- glavobol,
- zaspanost,
- vnetje ven, ki lahko privede do krvnih strdkov,
- zasoplost ali nenadno in hudo težko dihanje,
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu,
- spremembe v delovanju jeter, vidne v rezultatih krvnih preiskav,
- izpuščaj, srbenje,
- ledvična odpoved (simptomi lahko vključujejo otekanje nog),
- bolečina v prsnem košu, občutek utrujenosti ali zaspanosti,
- težave na mestu injiciranja.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število levkocitov – lahko poveča tveganje za okužbe in zvišano telesno temperaturo,

- zmanjšano število trombocitov – lahko poveča tveganje za krvavenje in modrice,
- zmanjšano število eritrocitov – lahko povzroči občutek šibkosti, zasoplost ali bledico,
- hudo zmanjšanje števila eritrocitov – povzroči občutek šibkosti, modrice in poveča verjetnost okužb,
- izpuščaj, otekanje ustnic, ust, jezika ali žrela s težkim dihanjem (preobčutljivost),
- nizka raven sladkorja v krvi,
- nizka raven magnezija v krvi,
- nizka raven beljakovine albumin v krvi,
- zmanjšana absorpcija hranil iz vaše prehrane (nedohranjenost),
- depresija, težave s spanjem,
- epileptični krči, omedlevica ali občutek, da boste omedleli, omotica,
- občutek mravljinčenja, žgečkanja ali zbadanja v koži (parestezije),
- spremenjeno duševno stanje (encefalopatija),
- spremembe okusa (dizgezija),
- občutek vrtenja ali vrtoглаvica,
- težave s srčnim utripom – to je lahko prehitro, neenakomerno ali pa zaznate dodatne srčne utripe; razvidno je na vašem elektrokardiogramu (EKG),
- težave s krvnim obtokom,
- nizek krvni tlak,
- piskajoče dihanje, zelo hitro dihanje, izkašljevanje krvi ali krvavkast izmeček, krvavitve iz nosu,
- prebavne motnje,
- zaprtje,
- občutek napihnjenosti (abdominalna distenzija),
- povečana jetra,
- vnetje jeter,
- težave s kožo, rdeče ali vijolične lise na koži (petehije), vnetje kože (dermatitis), izpadanje las,
- bolečine v hrbtu,
- otekanje okončin,
- občutek šibkosti, močne utrujenosti ali zaspanosti ali splošno slabo počutje.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- anafilaksija (huda alergijska reakcija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cresemba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cresemba

- Učinkovina je izavukonazol. Ena viala vsebuje 372,6 mg izavukonazonijevega sulfata, kar ustreza 200 mg izavukonazola.
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so manitol (E421) in žveplova kislina.

Izgled zdravila Cresemba in vsebina pakiranja

Zdravilo Cresemba 200 mg je pakirano v stekleni viali za enkratno uporabo v obliki praška za koncentrat za raztopino za infundiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Zdravilo Cresemba 200 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred infundiranjem rekonstituirati in razredčiti.

Rekonstitucija

Eno vialo praška za koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pripraviti z dodajanjem 5 ml vode za injekcije v vialo. Rekonstituirani koncentrat vsebuje 40 mg izavukonazola na ml. Vialo je treba pretresti, da se prašek popolnoma raztopi. Pripravljeno raztopino je treba vizualno pregledati glede delcev in obarvanja. Pripravljeni koncentrat mora biti prozoren in brez vidnih delcev. Pred dajanjem ga je treba nadalje razredčiti.

Redčenje

Odrasli in pediatrični bolniki s telesno maso 37 kg in več:

Po rekonstituciji je treba celotno vsebino pripravljenega koncentrata odvzeti iz viala in jo dodati v infuzijsko vrečko, ki vsebuje 250 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopine dekstroze. Infuzijska raztopina vsebuje približno 0,8 mg izavukonazola na ml.

Pediatrični bolniki s telesno maso manj kot 37 kg:

Končna koncentracija infuzijske raztopine mora biti v razponu od 0,4 do 0,8 mg izavukonazola na ml. Višjim koncentracijam se je treba izogibati, saj lahko povzročijo lokalno draženje na mestu infundiranja.

Da dobite končno koncentracijo, je treba iz vial odvzeti ustrezni volumen rekonstituiranega koncentrata glede na priporočila o odmerjanju pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 3) in ga dodati v infuzijsko vrečko, ki vsebuje ustrezno količino vehikla.

Ustrezni volumen infuzijske vrečke je treba izračunati na naslednji način:

$$[\text{potrebni odmerek (mg)/končna koncentracija (mg/ml)}] - \text{volumen koncentrata (ml)}$$

Koncentrat lahko redčite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze.

Dajanje

Po razredčenju rekonstituiranega koncentrata so v razredčeni raztopini lahko vidni drobni beli do prosojni delci izavukonazola, ki ne tvorijo usedline (se pa odstranijo z linijsko filtracijo). Razredčeno raztopino je treba rahlo mešati ali pa vrečko valjati, da minimiziramo nastajanje delcev. Treba se je izogibati nepotrebnim vibracijam ali močnemu stresanju raztopine. Raztopino za infundiranje je treba dajati preko infuzijskega kompleta z linijskim filtrom (velikost por 0,2 µm do 1,2 µm), izdelanim iz polietersulfona (PES). Uporabite lahko infuzijske črpalke, ki jih je treba namestiti pred infuzijskim kompletom. Ne glede na velikost uporabljenega vsebnika z infuzijsko raztopino je treba dati celoten volumen vsebnika, da zagotovite dajanje celotnega odmerka.

Izavukonazol se ne sme infundirati v isto linijo ali kanilo sočasno z drugimi intravenskimi zdravili.

Kemična in fizikalna stabilnost med uporabo po rekonstituciji in redčenju je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ter za 6 ur pri sobni temperaturi.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, so čas in pogoji shranjevanja pred uporabo odgovornost uporabnika, običajno pa čas ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta bili rekonstitucija in redčenje opravljeni v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

Če je mogoče, je treba intravensko dajanje izavukonazola zaključiti v roku 6 ur po rekonstituciji in redčenju pri sobni temperaturi. Če to ni mogoče, je treba raztopino za infundiranje takoj po redčenju shraniti v hladilniku, infuzijo pa je treba zaključiti v 24 urah.

Obstoječo intravensko linijo je treba sprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje ali 50 mg/ml (5 %) raztopino dekstroze.

To zdravilo je samo za enkratno uporabo. Delno uporabljene vial zavrzite.

Navodilo za uporabo

Cresemba 40 mg trde kapsule **Cresemba 100 mg trde kapsule** izavukonazol

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cresemba in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cresemba
3. Kako jemati zdravilo Cresemba
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cresemba
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Cresemba in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Cresemba

Zdravilo Cresemba je antimikotik, ki vsebuje učinkovino izavukonazol.

Kako deluje zdravilo Cresemba

Izavukonazol uničuje ali zaustavlja rast gliv, ki povzročajo okužbo.

Za kaj uporabljamo zdravilo Cresemba

Zdravilo Cresemba se uporablja pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 6 let in več, za zdravljenje naslednjih glivičnih okužb:

- invazivne aspergiloze, ki jo povzroča gliva iz skupine "Aspergillus";
- zigomikoze, ki jo povzroča gliva iz skupine "Mucorales" pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z amfotericinom B ni primerno.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cresemba

Ne jemljite zdravila Cresemba

- če ste alergični na izavukonazol ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate težavo s srčnim utripom, imenovano "družinski sindrom kratkega intervala QT",
- **če jemljete katero od naslednjih zdravil:**
 - ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb,
 - visoke odmerke ritonavirja (več kot 200 mg vsakih 12 ur), ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
 - rifampicin, rifabutin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze,
 - karbamazepin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
 - zdravila iz skupine barbituratov, kot je fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in motenj spanja,
 - fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
 - šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji,
 - efavirenz, etravirin, ki se uporabljata pri okužbi s HIV,

- nafcilin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Cresemba se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če ste imeli v preteklosti alergijsko reakcijo na druge "azolske" antimikotike, kot so ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ali posakonazol,
- če imate hudo bolezen jeter. Zdravnik vas mora nadzirati zaradi možnih neželenih učinkov.

Bodite pozorni na neželene učinke

Zdravilo Cresemba prenehajte jemati in takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika, hudo srbenje, znojenje, omotico ali omedlevico, hiter srčni utrip ali razbijanje v prsnem košu – to so lahko znaki hude alergijske reakcije (anafilaksije).

Spremembe v delovanju jeter

Zdravilo Cresemba lahko včasih vpliva na delovanje jeter. Zdravnik bo morda opravil krvne preiskave, medtem ko jemljete to zdravilo.

Kožne težave

Povejte zdravniku, če se vam pojavijo hudi mehurji na koži, ustih, očeh ali spolovilih.

Otroci in mladostniki

Kapsul zdravila Cresemba ne dajajte otrokom, starim od 1 leta do 6 let, saj te oblike zdravila niso preskušali v tej starostni skupini. Otrokom, starejšim od 6 let, in mladostnikom s telesno maso vsaj 32 kg lahko zdravnik predpiše zdravilo Cresemba 100 mg kapsule. Za otroke ali mladostnike, ki ne morejo pogoltniti kapsul, so primernejše druge oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo Cresemba

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Cresemba ali pa lahko zdravilo Cresemba vpliva na način njihovega delovanja, če jih jemljete hkrati.

Še zlasti ne jemljite tega zdravila in obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- ketokonazol, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb,
- visoke odmerke ritonavirja (več kot 200 mg vsakih 12 ur), ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
- rifampicin, rifabutin, ki se uporabljata za zdravljenje tuberkuloze,
- karbamazepin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
- zdravila iz skupine barbituratov, kot je fenobarbital, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije in motenj spanja,
- fenitoin, ki se uporablja za zdravljenje epilepsije,
- šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora proti depresiji,
- efavirenz, etravirin, ki se uporabljata pri okužbi s HIV,
- nafcilin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah.

Tega zdravila ne jemljite, razen če vam zdravnik ne predpiše drugače, in obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- rufinamid ali druga zdravila, ki skrajšajo interval QT na elektrokardiogramu (EKG),
- aprepitant, ki se uporablja za preprečevanje slabosti in bruhanja pri zdravljenju raka,
- prednizon, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa,
- pioglitazon, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil, saj bosta morda potrebna prilagoditev odmerka ali nadzor za zagotovitev, da bodo zdravila še vedno imela želeni učinek:

- ciklosporin, takrolimus in sirolimus, ki se uporabljajo za preprečevanje zavrnitve presadka,
- ciklofosfamid, ki se uporablja pri zdravljenju raka,
- digoksin, ki se uporablja pri zdravljenju srčnega popuščanja ali neenakomernega srčnega utripa,
- kolhicin, ki se uporablja za zdravljenje izbruha protina,
- dabigatran eteksilat, ki se uporablja za preprečevanje krvnih strdkov po operativni vsaditvi umetnega kolka ali kolena,
- klaritromicin, ki se uporablja pri bakterijskih okužbah,
- sakvinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin ali kombinacija lopinavirja/ritonavirja, ki se uporabljajo pri okužbi s HIV,
- alfentanil, fentanil, ki se uporabljata proti močnim bolečinam,
- vinkristin, vinblastin, ki se uporabljata za zdravljenje raka,
- mofetilmikofenolat (MMF), ki se uporablja pri bolnikih po presaditvi,
- midazolam, ki se uporablja pri hudi nespečnosti in stresu,
- bupropion, ki se uporablja pri depresiji,
- metformin, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan, ki se uporabljajo za zdravljenje različnih vrst raka.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Ne jemljite zdravila Cresemba, če ste noseči, razen če vam zdravnik predpiše drugače. To je zato, ker ni znano, ali lahko zdravilo vpliva na nerojenega otroka ali mu škoduje.

Če jemljete zdravilo Cresemba, ne smete dojit.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zaradi zdravila Cresemba se lahko počutite zmedeni, utrujeni ali zaspani. Zaradi njega lahko tudi omedlite. Zato bodite med vožnjo ali upravljanjem strojev zelo previdni.

3. Kako jemati zdravilo Cresemba

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je, kot sledi:

Odrasli bolniki		
	Začetni odmerek (trikrat na dan)¹	Običajni odmerek po prvih 2 dneh: enkrat na dan²
vsakih 8 ur med 1. in 2. dnevom	skupni dnevni odmerek med 1. in 2. dnevom	
dve 100 mg kapsuli	šest 100 mg kapsul	dve 100 mg kapsuli
¹ Skupno 6 odmerkov.		
² S tem je treba začeti od 12 do 24 ur po zadnjem začetnem odmerku.		

Pediatrični bolniki, stari od 6 let do manj kot 18 let			
Telesna masa (kg)	Začetni odmerek (trikrat na dan)¹		Običajni odmerek po prvih 2 dneh: enkrat na dan²
	vsakih 8 ur med 1. in 2. dnevom	skupni dnevni odmerek med 1. in 2. dnevom	
od 16 kg do < 18 kg	dve 40 mg kapsuli	šest 40 mg kapsul	dve 40 mg kapsuli
od 18 kg do < 25 kg	tri 40 mg kapsule	devet 40 mg kapsul	tri 40 mg kapsule
od 25 kg do < 32 kg	štiri 40 mg kapsule	dvanajst 40 mg kapsul	štiri 40 mg kapsule
od 32 kg do < 37 kg	ena 100 mg kapsula in dve 40 mg kapsuli	tri 100 mg kapsule in šest 40 mg kapsul	ena 100 mg kapsula in dve 40 mg kapsuli
≥ 37 kg	pet 40 mg kapsul ali dve 100 mg kapsuli	petnajst 40 mg kapsul ali šest 100 mg kapsul	pet 40 mg kapsul ali dve 100 mg kapsuli
¹ Skupno 6 odmerkov.			
² S tem je treba začeti od 12 do 24 ur po zadnjem začetnem odmerku.			

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Uporabe zdravila Cresemba 100 mg kapsule pri otrocih in mladostnikih niso preučevali. Zdravnik lahko da zdravilo Cresemba 100 mg kapsule otrokom in mladostnikom s telesno maso vsaj 32 kg.

Za otroke ali mladostnike, ki ne morejo pogoltniti kapsul, so primernejše druge oblike tega zdravila; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Ta odmerek boste prejemali, dokler vam zdravnik ne predpiše drugače. Zdravljenje z zdravilom Cresemba sme biti daljše od 6 mesecev, če zdravnik meni, da je potrebno.

Kapsule se lahko uporabljajo skupaj s hrano ali brez nje. Kapsule pogoltnite cele. Ne žvečite, drobite, raztopite ali odprite kapsul.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cresemba, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Cresemba, kot bi ga smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. Vzemite zdravilo s sabo, da bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Morda boste imeli več neželenih učinkov, kot so:

- glavobol, omotičnost, nemirnost ali zaspanost,
- mravljinčenje, zmanjšana občutljivost za dotik ali zmanjšana občutljivost v ustih,
- težave pri zavedanju stvari, vročinski oblivi, občutek tesnobe, bolečine v sklepih,
- spremembe okušanja, suha usta, driska, bruhanje,
- občutenje svojega srčnega utripa, hitrejši srčni utrip, večja občutljivost na svetlobo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Cresemba

Kapsule vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljeni odmerek izpustite.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Cresemba

Ne prenehajte jemati zdravila Cresemba, razen če vam je tako naročil zdravnik. Pomembno je, da to zdravilo jemljete tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. Le tako zagotovimo, da bo glivična okužba odpravljena.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravilo Cresemba prenehajte jemati in takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hudo alergijsko reakcijo (anafilaksijo), na primer nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, otekanje obraza, ustnic, ust ali jezika, hudo srbenje, znojenje, omotico ali omedlevico, hiter srčni utrip ali razbijanje v prsnem košu.

Takoj obvestite zdravnika, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- hude mehurje na koži, ustih, očeh ali spolovilih.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- nizka raven kalija v krvi,
- zmanjšan apetit,
- zmedenost (delirij),
- glavobol,
- zaspanost,
- vnetje ven, ki lahko privede do krvnih strdkov,
- zasoplost ali nenadno in hudo težko dihanje,
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu,
- spremembe v delovanju jeter, vidne v rezultatih krvnih preiskav,
- izpuščaj, srbenje,
- ledvična odpoved (simptomi lahko vključujejo otekanje nog),
- bolečina v prsnem košu, občutek utrujenosti ali zaspanosti.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število levkocitov – lahko poveča tveganje za okužbe in zvišano telesno temperaturo,
- zmanjšano število trombocitov – lahko poveča tveganje za krvavenje in modrice,
- zmanjšano število eritrocitov – lahko povzroči občutek šibkosti, zasoplost ali bledico,
- hudo zmanjšanje števila eritrocitov – povzroči občutek šibkosti, modrice in poveča verjetnost okužb,
- izpuščaj, otekanje ustnic, ust, jezika ali žrela s težkim dihanjem (preobčutljivost),
- nizka raven sladkorja v krvi,
- nizka raven magnezija v krvi,
- nizka raven beljakovine albumin v krvi,
- zmanjšana absorpcija hranil iz vaše prehrane (nedohranjenost),
- depresija, težave s spanjem,
- epileptični krči, omedlevica ali občutek, da boste omedleli, omotica,
- občutek mravljinčenja, žgečkanja ali zbadanja v koži (parestezije),
- spremenjeno duševno stanje (encefalopatija),
- spremembe okusa (dizgevzija),
- občutek vrtenja ali vrtoглаvica,
- težave s srčnim utripom – to je lahko prehitro, neenakomerno ali pa zaznate dodatne srčne utripe; razvidno je na vašem elektrokardiogramu (EKG),
- težave s krvnim obtokom,
- nizek krvni tlak,
- piskajoče dihanje, zelo hitro dihanje, izkašljevanje krvi ali krvavkast izmeček, krvavitve iz nosu,

- prebavne motnje,
- zaprtje,
- občutek napihnjenosti (abdominalna distenzija),
- povečana jetra,
- vnetje jeter,
- težave s kožo, rdeče ali vijolične lise na koži (petehije), vnetje kože (dermatitis), izpadanje las,
- bolečine v hrbtu,
- otekanje okončin,
- občutek šibkosti, močne utrujenosti ali zaspanosti ali splošno slabo počutje.

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo:

- anafilaksija (huda alergijska reakcija).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Cresemba

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete jemati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Cresemba

- Učinkovina je izavukonazol. Ena kapsula vsebuje bodisi 74,5 mg izavukonazonijevega sulfata, kar ustreza 40 mg izavukonazola (pri zdravilu Cresemba 40 mg trde kapsule) ali 186,3 mg izavukonazonijevega sulfata, kar ustreza 100 mg izavukonazola (pri zdravilu Cresemba 100 mg trde kapsule).
- Druge sestavine zdravila so:
 - vsebina kapsule: magnezijev citrat (brezvodni), mikrokristalna celuloza (E460), smukec (E553b), brezvodni koloidni silicijev dioksid, stearinska kislina.
 - ovojnica kapsule pri zdravilu Cresemba 40 mg trde kapsule: hipromeloza, rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171).
 - ovojnica kapsule pri zdravilu Cresemba 100 mg trde kapsule: hipromeloza, rdeči železov oksid (E172) (le v telesu kapsule), titanov dioksid (E171), gelanski gumi, kalijev acetat, dinatrijev edetat, natrijev lavrilsulfat.
 - črnilo: šelak (E904), propilenglikol (E1520), kalijev hidroksid, črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Cresemba in vsebina pakiranja

Zdravilo Cresemba 40 mg trde kapsule so rdečkasto-rjave kapsule s pokrovčkom, na katerem je s črnim črnilom odtisnjena oznaka "CR40".

Zdravilo Cresemba 100 mg so kapsule z rdečkasto-rjavim telesom, na katerem je s črnim črnilom odtisnjena oznaka "100", ter belim pokrovčkom s črno odtisnjeno oznako "C".

Zdravilo Cresemba 40 mg trde kapsule je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 35 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 7 aluminijastih pretisnih omotov, v vsakem od katerih je 5 kapsul.

Zdravilo Cresemba 100 mg trde kapsule je na voljo v škatlah, ki vsebujejo 14 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 2 aluminijasta pretisna omota, v vsakem od katerih je 7 kapsul.

Vsak žep s kapsulo je povezan z žepkom, ki vsebuje sušilno sredstvo za zaščito kapsul pred vlago.

Ne prebodite pretisnega omota, ki vsebuje sušilno sredstvo.

Ne pogoltnite ali uporabite sušilnega sredstva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Združeno kraljestvo (Severna Irska)

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih
in zdravljenju.