

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA 200 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 200 mg izavukonazola (u obliku 372,6 mg izavukonazonijevog sulfata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

Bijeli do žuti prašak

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRESEMBA je indicirana u odraslih za liječenje

- invazivne aspergiloze
- mukormikoze u bolesnika koji ne mogu uzimati amfotericin B (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1)

Treba obratiti pozornost na službene smjernice o odgovarajućoj uporabi lijekova protiv gljivica.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dok se čeka potvrda bolesti specifičnim dijagnostičkim testovima, može se uvesti rana ciljana terapija (preemptivna terapija ili terapija uvjetovana dijagnozom). Međutim, potrebno je na odgovarajući način prilagoditi terapiju antimikoticima kada rezultati navedenih testova budu dostupni.

Udarne doze

Preporučena udarna doza je jedna bočica nakon rekonstitucije i razrjeđivanja (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati u prvih 48 sati (ukupno 6 primjena).

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja je jedna bočica nakon rekonstitucije i razrjeđivanja (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola) jedanput na dan, počevši 12 do 24 sata nakon zadnje udarne doze.

Trajanje terapije potrebno je odrediti na temelju kliničkog odgovora (vidjeti dio 5.1).

Kod dugotrajnog liječenja, duljeg od 6 mjeseci, potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika (vidjeti dijelove 5.1. i 5.3).

Prelazak na oralni izavukonazol

CRESEMBA je dostupna i u obliku tvrdih kapsula koje sadrže 100 mg izavukonazola.

Zbog visoke oralne bioraspodivnosti (98%, vidjeti dio 5.2), prelazak s intravenske na peroralnu primjenu i obrnuto primjeren je kada je klinički indiciran.

Starije osobe

Dozu nije potrebno prilagođavati u starijih bolesnika; međutim klinička iskustva sa starijim bolesnicima su ograničena.

Oštećenje bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika s oštećenjem bubrega; uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre

Dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadiji A i B) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2).

Izavukonazol nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist koja bi nadmašila rizike (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka CRESEMBA u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Intravenski.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

CRESEMBA se mora rekonstituirati i zatim dodatno razrijediti do koncentracije koja odgovara približno 0,8 mg/mL izavukonazola, prije primjene intravenskom infuzijom tijekom najmanje 1 sata, kako bi se umanjio rizik od reakcija povezanih s infuzijom. Infuzija se mora primjenjivati uporabom kompleta za infuziju s ugrađenim filtrom s mikroporoznom membranom izrađenom od polietersulfona (PES) i porama veličine od 0,2 µm do 1,2 µm. CRESEMBA se smije davati samo kao intravenska infuzija.

Za detaljne upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka CRESEMBA prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena s visokim dozama ritonavira (>200 mg svakih 12 sati) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbiturata s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili s umjerenim induktorima CYP3A4/5 poput efavirenza, nafcilina i etravirina (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Preosjetljivost

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji su preosjetljivi na druge antimikotike iz skupine azola. Preosjetljivost na izavukonazol može rezultirati nuspojavama koje uključuju: hipotenziju, zatajenje disanja, dispneju, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, pruritus i osip.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom intravenske primjene izavukonazola, prijavljene su reakcije povezane s infuzijom koje uključuju hipotenziju, dispneju, omaglicu, paraestezije, mučninu i glavobolju (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave ovakvih reakcija infuziju treba obustaviti.

Teške nuspojave na koži

Teške nuspojave na koži, poput Stevens-Johnsonova sindroma, prijavljene su tijekom liječenja antimikoticima iz skupine azola. Ako se u bolesnika pojavi teška nuspojava na koži, terapiju lijekom CRESEMBA treba obustaviti.

Kardiovaskularne reakcije

Skraćenje QT intervala

Izavukonazol je kontraindiciran u bolesnika s nasljednim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti dio 4.3). U ispitivanju QT intervala sa zdravim ispitanicima, izavukonazol je skratio QTc interval ovisno o koncentraciji. Za režim liječenja dozom od 200 mg, razlika srednje vrijednosti procijenjene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square mean*, LSM) u odnosu na placebo bila je 13,1 ms, 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Povećanje doze na 600 mg rezultiralo je LSM-razlikom u odnosu na placebo od 24,6 ms, 2 sata nakon primjene doze [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Potreban je oprez kod propisivanja izavukonazola bolesnicima koji uzimaju druge lijekove za koje se zna da skraćuju QT interval, poput rufinamida.

Povišene jetrene transaminaze ili hepatitis

Povišene jetrene transaminaze prijavljene su u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Povišene jetrene transaminaze rijetko su zahtijevale prekid uzimanja izavukonazola. Potrebno je razmotriti praćenje jetrenih enzima ako je klinički indicirano. Hepatitis je prijavljen uz azolne antifungalne lijekove uključujući izavukonazol.

Teško oštećenje jetre

Izavukonazol nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Primjena u ovih bolesnika se ne preporučuje osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike. Te je bolesnike potrebno pažljivo pratiti, kako bi se uočila moguća toksičnost lijeka (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2).

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Inhibitori CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3). Kod snažnog inhibitora CYP3A4 lopinavira/ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod ostalih snažnih inhibitora CYP3A4/5 može se očekivati manje izražen učinak. Nije potrebno prilagođavati dozu izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu povećati (vidjeti dio 4.5).

Induktori CYP3A4/5

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi pa istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako postoji potencijalna korist za bolesnika koja bi nadmašila rizike (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP3A4/5 uključujući imunosupresive

Izavukonazol se može smatrati umjerenim inhibitorom CYP3A4/5, a sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 može se povećati kada se istodobno primjenjuju s izavukonazolom. Istodobna primjena izavukonazola sa supstratima CYP3A4 poput imunosupresiva takrolimusa, sirolimusa ili ciklosporina može povećati sistemska izloženost ovim lijekovima. Odgovarajuće terapijsko praćenje koncentracije lijeka i prilagodba doze mogu biti potrebni tijekom istodobne primjene (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP2B6

Izavukonazol je induktor CYP2B6. Sistemska izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2B6 može se smanjiti kada se primjenjuju istodobno s izavukonazolom. Stoga se preporučuje oprez kod istodobne primjene supstrata CYP2B6, naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput ciklofosfamida, s izavukonazolom. Primjena supstrata CYP2B6 efavirenza s izavukonazolom je kontraindicirana, jer je efavirenz umjereni induktor CYP3A4/5 (vidjeti dio 4.3).

Supstrati P-gp

Izavukonazol može povećati izloženost lijekovima koji su supstrati za P-gp. Prilagodba doze lijekova koji su supstrati za P-gp, a naročito lijekova s uskim terapijskim indeksom poput digoksina, kolhicina i dabigatraneteksilata, može biti potrebna kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno s izavukonazolom (vidjeti dio 4.5).

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci za izavukonazol u liječenju mukormikoze ograničeni su na podatke iz jednog prospektivnog nekontroliranog kliničkog ispitivanja na 37 bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarno liječenje ili zato što drugi antimikotici (prvenstveno amfotericin B) nisu bili prikladni.

Za pojedinačne vrste gljivica *Mucorales*, podaci o kliničkoj djelotvornosti su vrlo ograničeni, često na jednog ili dva bolesnika (vidjeti dio 5.1). Podaci o osjetljivosti bili su dostupni samo za malu podskupinu slučajeva. Ovi podaci upućuju da su koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrlo različite među rodovima/vrstama unutar reda *Mucorales* i općenito više od koncentracija koje su potrebne za inhibiciju vrsta *Aspergillus*. Treba primijetiti da nije bilo ispitivanja utvrđivanja doza za mukormikozu te su bolesnici primali dozu izavukonazola koja je jednaka onoj kod liječenja invazivne aspergiloze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Mogući utjecaj lijekova na farmakokinetička svojstva izavukonazola

Izavukonazol je supstrat za CYP3A4 i CYP3A5 (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može povećati koncentracije izavukonazola u plazmi. Istodobna primjena lijekova koji su induktori CYP3A4 i/ili CYP3A5 može sniziti koncentracije izavukonazola u plazmi.

Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim inhibitorom CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindicirana, jer taj lijek može značajno povećati koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Kod snažnog inhibitora CYP3A4 lopinavira/ritonavira, uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod drugih snažnih inhibitora CYP3A4, poput klaritromicina, indinavira i sakvinavira, može se očekivati manje izražen učinak, na temelju njihove relativne potentnosti. Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola kada se primjenjuje istodobno sa snažnim inhibitorima CYP3A4/5, međutim preporučuje se oprez, jer se nuspojave na lijek mogu pojačati (vidjeti dio 4.4).

Nije potrebna prilagodba doze kod umjerenih do slabih inhibitora CYP3A4/5.

Lijekovi koji induciraju CYP3A4/5

Istodobna primjena izavukonazola sa snažnim induktorima CYP3A4/5 poput rifampicina, rifabutina, karbamazepina, barbiturata s dugotrajnim djelovanjem (npr. fenobarbital), fenitoina i gospine trave ili s umjerenim induktorima CYP3A4/5, poput efavirenza, nafcilina i etravirina je kontraindicirana jer ti lijekovi mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena sa slabim induktorima CYP3A4/5 poput aprepitanta, prednizona i pioglitazona, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenjem razina izavukonazola u plazmi, stoga istodobnu primjenu sa slabim induktorima CYP3A4/5 treba izbjegavati osim ako bi potencijalna korist nadmašila rizike (vidjeti dio 4.4).

Istodobna primjena s visokom dozom ritonavira (>200 mg dvaput na dan) je kontraindicirana jer visoke doze ritonavira mogu inducirati CYP3A4/5 i smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti dio 4.3).

Mogući utjecaj izavukonazola na izloženost drugim lijekovima

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP3A4/5

Izavukonazol je umjereni inhibitor CYP3A4/5; istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za CYP3A4/5 može rezultirati povećanim koncentracijama tih lijekova u plazmi.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2B6

Izavukonazol je slab induktor CYP2B6; istodobna primjena izavukonazola može rezultirati smanjenim koncentracijama supstrata CYP2B6 u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem P-glikoproteina (P-gp) u crijevu

Izavukonazol je slab inhibitor P-glikoproteina (P-gp); istodobna primjena s izavukonazolom može rezultirati povećanim koncentracijama supstrata za P-gp u plazmi.

Lijekovi koji se prenose putem BCRP-a

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor BCRP-a, pa zbog toga koncentracije supstrata za BCRP u plazmi mogu biti povećane. Preporučuje se oprez kod istodobne primjene izavukonazola sa supstratima za BCRP.

Lijekovi koji se izlučuju bubrezima putem transportnih proteina

Izavukonazol je slab inhibitor prijenosnika organskih kationa-2 (OCT2). Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za OCT2 može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova u plazmi.

Supstrati uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)

Izavukonazol je slab inhibitor UGT-a. Istodobna primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati za UGT može rezultirati blagim povećanjem koncentracija ovih lijekova u plazmi.

Tablica interakcija

Interakcije između izavukonazola i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u Tablici 1 (povećanje je označeno s „↑”, smanjenje s „↓”), prema terapijskim skupinama. Ako nije drugačije naznačeno, ispitivanja prikazana u Tablici 1 provedena su s preporučenim dozama izavukonazola.

Tablica 1 Interakcije

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Antikonvulzivi		
karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (snažni induktori CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti (indukcija CYP3A karbamazepinom, fenitoinom i barbituratima s dugotrajnim djelovanjem, poput fenobarbitala).	Istodobna primjena izavukonazola i karbamazepina, fenitoina i barbiturata s dugotrajnim djelovanjem poput fenobarbitala je kontraindicirana.
Antibakterijski lijekovi		
Rifampicin (snažan induktor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (umjereni induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave na lijek mogu povećati.
Antimikotici		
Ketokonazol (snažan inhibitor CYP3A4/5)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibicija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i ketokonazola je kontraindicirana.
Biljni lijekovi		
Gospina trava (snažan induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4).	Istodobna primjena izavukonazola i gospine trave je kontraindicirana.
Imunosupresivi		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (supstrati za CYP3A4/5)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus:	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: praćenje razine u plazmi i odgovarajuća prilagodba doze ako je potrebno.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
	AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (Inhibicija CYP3A4)	
Mofetilmikofenolat (MMF) (supstrat za UGT)	Mikofenolatna kiselina (MPA, aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibicija UGT)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. MMF: preporučuje se praćenje toksičnosti povezane s MPA.
Prednizon (supstrat za CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Trebalo bi izbjegavati istodobnu primjenu osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
Opioidi		
Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil) (supstrat za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije opijata s kratkotrajnim djelovanjem se mogu povećati. (Inhibicija CYP3A4/5).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Opijati s kratkotrajnim djelovanjem (alfentanil, fentanil): potrebno je pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
Metadon (supstrat za CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opijata) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40%-tno smanjenje terminalnog poluvijeka R-metadona (aktivni izomer opijata). AUC _{inf} : ↑ 10% C _{max} : ↑ 4% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metadon: prilagodba doze nije potrebna.
Lijekovi protiv raka		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (Supstrati za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije vinka alkaloida se mogu povećati. (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Vinka alkaloidi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
Ciklofosfamid (supstrat za CYP2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije ciklofosfamida mogu se smanjiti. (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Ciklofosfamid: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka djelotvornosti i po potrebi

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
		povećanje doze.
Metotreksat (supstrat za BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroksi metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Nepoznat mehanizam)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metotreksat: nije potrebna prilagodba doze.
Drugi lijekovi protiv raka (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (Supstrati za BCRP)	Nije ispitivano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona i topotekana se mogu povećati. (Inhibicija BCRP-a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ili topotekan: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i po potrebi smanjenje doze.
<i>Antiemetici</i>		
Aprepitant (slab induktor CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
<i>Antidijabetici</i>		
Metformin (supstrat za OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibicija OCT2)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Metformin: možda će biti potrebno smanjenje doze.
Repaglinid (supstrat za CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Repaglinid: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antikoagulansi</i>		
Dabigatraneteksilat (supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije dabigatraneteksilata se mogu povećati. (Inhibicija P-gp).	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dabigatraneteksilat ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
Varfarin (supstrat za CYP2C9)	S-varfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Varfarin: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antiretrovirusni lijekovi</i>		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (snažni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^a)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
	Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Nepoznati mehanizam) Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibicija CYP3A4/5)	Lopinavir/ritonavir: nije potrebna prilagodba doze lopinavira 400 mg / ritonavira 100 mg svakih 12 sati, ali je potrebno pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti.
Ritonavir (kod doza >200 mg svakih 12 sati) (snažan induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Visoke doze ritonavira mogu značajno smanjiti koncentracije izavukonazola. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i visokih doza ritonavira (> 200 mg svakih 12 sati) je kontraindicirana.
Efavirenz (umjereni induktor za CYP3A4/5 i supstrat za CYP2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije efavirenza mogu se smanjiti. (indukcija CYP2B6) Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (umjereni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (Indukcija CYP3A4/5)	Istodobna primjena izavukonazola i etravirina je kontraindicirana.
Indinavir (snažan inhibitor i supstrat za CYP3A4/5)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Nepoznati mehanizam) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Indinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg izostanka antivirusne djelotvornosti i po potrebi povećanje doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
Sakvinavir (snažan inhibitor CYP3A4)	Nije ispitivano. Koncentracije sakvinavira mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavinom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola: preporučuje se oprez jer se nuspojave mogu povećati. Sakvinavir: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze
Drugi inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir) (snažni ili umjereni inhibitori i supstrati za CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije inhibitora proteaze mogu se smanjiti (što je uočeno s lopinavirom/ritonavinom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Inhibitori proteaze: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.
Drugi NNRTI (npr. nevirapin) (Induktori i supstrati za CYP3A4/5 i 2B6)	Nije ispitivano. Koncentracije NNRTI se mogu smanjiti (indukcija CYP2B6 izavukonazolom) ili povećati. (Inhibicija CYP3A4/5)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. NNRTI-ovi: pažljivo praćenje radi mogućeg razvoja toksičnosti lijeka i/ili izostanka antivirusne djelotvornosti te po potrebi prilagođavanje doze.
Antacidi		
Esomeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Izavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Esomeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
Omeprazol (supstrat za CYP2C19 i želučani pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Omeprazol: nije potrebna prilagodba doze.
Lijekovi za snižavanje razine lipida		
Atorvastatin i drugi statini (supstrati za CYP3A4 npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (supstrati za CYP3A4/5 i/ili BCRP))	Atorvastatin : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Drugi statini nisu ispitivani. Koncentracije statina mogu se povećati. (Inhibicija CYP3A4/5 i BCRP)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Na temelju rezultata o atorvastatinu, nije potrebna prilagodba doze statina. Preporučuje se praćenje nuspojava tipičnih za statine.
Pioglitazon (slab induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitivano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti.	Istodobnu primjenu treba izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C_{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
	(Indukcija CYP3A4/5)	rizik.
<i>Antiarritmici</i>		
Digoksin (Supstrat za P-gp)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Digoksin: potrebno je pratiti koncentracije digoksina u serumu i koristiti ih za titriranje doze digoksina.
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
Etinilestradiol i noretindron (supstrati za CYP3A4/5)	Etinilestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Etinilestradiol i noretindron: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Antitusici</i>		
Dekstrometorfan (supstrat za CYP2D6)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstorfan (aktivni metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Dekstrometorfan: nije potrebna prilagodba doze.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam (supstrat za CYP3A4/5)	Oralni midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibicija CYP3A4)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Midazolam: preporučuje se pažljivo praćenje kliničkih znakova i simptoma te po potrebi smanjenje doze.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin (Supstrat za P-gp)	Nije ispitivano. Koncentracije kolhicina mogu se povećati. (Inhibicija P-gp)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kolhicin ima uski terapijski indeks i potrebno ga je pratiti te, ako je potrebno, smanjiti dozu.
<i>Prirodni proizvodi</i>		
Kofein (supstrat za CYP1A2)	Kofein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Kofein: nije potrebna prilagodba doze.

Istodobno primijenjeni lijekovi prema terapijskom području	Učinci na koncentracije lijeka / promjena geometrijske srednje vrijednosti (%) AUC, C _{max} (Način djelovanja)	Preporuka o istodobnoj primjeni
<i>Lijekovi kao pomoć za prestanak pušenja</i>		
Bupropion (supstrat za CYP2B6)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Indukcija CYP2B6)	Nije potrebna prilagodba doze izavukonazola. Bupropion: povećanje doze ako je potrebno.

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

a) % smanjenja srednjih vrijednosti najniže razine lijeka

b) Indinavir je ispitivan samo nakon jedne doze izavukonazola od 400 mg.

AUC_{inf} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi -vrijeme ekstrapolirano u beskonačnost;

AUC_{tau} = površina ispod krivulje koncentracija u plazmi -vrijeme tijekom intervala od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} = vršna koncentracija u plazmi; C_{min,ss} = najniže razine u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka CRESEMBA u trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

CRESEMBA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u bolesnica s teškim ili potencijalno po život opasnim gljivičnim infekcijama, kod kojih se izavukonazol može primjenjivati ako pretpostavljene koristi za bolesnicu nadmašuju moguće rizike za fetus.

Žene u reproduktivnoj dobi

Ne preporučuje se primjenjivati lijek CRESEMBA u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se izavukonazol/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad i dojenčad.

Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom CRESEMBA.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku izavukonazola na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala smanjenje plodnosti kod mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Izavukonazol umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici trebaju izbjegavati upravljanje vozilima i rad sa strojevima ako imaju simptome konfuzije, somnolencije, sinkope i/ili omaglice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre (7,9%), mučnina (7,4%), povraćanje (5,5%), dispneja (3,2%), bolovi u abdomenu (2,7%), proljev (2,7%), reakcija na mjestu davanja injekcije (2,2%), glavobolja (2,0%), hipokalemija (1,7%) i osip (1,7%).

Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida primjene izavukonazola bile su stanje konfuzije (0,7%), akutno zatajenje bubrega (0,7%), povišene vrijednosti bilirubina u krvi (0,5%), konvulzije (0,5%), dispneja (0,5%), epilepsija (0,5%), zatajenje disanja (0,5%) i povraćanje (0,5%).

Tablični prikaz nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave izavukonazola u liječenju invazivnih gljivičnih infekcija, navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); i manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$).

U svakoj skupini učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2 Sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave na lijek
Poremećaji krvi i limfnog sustava manje često	neutropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; leukopenija [^] ; anemija [^]
Poremećaji imunološkog sustava manje često	preosjetljivost [^]
Poremećaji metabolizma i prehrane često manje često	hipokalemija; smanjen apetit hipomagnezija; hipoglikemija; hipoalbuminija; malnutricija [^]
Psihijatrijski poremećaji često manje često	delirij ^{^#} depresija; nesаница [^]
Poremećaji živčanog sustava često manje često	glavobolja; somnolencija konvulzije [^] ; sinkopa; omaglica; parestezije [^] ; encefalopatija; presinkopa; periferna neuropatija; disgeuzija;
Poremećaji uha i labirinta manje često	vertoglavica
Srčani poremećaji manje često	fibrilacija atriya; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije undulacija atriya; skraćenje QT intervala na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole
Krvožilni poremećaji često manje često	tromboflebitis [^] cirkulatorni kolaps; hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja često manje često	dispneja [^] ; akutno zatajenje disanja [^] bronhospazam; tahipneja; hemoptiza; epistaksa

Poremećaji probavnog sustava	
često	povraćanje; proljev; mučnina; bol u abdomenu [^]
manje često	dispepsija; konstipacija; distenzija abdomena
Poremećaji jetre i žuči	
često	povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre ^{^#}
manje često	hepatomegalija; hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	osip [^] ; pruritus
manje često	petehije; alopecija; izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom; dermatitis [^]
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
često	zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	bol u prsištu [^] ; umor; reakcija na mjestu injekcije [^]
manje često	periferni edem [^] ; malaksalost; astenija

[^] označava grupiranje odgovarajućih preporučenih pojmova u jedan medicinski pojam.

vidjeti u nastavku dio Opis odabranih nuspojava

Opis odabranih nuspojava

Delirij uključuje reakcije konfuznog stanja.

Povišene vrijednosti laboratorijskih nalaza jetre uključuju slučajeve povišene alanin aminotransferaze, povišene aspartat aminotransferaze, povišene alkalne fosfataze u krvi, povišenog bilirubina u krvi, povišene laktat dehidrogenaze u krvi, povišene gama-glutamilttransferaze, povišene jetrene enzime, poremećenu funkciju jetre, hiperbilirubinemiju, poremećene vrijednosti nalaza funkcije jetre i povišene transaminaze.

Učinci na laboratorijske nalaze

U dvostruko-slijepom, randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama, na kraju ispitivanog liječenja zabilježene su povišene jetrene transaminaze (alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza) $> 3 \times$ gornje granice normale (GGN) kod 4,4 % bolesnika koji su primali izavukonazol. Izrazito povećanje jetrenih transaminaza $> 10 \times$ GGN zabilježeno je kod 1,2 % bolesnika koji su primali izavukonazol.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi koji su prijavljeni češće kod suprat terapijskih doza izavukonazola (što odgovara dozi izavukonazola od 600 mg/dan) ocjenjivanih u ispitivanju QT intervala nego u skupini koja je primala terapijsku dozu (što odgovara dozi izavukonazola od 200 mg/dan) uključuju: glavobolju, omaglicu, parestezije, somnolenciju, poremećaj pažnje, disgeuziju, suhoću usta, proljev, oralnu hipoesteziju, povraćanje, navale vrućine, tjeskobu, nemir, palpitacije, tahikardiju, fotofobiju i artralgiu.

Liječenje predoziranja

Izavukonazol se ne uklanja hemodijalizom. Ne postoji specifični antidot za izavukonazol. U slučaju predoziranja, treba provesti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antimikotici za sustavnu primjenu, derivati triazola, ATK oznaka: J02AC05

Mehanizam djelovanja

Izavukonazol je aktivni oblik koji nastaje nakon peroralne ili intravenske primjene izavukonazonijevog sulfata (vidjeti dio 5.2).

Izavukonazol pokazuje fungicidno djelovanje blokiranjem sinteze ergosterola, glavnog sastojka stanične membrane gljivica, inhibicijom citokrom P-450 ovisnog enzima lanosterol 14-alfa demetilaze, zaduženog za konverziju lanosterola u ergosterol. Rezultat je nakupljanje metiliranih prekursora sterola i smanjenje ergosterola u staničnoj membrani, čime slabi struktura i funkcija stanične membrane gljivica.

Mikrobiologija

Kod životinjskih modela diseminirane i plućne aspergiloze, farmakodinamički (PD) indeks važan za djelotvornost, predstavlja izloženost podijeljenu s minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) (AUC/MIK).

Jasna korelacija između MIK *in vitro* i kliničkog odgovora za različite vrste gljivica (*Aspergillus* i *Mucorales*) nije se mogla utvrditi.

Koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju vrsta *Aspergillus* i rodova/vrsta reda *Mucorales* vrlo su različite. Općenito, koncentracije izavukonazola potrebne za inhibiciju gljivica *Mucorales* više su od onih koje su potrebne za inhibiciju većine vrsta *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost dokazana je za sljedeće vrste gljivica *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus* (vidjeti nastavak).

Mehanizam/mehanizmi rezistencije

Smanjena osjetljivost na triazolne antimikotike povezuje se s mutacijama u genima *cyp51A* i *cyp51B* u gljivicama koji kodiraju za ciljni protein lanosterol 14-alfa-demetilazu, uključen u biosintezu ergosterola. Zabilježeni su sojevi gljivica sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću na izavukonazol pa se križna rezistencija na vorikonazol i druge triazolne antimikotike ne može isključiti.

Granične koncentracije

Prema EUCAST-u (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) utvrđene su za sljedeće vrste (S - osjetljiva; R - rezistentna):

- *Aspergillus fumigatus*: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- *Aspergillus nidulans*: S ≤ 0,25 mg/L, R > 0,25 mg/L
- *Aspergillus terreus*: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L

Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje kliničkih graničnih vrijednosti za ostale vrste gljivice *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost izavukonazola u liječenju bolesnika s invazivnom aspergilozom ocijenjena je u dvostruko slijepom aktivnim lijekom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 516 bolesnika s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanom vrstama *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama. U populaciji ispitanika koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent-to-treat*, ITT) 258 bolesnika primalo je izavukonazol, a 258 bolesnika primalo je vorikonazol. Izavukonazol primjenjivan je intravenski (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati u prvih 48 sati i zatim jedanput na dan intravenski ili peroralno (što odgovara količini od 200 mg izavukonazola). Maksimalno trajanje liječenja definirano protokolom iznosilo je 84 dana. Medijan trajanja liječenja iznosio je 45 dana.

Ukupan odgovor na kraju liječenja (engl. *end of treatment*, EOT) u myITT populaciji (bolesnici s dokazanom i vjerojatnom invazivnom aspergilozom na temelju citološke, histološke, mikrobiološke pretrage ili galaktomananskog testa) ocjenjivao je neovisni Odbor za pregled podataka (engl. *Data Review Comitee*, DRC) po načelu slijepe analize. Populaciju myITT činilo je 123 bolesnika koji su primali izavukonazol i 108 bolesnika koji su primali vorikonazol. Ukupan odgovor u ovoj populaciji bio je $n = 43$ (35%) za izavukonazol i $n = 42$ (38,9 %) za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (vorikonazol–izavukonazol) bila je 4,0% (95% interval pouzdanosti: -7,9; 15,9).

Smrtnost na 42. dan bez obzira na uzrok bila je u ovoj populaciji 18,7% za izavukonazol i 22,2% za vorikonazol. Prilagođena terapijska razlika (izavukonazol-vorikonazol) bila je -2,7% (95% interval pouzdanosti: -12,9; 7,5).

Liječenje mukormikoze

U otvorenom nekontroliranom ispitivanju, 37 bolesnika s dokazanom ili vjerojatnom mukormikozom primalo je izavukonazol prema istom režimu doziranja koji se primjenjivao za liječenje invazivne aspergiloze. Medijan trajanja liječenja bio je 84 dana za ukupnu populaciju bolesnika s mukormikozom i 102 dana za 21 bolesnika koji nisu ranije bili liječeni zbog mukormikoze. Prema ocjeni neovisnog Odbora za pregled podataka (DRC), kod bolesnika s vjerojatnom ili dokazanom mukormikozom smrtnost bez obzira na uzrok na 84. dan bila je 43,2% (16/37) za ukupnu populaciju bolesnika, 42,9% (9/21) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarnu terapiju i 43,8% (7/16) za bolesnike s mukormikozom koji su primali izavukonazol, a koji su bili rezistentni na ili nisu podnosili prethodnu terapiju antimikoticima (uglavnom liječenje na bazi amfotericina B). Prema ocjeni DRC-a ukupna stopa uspješnosti na kraju liječenja bila je 11/35 (31,4%), od kojih se 5 bolesnika smatralo potpuno izliječenima, a 6 djelomično izliječenima. Stabilan odgovor primijećen je u još 10/35 bolesnika (28,6%). Kod 9 bolesnika s mukormikozom uzrokovanom vrstama *Rhizopus* spp., 4 bolesnika pokazala su povoljan odgovor na izavukonazol. Kod 5 bolesnika s mukormikozom, uzrokovanom vrstama *Rhizomucor* spp., nije primijećen ni jedan povoljan odgovor. Kliničko iskustvo s drugim vrstama je vrlo ograničeno (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka CRESEMBA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju invazivne aspergiloze i u liječenju mukormikoze (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izavukonazonijev sulfat je predlijek topiv u vodi koji se može primjenjivati kao intravenska infuzija ili peroralno u obliku tvrdih kapsula. Nakon primjene, izavukonazonijev sulfat brzo se hidrolizira pomoću plazmatskih esteraza do aktivnog oblika, izavukonazola; koncentracije predlijeka u plazmi vrlo su niske i mjerljive su samo kratko vrijeme nakon intravenske primjene doze.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA kod zdravih ispitanika, aktivan oblik izavukonazol se apsorbira i postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) oko 2–3 sata nakon primjene jedne ili više doza (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3 Farmakokinetički parametri izavukonazola u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene lijeka CRESEMBA

Parametar Statistika	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Srednja vrijednost	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medijan	3,0	4,0
Raspon	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/mL)		
Srednja vrijednost	121 402	352 805
SD	35 768,8	72 018,5
CV %	29,5	20,4

Kao što je prikazano u Tablici 4 u nastavku, apsolutna bioraspoloživost izavukonazola nakon peroralne primjene jedne doze lijeka CRESEMBA je 98%. Na temelju ovih rezultata, moguć je prelazak s intravenskog na oralno doziranje, i obrnuto.

Tablica 4 Farmakokinetička usporedba oralnog i intravenskog doziranja (srednja vrijednost)

	ISA 400 mg oralno	ISA 400 mg intravenski
AUC (h•ng/mL)	189 462,8	193 906,8
CV %	36,5	37,2
Poluvijek (h)	110	115

Učinak hrane na apsorpciju

Peroralna primjena lijeka CRESEMBA koja odgovara količini od 400 mg izavukonazola uz obrok s visokim udjelom masnoća smanjila je C_{max} izavukonazola za 9% i povećala AUC za 9%. CRESEMBA se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Distribucija

Izavukonazol se obimno distribuira, sa srednjom vrijednosti volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) od oko 450 L. Izavukonazol se u velikoj mjeri veže (> 99%) na proteine ljudske plazme, prije svega na albumin.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* / *in vivo* ukazuju da su CYP3A4, CYP3A5 i naknadno uridindifosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) uključeni u metabolizam izavukonazola.

Nakon jednokratnih doza [cijano-¹⁴C] izavukonazonija i [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonijevog sulfata u ljudi, osim aktivnog oblika (izavukonazola) i inaktivnog produkta razgradnje, utvrđeni su brojni sekundarni metaboliti. Osim za aktivni oblik izavukonazol, nije primijećen niti jedan pojedinačni metabolit s AUC > 10% ukupnog radioaktivno obilježenog materijala.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog izavukonazonijevog sulfata kod zdravih ispitanika, utvrđena je srednja vrijednost od 46,1% radioaktivne doze u fecesu i 45,5% u urinu.

Izlučivanje nepromijenjenog izavukonazola putem bubrega bilo je manje od 1% primijenjene doze.

Neaktivni produkt razgradnje primarno se eliminira putem metabolizma i zatim izlučivanjem metabolita putem bubrega.

Linearnost/nelinearnost

Ispitivanja na zdravim ispitanicima su pokazala da je farmakokinetika izavukonazola proporcionalna dozi do 600 mg na dan.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika (<18 godina) još nije ocijenjena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje bubrega

Nisu zabilježene klinički značajne promjene ukupnog C_{max} i AUC izavukonazola kod ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega u usporedbi s ispitanicima čija je funkcija bubrega normalna. Od 403 bolesnika koji su primali izavukonazol u ispitivanjima faze 3, kod njih 79 (20%) procijenjena stopa glomerularne filtracije (GFR) bila je niža od 60 mL/min/1,73 m². Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem bubrega, uključujući i bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Izavukonazol se ne odstranjuje lako dijalizom (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

Nakon jednokratne doze od 100 mg izavukonazola primijenjene kod 32 bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) i 32 bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B) (16 intravenski i 16 oralno u svakom Child-Pugh stadiju), srednja vrijednost sistemske izloženosti (AUC) procijenjena metodom najmanjih kvadrata povećala se 64% u skupini Child-Pugh stadij A i 84% u skupini Child-Pugh stadij B u odnosu na 32 zdrave osobe s normalnom funkcijom jetre, usklađene po dobi i tjelesnoj težini. Srednje vrijednosti koncentracije u plazmi (C_{max}) bile su 2% niže u skupini Child-Pugh stadij A i 30% niže u skupini Child-Pugh stadij B. Procjena populacijske farmakokinetike izavukonazola u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre pokazala je da populacija s blagim oštećenjem jetre ima 40% a ona s umjerenim 48% niže vrijednosti klirensa izavukonazola u usporedbi sa zdravim osobama.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre.

Izavukonazol nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Ne preporučuje se primjena u ovih bolesnika osim ako potencijalna korist nadmašuje rizik (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod štakora i kunića, sistemska izloženost izavukonazolu niža od terapijske razine, bila je povezana s povećanom incidencijom anomalija skeleta (prekobrojna rudimentarna rebra) kod mladunčadi, povezano s dozom lijeka. Kod mladunčadi štakora je uočeno i povećanje incidencije spajanja zigomatičnog luka, povezano s dozom lijeka (vidjeti dio 4.6).

Primjena izavukonazonijevog sulfata kod štakora u dozi od 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola) tijekom graviditeta i razdoblja odvikavanja od sisanja pokazala je povećanu perinatalnu smrtnost mladunčadi. *In utero* izloženost aktivnom obliku izavukonazolu, nije imala nikakav učinak na plodnost preživjelih mladunaca.

Intravenska primjena ¹⁴C-obilježenog izavukonazonijevog sulfata u ženki štakora koje su dojile, pokazala je prisutnost radioaktivnog biljega u mlijeku.

Izavukonazol nije utjecao na plodnost mužjaka niti ženki štakora liječenih oralnim dozama do najviše 90 mg/kg/dan (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Izavukonazol nema nikakav vidljiv mutageni niti genotoksični potencijal. Izavukonazol je bio negativan kod testiranja povratnih mutacija na bakteriji, također je bio blago klastogen pri citotoksičnim koncentracijama kod testiranja aberacije kromosoma L5178Y tk+/- kod limfoma u miševa i nije ukazivao ni na kakva biološki ili statistički značajna povećanja učestalosti mikro-jezgri u *in vivo* mikronukleus testu kod štakora.

Izavukonazol je pokazao kancerogeni potencijal u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u glodavaca. Tumori jetre i štitnjače su vjerojatno uzrokovani mehanizmom specifičnim za glodavce koji nije značajan za ljude. Na koži mužjaka štakora opaženi su fibromi i fibrosarkomi. Nije poznat mehanizam koji uzrokuje pojavu ovog učinka. Adenomi i karcinomi endometrija maternice opaženi su u ženki štakora te su vjerojatno posljedica hormonalnog poremećaja. Ne postoji granica sigurnosti za navedene učinke. Ne može se isključiti značaj tumora kože i maternice za ljude.

Izavukonazol je inhibirao hERG kalijev kanal i L-tip kalcijevog kanala s IC₅₀ od 5,82 μM odnosno 6,57 μM (34 odnosno 38 puta veća C_{max} nevezane frakcije za proteine u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD). *In vivo* ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod majmuna tijekom 39 tjedana nisu pokazala produženje QTcF-a kod doza do 40 mg/kg/dan, (približno 1 put više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja za ljude od 200 mg izavukonazola).

Procjena rizika za okoliš pokazala je da CRESEMBA može predstavljati rizik za vodeni okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)
Sulfatna kiselina (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Kemijska i fizikalna stabilnost pri uporabi nakon rekonstitucije i razrjeđivanja dokazana je za 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C ili 6 sati na sobnoj temperaturi.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i u normalnim okolnostima ne smiju biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako su rekonstitucija i razrjeđivanje provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna staklena bočica tipa I od 10 mL s gumenim čepom i aluminijskim zatvaračem s plastičnom kapicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Rekonstitucija

Jednu bočicu praška za koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je rekonstituirati dodavanjem 5 mL vode za injekcije u bočicu. Bočicu je potrebno protresti kako bi se prašak u potpunosti otopio. Rekonstituiranu otopinu potrebno je vizualno pregledati na prisutnost čestica i promjenu boje. Rekonstituirani koncentrat treba biti bistar i bez vidljivih čestica. Prije primjene mora se dodatno razrijediti.

Razrjeđivanje i primjena

Nakon rekonstitucije cijeli sadržaj rekonstituiranog koncentrata treba izvaditi iz bočice i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži najmanje 250 mL 0,9%-tne (9 mg/ml) otopine natrijevog klorida za injekciju ili 5%-tne (50 mg/ml) otopine glukoze. Infuzijska otopina sadrži približno 0,8 mg izavukonazola po mL. Nakon što se rekonstituirani koncentrat dalje razrijedi, razrijeđena otopina može sadržavati sitne bijele do prozirne čestice izavukonazola koje se ne talože (već se uklanjaju preko ugrađenog filtra). Razrijeđenu otopinu potrebno je lagano miješati ili vrećicu lagano okretati, kako bi se stvaranje čestica svelo na najmanju moguću mjeru. Treba izbjegavati nepotrebne vibracije ili snažno protresanje otopine. Otopina za infuziju mora se primijeniti pomoću kompleta za infuziju s ugrađenim filtrom (veličina pora 0,2 µm do 1,2 µm) izrađenim od polietersulfona (PES).

Izavukonazol se ne smije davati kao infuzija u istoj liniji ili cjevčici istodobno s drugim intravenskim lijekovima.

Uvjeti čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja navedeni su u dijelu 6.3.

Ako je moguće, intravensku primjenu izavukonazola treba dovršiti unutar 6 sati nakon rekonstitucije i razrjeđivanja na sobnoj temperaturi. Ako to nije moguće, infuzijsku otopinu treba nakon razrjeđivanja odmah spremirati u hladnjak i infuziju dovršiti unutar 24 sata. Dodatne informacije o uvjetima čuvanja lijeka nakon rekonstitucije i razrjeđivanja navedene su u dijelu 6.3.

Postojeću intravensku liniju treba ispirati 0,9%-tnom (9 mg/mL) otopinom natrijevog klorida za injekciju ili 5%-tnom (50 mg/mL) otopinom glukoze.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu. Djelomično iskorištene bočice bacite.

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1036/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. listopada 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 13. kolovoza 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04/2021

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.