

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CRESEMBA

100 mg, kapsula, tvrda
izavukonazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula, tvrda sadrži 100 mg izavukonazola (kao 186,3 mg izavukonazijum-sulfata).

Cjelovit spisak pomoćnih supstanci naveden je u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Tijelo kapsule švedske narandžaste boje (crveno-smeđa) označeno s „100“ crnom tintom i bijeli poklopac označen s „C“ crnom tintom. Dužina kapsule: 24,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

CRESEMBA je lijek namijenjen liječenju odraslih osoba koji boluju od:

- invazivne aspergiloze
- mukormikoze kod pacijenata koji ne mogu uzimati amfotericin B (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.1)

Potrebno je obratiti pažnju na službene smjernice o odgovarajućoj upotrebi antimikotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Rana ciljana terapija (preventivna ili dijagnostički vođena terapija) može se započeti nakon potvrde bolesti na osnovu određenih dijagnostičkih pretraga. Međutim, antifungalna terapija se treba prilagoditi u skladu s ovim rezultatima.

Početna doza

Preporučena početna doza su dvije kapsule (što je ekvivalent 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati tokom prvih 48 sati (6 primjena ukupno).

Doza održavanja

Preporučena doza održavanja su dvije kapsule (što je ekvivalent 200 mg izavukonazola) jednom dnevno, počevši od 12 do 24 sata nakon posljednje početne doze.

Trajanje terapije određuje se na osnovu kliničkog odgovora (vidjeti odjeljak 5.1).

Za liječenje koje traje duže od 6 mjeseci, potrebno je pažljivo razmotriti odnos koristi i rizika (vidjeti odjeljke 5.1 i 5.3).

Prelazak na intravensku infuziju

Lijek CRESEMBA je također dostupan kao prašak za koncentrat za rastvor za infuziju koji sadrži 200 mg izavukonazola.

Na osnovu visoke oralne bioraspodivnosti (98%, vidjeti odjeljak 5.2), prelazak s intravenske na oralnu primjenu je prikladan kada za to postoji klinička indikacija.

Starije osobe

Prilagođavanje doze kod starijih pacijenata nije potrebno, ali je kliničko iskustvo kod starijih pacijenata ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući pacijente sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata s blagim i srednjim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa A i B) (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Izavukonazol nije ispitan kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa C). Ne preporučuje se primjena kod pacijenata osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizike (vidjeti odjeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Kapsule lijeka CRESEMBA se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Kapsule lijeka CRESEMBA se trebaju progutati cijele. Kapsule nemojte žvakati, drobiti, otapati ili otvarati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u odjeljku 6.1.

Istovremena primjena s ketokonazolom (vidjeti odjeljak 4.5).

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

Istovremena primjena s jakim induktorima enzima CYP3A4/5 kao što su rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dugodjelujući barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin i kantarion ili s umjerenim induktorima enzima CYP3A4/5 kao što su efavirenz, nafcilin i etravirin (vidjeti odjeljak 4.5).

Pacijenti s porodičnim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti odjeljak 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere predostrožnosti prilikom primjene

Preosjetljivost

Preosjetljivost na izavukonazol može rezultati nuspojavama koje uključuju: anafilaktičku reakciju, hipotenziju, respiratorno zatajenje, dispneju, reakcije na koži zbog lijekova, pruritus i osip (vidjeti odjeljak 4.8). U slučaju anafilaktičke reakcije, izavukonazol treba odmah prekinuti i započeti odgovarajuće medicinsko liječenje.

Potreban je oprez pri propisivanju izavukonazola pacijentima preosjetljivim na druge antifungalne azole.

Ozbiljne nuspojave na koži

Ozbiljne nuspojave na koži, kao što je Stevens-Johnsonov sindrom, prijavljene su tokom liječenja antifungalnim azolima. Ako pacijent razvije ozbiljnu nuspojavu na koži, treba prestati s primjenom lijeka CRESEMBA.

Kardiovaskularni poremećaji

Skraćenje QT intervala

Izavukonazol je kontraindiciran kod pacijenata s porodičnim sindromom kratkog QT intervala (vidjeti odjeljak 4.3).

U QT studiji sa zdravim ispitanicima, izavukonazol je skratio QTc interval na način povezan s koncentracijom. Za režim doziranja od 200 mg, razlika u vrijednosti najmanjih kvadrata (LSM) od placebo je bila 13,1 ms dva sata nakon doziranja [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Povećanje režima doziranja na 600 mg rezultiralo je razlikom u vrijednosti najmanjih kvadrata (LSM) od placebo od 24,6 ms dva sata nakon doziranja [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Potreban je oprez pri propisivanju izavukonazola pacijentima koji uzimaju druge lijekove za koje je poznato da smanjuju QT interval, poput rufinamida.

Povišeni nivoi jetrene transaminaze ili hepatitis

U kliničkim studijama su prijavljeni povišeni nivoi jetrene transaminaze (vidjeti odjeljak 4.8). Povećanje nivoa jetrene transaminaze rijetko zahtijeva prekid primjene izavukonazola. Ako je klinički indicirano, potrebno je razmotriti praćenje nivoa jetrenih enzima. Hepatitis je prijavljen kod primjene antifungalnih azola.

Teško oštećenje jetre

Izavukonazol nije ispitan kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa C). Ne preporučuje se primjena kod pacijenata osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizike. Ovi pacijenti trebaju se pomno pratiti zbog moguće toksičnosti lijeka (vidjeti odjeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Istovremena upotreba s drugim lijekovima

Inhibitori enzima CYP3A4/5

Ketokonazol je kontraindiciran (vidjeti odjeljak 4.3). Kod snažnih inhibitora enzima CYP3A4 lopinavir/ritonavir uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod drugih snažnih inhibitora enzima CYP3A4/5 može se očekivati manje izraženo djelovanje. Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno kada se istovremeno primjenjuje sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4/5, ali savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek (vidjeti odjeljak 4.5).

Induktori enzima CYP3A4/5

Istovremena primjena s blagim induktorima enzima CYP3A4/5, kao što su aprepitant, prednizon i pioglitazon, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenim nivoa izavukonazola u plazmi; istovremena primjena s blagim induktorima enzima CYP3A4/5 treba se izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik (vidjeti odjeljak 4.5).

Supstrati enzima CYP3A4/5 uključujući imunosupresive

Izavukonazol se može smatrati umjerenim inhibitorom enzima CYP3A4/5 i sistemska izloženost lijekovima koje metabolizira enzim CYP3A4 može se povećati kada se istovremeno primjenjuje s izavukonazolom. Istovremena primjena izavukonazola sa supstratima enzima CYP3A4, kao što su imunosupresivi takrolimus, sirolimus ili ciklosporin, može povećati sistemska izloženost ovim lijekovima. Tokom istovremene primjene može biti potrebno odgovarajuće terapijsko praćenje lijeka i prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.5).

Supstrati enzima CYP2B6

Izavukonazol kao induktor enzima CYP2B6. Sistemska izloženost lijekovima koje metabolizira enzim CYP2B6 može se smanjiti tokom istovremene primjene sa izavukonazolom. Stoga se savjetuje oprez kada se supstrati enzima CYP2B6, posebno lijekovi s uskim terapijskim indeksom kao što je ciklofosamid, istovremeno primjenjuju s izavukonazolom. Upotreba supstrata enzima CYP2B6 efavirenz s izavukonazolom je kontraindicirana jer je efavirenz umjereni induktor enzima CYP3A4/5 (vidjeti odjeljak 4.3).

Supstrati proteina P-gp

Izavukonazol može povećati izloženost lijekova koji su supstrati proteina P-gp. Prilagođavanje doze lijekova koji su supstrati proteina P-gp, posebno lijekova uskog terapijskog indeksa kao što je digoksin, kolhicin i dabigatran eteksilat, može biti potrebno kada se istovremeno primjenjuje s izavukonazolom (vidjeti odjeljak 4.5).

Ograničenja kliničkih podataka

Klinički podaci za izavukonazol u liječenju mukormikoze ograničeni su na jednu prospektivnu, nekontroliranu, kliničku studiju s 37 pacijenata s dokazanom ili vjerovatnom mukormikozom koji su primili izavukonazol kao primarno liječenje ili zbog toga što liječenje drugim antifungalnim lijekovima (pretežno amfotericinom B) nije bilo odgovarajuće.

Za pojedinačne vrste gljive *Mucorales*, podaci o kliničkoj efikasnosti su veoma ograničeni i to često na jednog ili dva pacijenta (vidjeti odjeljak 5.1). Podaci o osjetljivosti su bili dostupni u samo malom podskupu slučajeva. Ovi podaci ukazuju na to da su koncentracije izavukonazola potrebne za *in vitro* inhibiciju veoma varijabilne u zavisnosti od roda/vrste unutar reda *Mucorales*, a općenito su veće od koncentracija potrebnih za inhibiciju vrste *Aspergillus*. Potrebno je napomenuti da nije bilo studije za utvrđivanje doze kod mukormikoze, a pacijenti su primili istu dozu izavukonazola kao onu koja je korištena u liječenju invazivne aspergiloze.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Mogućnost uticaja drugih lijekova na farmakokinetiku izavukonazola

Izavukonazol je supstrat enzima CYP3A4 i CYP3A5 (vidjeti odjeljak 5.2). Istovremena primjena lijekova koji su inhibitori enzima CYP3A4 i/ili CYP3A5 može povećati koncentracije izavukonazola u plazmi. Istovremena primjena lijekova koji su induktori enzima CYP3A4 i/ili CYP3A5 može smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi.

Lijekovi koji inhibiraju enzim CYP3A4/5

Istovremena primjena izavukonazola sa snažnim inhibitorom enzima CYP3A4/5 ketokonazolom je kontraindicirana jer ovaj lijek može značajno povećati koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.5).

Kod snažnih inhibitora enzima CYP3A4 lopinavir/ritonavir uočeno je dvostruko povećanje izloženosti izavukonazolu. Kod drugih snažnih inhibitora enzima CYP3A4, kao što su klaritromicin, indinavir i sakvinavir, može se očekivati manje izražen učinak na osnovu njihove potentnosti. Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno kada se istovremeno primjenjuje sa snažnim inhibitorima enzima CYP3A4/5, ali savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek (vidjeti odjeljak 4.4).

Prilagođavanje doze se ne garantuje za umjerene do blage inhibitore enzima CYP3A4/5.

Lijekovi koji induciraju enzim CYP3A4/5

Kontraindicirana je istovremena primjena izavukonazola sa snažnim induktorima enzima CYP3A4/5 kao što su rifampicin, rifabutin, karbamazepin, dugodjelujući barbiturati (npr. fenobarbital), fenitoin i kantaron ili s umjerenim induktorima enzima CYP3A4/5 kao što su efavirenz, nafcilin i etravirin jer ovi lijekovi značajno smanjuju koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti odjeljak 4.3).

Istovremena primjena s blagim induktorima enzima CYP3A4/5, kao što su aprepitant, prednizon i pioglitazon, može rezultirati blagim do umjerenim smanjenima nivoa izavukonazola u plazmi; istovremena primjena s blagim induktorima enzima CYP3A4/5 treba se izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik (vidjeti odjeljak 4.4).

Istovremena primjena s visokom dozom ritonavira (>200 mg dvaput dnevno) kontraindicirana je jer ritonavir pri visokim dozama može inducirati enzim CYP3A4/5 i smanjiti koncentracije izavukonazola u plazmi (vidjeti odjeljak 4.3).

Mogućnost uticaja izavukonazola na prisustvo drugih lijekova

Lijekovi koje metabolizira enzim CYP3A4/5

Izavukonazol je umjereni inhibitor enzima CYP3A4/5; istovremena primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati enzima CYP3A4/5 može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova u plazmi.

Lijekovi koje metabolizira enzim CYP2B6

Izavukonazol je blagi induktor enzima CYP2B6; istovremena primjena izavukonazola može rezultirati smanjenim koncentracijama supstrata enzima CYP2B6 u plazmi.

Lijekovi kojeg prenosi protein P-gp u crijevima

Izavukonazol je blagi inhibitor enzima P-glikoproteina (P-gp); istovremena primjena izavukonazola može rezultirati povećanim koncentracijama supstrata proteina P-gp u plazmi.

Lijekovi koje prenosi BCRP

Izavukonazol je *in vitro* inhibitor BCRP-a, stoga se koncentracije supstrata BCRP-a u plazmi mogu povećati. Savjetuje se oprez kada se izavukonazol istovremeno primjenjuje sa supstratima BCRP-a.

Lijekovi koji se izlučuju bubrežima putem transportnih proteina

Izavukonazol je blagi inhibitor transportera organskih kationa 2 (OCT2). Istovremena primjena izavukonazola s lijekovima koji su supstrati OCT2 može rezultirati povećanim koncentracijama ovih lijekova u plazmi.

Supstrati uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT)

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

Tabela interakcija

Interakcije između izavukonazola i istovremeno primijenjenih lijekova navedene su u tabeli 1 (simbol “↑” označava povećanje, a simbol “↓” smanjenje), poredano po terapijskoj klasi. Osim ako je drugačije navedeno, studije detaljno navedene u tabeli 1 su provedene s preporučenom dozom izavukonazola.

Tabela 1 Interakcije

Istovremena primjena lijeka prema terapijskoj regiji	Učinci na koncentracije lijeka / geometrijska srednja promjena (%) u vrijednosti PIK, C _{max} (mehanizam djelovanja)	Preporuke u vezi istovremene primjene
<i>Antikonvulzivi</i>		
Karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (snažni induktori enzima CYP3A4/5)	Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti (indukcija enzima CYP3A karbamazepinom, fenitoinom i dugodjelujućim barbituratima kao što je fenobarbital).	Istovremena primjena izavukonazola i karbamazepina, fenitoina i dugodjelujućih barbiturata kao što je fenobarbital je kontraindicirana.
<i>Antibakterijski lijekovi</i>		
Rifampicin (snažni induktor enzima CYP3A4/5)	Izavukonazol: PIK _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena izavukonazola i rifampicina je kontraindicirana.
Rifabutin (snažni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena izavukonazola i rifabutina je kontraindicirana.
Nafcilin (umjereni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena izavukonazola i nafcilina je kontraindicirana.
Klaritromicin (snažni inhibitor enzima)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno;

CYP3A4/5)	se povećati. (inhibicija enzima CYP3A4/5)	savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek.
Antifungici		
Ketokonazol (snažni inhibitor enzima CYP3A4/5)	Izavukonazol: PIK _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (inhibicija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena izavukonazola i ketokonazola je kontraindicirana.
Biljni lijekovi		
Kantarion (snažni induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4).	Istovremena primjena izavukonazola i kantariona je kontraindicirana.
Imunosupresivi		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (supstrati enzima CYP3A4/5)	Ciklosporin: PIK _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: PIK _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takrolimus: PIK _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (inhibicija enzima CYP3A4)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: potrebno je praćenje nivoa u plazmi i odgovarajuće prilagođavanje doze.
Mikofenolat mofetil (MMF) (supstrat UGT-a)	Mikofenolna kiselina (MPA, aktivni metabolit): PIK _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (inhibicija UGT-a)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. MMF: savjetuje se praćenje toksičnosti povezanih s MPA.
Prednizon (supstrati enzima CYP3A4)	Prednizolon (aktivni metabolit): PIK _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (inhibicija enzima CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena treba se izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
Opioidi		
Kratkodjelujući opijati (alfentanil, fentanil) (supstrat enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije kratkodjelujućeg opijata mogu se povećati. (inhibicija enzima CYP3A4/5).	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Kratkodjelujući opijati (alfentanil, fentanil): pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i smanjenje doze po potrebi.
Metadon (supstrat enzima CYP3A4/5, 2B6 i 2C9)	S-metadon (neaktivni izomer opijata) PIK _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% smanjenje terminalnog poluživota R-metadon (aktivni izomer opijata). PIK _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Metadon: nije potrebno prilagođavanje doze.

	(indukcija enzima CYP2B6)	
Lijek protiv raka		
Vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin) (supstrati proteina P-gp)	Nije ispitano. Koncentracije vinka alkaloida može se povećati. (inhibicija proteina P-gp)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Vinka alkaloidi: pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i smanjenje doze po potrebi.
Ciklofosamid (CYP2B6, CYP3A4 supstrati)	Nije ispitano. Aktivni metaboliti ciklofosamida mogu se povećati ili smanjiti. (indukcija enzima CYP2B6, CYP3A4 inhibicija)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Ciklofosamid: pažljivo praćenje svake pojave manjka djelotvornosti ili povećanje toksičnosti i prilagođavanje doze po potrebi.
Metotreksat (supstrati proteina BCRP, OAT1, OAT3)	Metotreksat: PIK _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hidroksimetabolit: PIK _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (nepoznat mehanizam)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Metotreksat: nije potrebno prilagođavanje doze.
Drugi lijekovi protiv raka (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (supstrati BCRP-a)	Nije ispitano. Koncentracije daunorubicina, doksorubicina, imatiniba, irinotekana, lapatiniba, mitoksantrona i topotekana mogu se povećati. (inhibicija BCRP-a)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron ili topotekan: pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i smanjenje doze po potrebi.
Antiemetici		
Aprepitant (blagi induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena treba se izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
Antidijabetici		
Metformin (supstrat transportera OCT1, OCT2 i MATE1)	Metformin: PIK _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (inhibicija enzima OCT2)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Metformin: može biti potrebno smanjenje doze.
Repaglinid (supstrat enzima CYP2C8 i OATP1B1)	Repaglinid: PIK _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Repaglinid: nije potrebno prilagođavanje doze.
Pioglitazon (srednji CYP3A4/5 induktor)	Nije ispitano. Koncentracija isovukonazola može se smanjiti. (CYP3A4/5 indukcija)	Istovremena primjena se treba izbjegavati osim u slučaju da je potencijalni benefit veći od rizika)
Antikoagulansi		
Dabigatran eteksilat (supstrat proteina P-gp)	Nije ispitano. Koncentracije dabigatran eteksilata mogu se povećati. (inhibicija proteina P-gp).	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Dabigatran eteksilat ima uzak terapijski indeks i treba se pratiti, a doza po potrebi smanjiti.
Varfarin (supstrati enzima CYP2C9)	S-varfarin PIK _{inf} : ↑ 11%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno.

	<p>C_{max}: ↓ 12% R-varfarin PIK_{inf}: ↑ 20% C_{max}: ↓ 7%</p>	Varfarin: nije potrebno prilagođavanje doze.
Antiretrovirusni lijekovi		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (snažni inhibitori i supstrati enzima CYP3A4/5)	<p>Lopinavir: PIK_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%^{a)} Ritonavir: PIK_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33%</p> <p>(nepoznat mehanizam)</p> <p>Izavukonazol: PIK_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74%</p> <p>(inhibicija enzima CYP3A4/5)</p>	<p>Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno; savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek.</p> <p>Lopinavir/ritonavir: prilagođavanje doze za lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg svakih 12 sati nije potrebno, ali je potrebno pažljivo praćenje svake pojave efikasnosti antivirusnih lijekova.</p>
Ritonavir (pri dozama od >200 mg svakih 12 sati) (snažni induktor enzima CYP3A4/5)	<p>Nije ispitano. Ritonavir u visokim dozama može značajno smanjiti koncentracije izavukonazola.</p> <p>(indukcija enzima CYP3A4/5)</p>	Istovremena primjena izavukonazola i visoke doze ritonavira (>200 mg svakih 12 sati) je kontraindicirana.
Efavirenz (umjereni induktor enzima CYP3A4/5 i supstrat enzima CYP2B6)	<p>Nije ispitano. Koncentracije efavirenza mogu se smanjiti.</p> <p>(indukcija enzima CYP2B6)</p> <p>Koncentracije lijeka izavukonazol mogu se značajno smanjiti.</p> <p>(indukcija enzima CYP3A4/5)</p>	Istovremena primjena izavukonazola i efavirenza je kontraindicirana.
Etravirin (umjereni induktor enzima CYP3A4/5)	<p>Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se značajno smanjiti.</p> <p>(indukcija enzima CYP3A4/5)</p>	Istovremena primjena izavukonazola i etravirina je kontraindicirana.
Indinavir (snažni inhibitor i supstrat enzima CYP3A4/5)	<p>Indinavir:^{b)} PIK_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52%</p> <p>(nepoznat mehanizam)</p> <p>Koncentracije izavukonazola mogu se povećati.</p> <p>(inhibicija enzima CYP3A4/5)</p>	<p>Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno; savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek.</p> <p>Indinavir: pažljivo praćenje svake pojave manjka antivirusne djelotvornosti i povećanja doze po potrebi.</p>
Sakvinavir (snažni inhibitor enzima CYP3A4)	<p>Nije ispitano. Koncentracije sakvinavira mogu se smanjiti (kao kod lopinavira/ritonavira) odnosno povećati.</p> <p>(inhibicija enzima CYP3A4)</p> <p>Koncentracije izavukonazola mogu se povećati.</p>	<p>Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno; savjetuje se oprez jer se mogu povećati neželjene reakcije na lijek.</p> <p>Sakvinavir: pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i/ili manjka antivirusne djelotvornosti i povećanja doze po potrebi</p>

	(inhibicija enzima CYP3A4/5)	
Drugi inhibitori proteaze (npr. fosamprenavir) (snažni ili umjereni inhibitori i supstrati enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije inhibitora proteaze mogu se smanjiti (kao kod lopinavira/ritonavira) odnosno povećati. (inhibicija enzima CYP3A4) Koncentracije izavukonazola mogu se povećati. (inhibicija enzima CYP3A4/5)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Inhibitori proteaze: pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i/ili manjka antivirusne djelotvornosti i povećanja doze po potrebi.
Drugi nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI) (npr. nevirapin) (induktori i supstrati enzima CYP3A4/5 i 2B6)	Nije ispitano. Koncentracije NNRTI-ja mogu se smanjiti (indukcija enzima CYP2B6 izavukonazolom) odnosno povećati. (inhibicija enzima CYP3A4/5)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. NNRTI-iji: pažljivo praćenje svake pojave toksičnosti lijeka i/ili manjka antivirusne djelotvornosti i povećanja doze po potrebi.
Antiacidi		
Esomeprazol (supstrati enzima CYP2C19 i želučana pH vrijednost ↑)	Izavukonazol: PIK _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Esomeprazol: nije potrebno prilagođavanje doze.
Omeprazol (supstrati enzima CYP2C19 i želučana pH vrijednost ↑)	Omeprazol: PIK _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Omeprazol: nije potrebno prilagođavanje doze.
Lijekovi za snižavanje lipida		
Atorvastatin i drugi statini (supstrati enzima CYP3A4, npr. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5 i supstrati BCRP-a)	Atorvastatin: PIK _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Drugi statini nisu ispitani. Koncentracije statina mogu se povećati. (inhibicija enzima CYP3A4/5 ili BCRP-a)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Na osnovu rezultata s atorvastatinom, prilagođavanje doze statina nije potrebno. Preporučuje se praćenje nuspojave tipičnih za statine.
Pioglitazon (blagi induktor enzima CYP3A4/5)	Nije ispitano. Koncentracije izavukonazola mogu se smanjiti. (indukcija enzima CYP3A4/5)	Istovremena primjena treba se izbjegavati osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizik.
Antiaritmici		
Digoksin (supstrat proteina P-gp)	Digoksin: PIK _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (inhibicija proteina P-gp)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Digoksin: koncentracije digoksina u serumu trebaju se pratiti i koristiti za titraciju doze digoksina.
Oralni kontraceptivi		
Etinil estradiol i noretindron (supstrati enzima CYP3A4/5)	Etinil estradiol PIK _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindron PIK _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Etinil estradiol i noretindron: nije potrebno prilagođavanje doze.
Lijekovi protiv kašlja		
Dekstrometorfan (supstrati enzima CYP2D6)	Dekstrometorfan: PIK _{inf} : ↑ 18%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno.

	C_{max} : ↑ 17% Dekstorfan (aktivni metabolit): PIK_{inf} : ↑ 4% C_{max} : ↓ 2%	Dekstrometorfan: nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Benzodiazepini</i>		
Midazolam (supstrat enzima CYP3A4/5)	Oralni midazolam: PIK_{inf} : ↑ 103% C_{max} : ↑ 72% (inhibicija enzima CYP3A4)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Midazolam: preporučuje se pažljivo praćenje kliničkih znakova i simptoma, a smanjenje doze je po potrebi.
<i>Lijekovi protiv gihta</i>		
Kolhicin (supstrat proteina P-gp)	Nije ispitano. Koncentracije kolhicina mogu se povećati. (inhibicija proteina P-gp)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Kolhicin ima uzak terapijski indeks i treba se pratiti, a doza po potrebi smanjiti.
<i>Prirodni lijekovi</i>		
Kofein (supstrati enzima CYP1A2)	Kofein: PIK_{inf} : ↑ 4% C_{max} : ↓ 1%	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Kofein: nije potrebno prilagođavanje doze.
<i>Sredstva za prestanak pušenja</i>		
Bupropion (supstrati enzima CYP2B6)	Bupropion: PIK_{inf} : ↓ 42% C_{max} : ↓ 31% (indukcija enzima CYP2B6)	Prilagođavanje doze izavukonazola nije potrebno. Bupropion: povećanje doze po potrebi.

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

a) % smanjenje srednjih vrijednosti najnižeg nivoa

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

PIK_{inf} = područje ispod profila koncentracija-vrijeme u plazmi, ekstrapoliranih do beskonačnosti; PIK_{tau} = područje ispod profila koncentracija-vrijeme u plazmi tokom intervala od 24 sata u stanju dinamičke ravnoteže; C_{max} = vršna koncentracija u plazmi; $C_{min,ss}$ = najniži nivoi u stabilnom stanju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka CRESEMBA kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti odjeljak 5.3). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

CRESEMBA se ne smije koristiti tokom trudnoće izuzev kod pacijentica s teškim ili potencijalno životno ugrožavajućim gljivičnim infekcijama kod kojih se izavukonazol može koristiti ako očekivane koristi premašuju moguće rizike po fetus.

Žene reproduktivne dobi

CRESEMBA se ne preporučuje kod žena reproduktivnog potencijala koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci kod životinja su pokazali izlučenje izavukonazola/metabolita u mlijeko (vidjeti odjeljak 5.3).

Ne može se isključiti rizik za bebe i novorođenčad.

Dojenje se mora prekinuti tokom liječenja lijekom CRESEMBA.

Plodnost

Nema podataka o efektima izavukonazola na plodnost kod ljudi. Studije na životinjama nisu pokazale oštećenje plodnosti kod ženki i mužjaka štakora (vidjeti odjeljak 5.3).

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada s mašinama

Izavukonazol može umjereno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Pacijenti trebaju izbjegavati upravljanje vozilima ili rad na mašinama ako osjete simptome zbunjenosti, pospanosti, sinkope i/ili vrtoglavice.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su povišene vrijednosti jetrenih hemijskih testova (7,9%), mučnina (7,4%), povraćanje (5,5%), dispneja (3,2%), bol u truhu (2,7%), proljev (2,7%), reakcije na mjestu ubrizgavanja (2,2%), glavobolja (2,0%), hipokalemija (1,7%) i osip (1,7%).

Nuspojave koje su najčešće dovele do trajnog prekida liječenja izavukonazolom bile su konfuzija (0,7%), akutno zatajenje bubrega (0,7%), povišen bilirubin u krvi (0,5%), konvulzije (0,5%), dispneja (0,5%), epilepsija (0,5%), zatajenje disanja (0,5%) i povraćanje (0,5%).

Tabelarni prikaz nuspojava

Tabela 2 predstavlja nuspojave izavukonazola kod liječenja invazivnih gljivičnih infekcija prema klasifikaciji organskih sistema i učestalosti.

Učestalost nuspojava je definirana na sljedeći način: vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); i manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema težini.

Tabela 2 Sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i učestalosti

Klasifikacija organskih sistema	Nepovoljne reakcije na lijek
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Manje često	Neutropenija; trombocitopenija [^] ; pancitopenija; leukopenija [^] ; anemija [^]
Poremećaji imunološkog sistema	
Manje često	Preosjetljivost [^]
Nepoznato	Anafilaktička reakcija*
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često	Hipokalemija; smanjen apetit
Manje često	Hipomagnezijemija; hipoglikemija; hipoalbuminemija; pothranjenost [^] ; hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Delirijum ^{^#}
Manje često	Depresija; nesanica [^]
Poremećaji nervnog sistema	
Često	Glavobolja; pospanost
Manje često	Konvulzija [^] ; sinkopa; vrtoglavica; parestezija [^] ; Encefalopatija; presinkopa; periferna neuropatija; disgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	
Manje često	Atrijalna fibrilacija; tahikardija; bradikardija [^] ; palpitacije; Atrijalno podrhtavanje; skraćen QT interval na elektrokardiogramu; supraventrikularna tahikardija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne ekstrasistole

Vaskularni poremećaji	
Često	Tromboflebitis [^]
Manje često	Cirkulacijski kolaps; hipotenzija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Često	Dispneja [^] ; akutno zatajenje disanja [^]
Manje često	Bronhospazam; tahipneja; hemoptiza; epistaksa
Poremećaji probavnog sistema	
Često	Povraćanje; proljev; mučnina; bolovi u trbuhu [^]
Manje često	Dispepsija; zatvor; trbušna distenzija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišene vrijednosti jetrenih hemijskih testova ^{^#}
Manje često	Hepatomegalija; hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često	Osip [^] ; pruritus
Manje često	Petehije; alopecija; reakcije na koži zbog lijekova; dermatitis [^]
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Manje često	Bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	
Često	Zatajenje bubrega
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	Bol u prsima [^] ; umor
Manje često	Periferni edem [^] ; slabost; astenija

[^] Označava da je došlo do grupisanja odgovarajućih preferiranih pojmova u jedan medicinski koncept.

* Neželjena reakcija na lijek nakon stavljanja lijeka u promet.

Vidjeti odjeljak Opis odabranih nuspojava u nastavku.

Opis odabranih nuspojava

Delirijum uključuje reakcije zbunjenog stanja.

Povišene vrijednosti jetrenih hemijskih testova uključuju povećanje alanin aminotransferaze, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje alkalne fosfataze u krvi, povećanje bilirubina u krvi, povećanje laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje gama-glutamilttransferaze, povećanje jetrenog enzima, abnormalne funkcije jetre, hiperbilirubinemije, abnormalne testove jetrene funkcije i povećanje transaminaze.

Laboratorijski učinci

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, aktivno kontroliranoj kliničkoj studiji s 516 pacijenata s invazivnom gljivičnom bolesti uzrokovanoj vrstom *Aspergillus* ili drugim filamentoznim gljivicama, povišene jetrene transaminaze (alanin aminotransferaza ili aspartat aminotransferaza) > 3 × gornje granice normale (GGN) prijavljene su na kraju studijskog liječenja kod 4,4% pacijenata koji su primali izavukonazol. Izražena povećanja jetrene transaminaze > 10 × GGN razvila se kod 1,2% pacijenata koji su primali izavukonazol.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova nakon stavljanja lijeka u promet od velikog je značaja za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Postupak prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik, kao i adekvatnom procjenjivanju sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva BiH (ALMBiH). Sumnje na nuspojave mogu se prijaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa). Više informacija se može dobiti u glavnom uredu ALMBH PV
- putem obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji je dostupan na web stranici agencije ALMBiH www.almbih.gov.ba. Popunjeni obrazac se može dostaviti agenciji ALMBiH poštom na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka; ili e-poštom (adresa e-pošte: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Češće prijavljeni simptomi pri suprat terapijskim dozama izavukonazola (jednako izavukonazolu od 600 mg/dan) procijenjenim u QT studiji nego u grupi koja je primala terapijsku dozu (ekvivalentno dozi izavukonazola od 200 mg/dan) uključivali su: glavobolju, vrtoglavicu, paresteziju, pospanost, poremećaj pažnje, disgeuziju, suha usta, proljev, oralnu hipoesteziju, povraćanje, nalete vrućine, anksioznost, nemir, palpitacije, tahikardiju, fotofobiju i artralgiu.

Eliminiranje posljedica predoziranja

Izavukonazol se ne eliminira hemodijalizom. Nema određenog antidota za izavukonazol. U slučaju predoziranja, potrebno je započeti suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapeutska grupa: Antimikotici za sistemsku upotrebu, derivat triazola i tetrazola, ATC oznaka: J02AC05.

Mehanizam djelovanja

Izavukonazol je aktivna komponenta formirana nakon oralne ili intravenske primjene izavukonazijum-sulfata (vidjeti odjeljak 5.2).

Izavukonazol pokazuje fungicidni učinak blokirajući sintezu ergosterola, ključne komponente ćelijske membrane gljivice, inhibirajući enzim ovisan o citohromu P-450, lanosterol 14-alfa-demetilaza, koji je odgovoran za konverziju lanosterola u ergosterol. To rezultira akumulacijom prekursora metiliranih sterola i deplecijom ergosterola unutar ćelijske membrane, čime se slabi struktura i funkcija ćelijske membrane gljivica.

Mikrobiologija

U životinjskih modela diseminirane i plućne aspergiloze, farmakodinamički (FD) indeks važan za djelotvornost je izloženost podijeljena minimalnom inhibitornom koncentracijom (MIK) (PIK/MIK). Nije uspostavljena jasna korelacija između *in vitro* MIK-a i kliničkog odgovora za različite vrste (*Aspergillus* i *Mucorales*).

Koncentracije izavukonazola potrebne za inhibiciju vrste *Aspergillus* i roda/vrste reda *Mucorales in vitro* bile su veoma varijabilne. Općenito, koncentracije izavukonazola potrebne za inhibiciju vrste *Mucorales* veće su nego one potrebne za inhibiciju većine vrsta *Aspergillus*.

Klinička efikasnost je demonstrirana za sljedeće vrste *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* i *A. terreus* (više pogledati u nastavku).

Mehanizmi rezistencije

Smanjena osjetljivost antimikotika na triazol je povezana s mutacijama gena gljivica *cyp51A* i *cyp51B* koji kodiraju ciljni protein lanosterol 14-alfa-demetilazu uključenu u biosintezu ergosterola. Prijavljeni su sojevi gljivica sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću na izavukonazol, a ne može se isključiti unakrsna rezistencija s vorikonazolom i drugim triazolskim antimikoticima.

Kritične vrijednosti prema EUCAST-u

Vrste gljivice <i>Aspergillus</i>	Kritična vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (mg/l)	
	≤S (osjetljiv)	>R (rezistentan)
<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 nema dovoljno podataka za postavljanje kritičnih kliničkih vrijednosti za druge vrste gljivice *Aspergillus*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Liječenje invazivne aspergiloze

Sigurnost i djelotvornost izavukonazola za liječenje pacijenata s invazivnom aspergilozom procijenjeni su u dvostruko slijepoj, aktivno kontroliranoj kliničkoj studiji s 516 pacijenata s invazivnom gljivičnom bolesti koju uzrokuje vrsta *Aspergillus* ili druge filamentozne gljive. U populaciji predviđenoj za liječenje (eng. Intent-to-Treat, ITT), 258 pacijenata je primalo izavukonazol, dok je 258 pacijenata primalo vorikonazol. Izavukonazol je bio primijenjen intravenski (ekvivalent 200 mg izavukonazola) svakih 8 sati tokom prvih 48 sati, nakon čega je slijedilo intravensko ili oralno liječenje jednom dnevno (ekvivalent 200 mg izavukonazola). Maksimalno trajanje liječenja definirano protokolom je bilo 84 sata. Medijan trajanja liječenja je bio 45 dana.

Nezavisni zaslijepljeni Odbor za pregled podataka je procijenio ukupni odgovor na kraju liječenja (eng. end-of-treatment, EOT) u myITT populaciji (pacijenti s dokazanom i vjerovatnom invazivnom aspergilozom na osnovu citologije, histologije, kulture ili galaktomananskog testiranja). myITT populacija se sastojala od 123 pacijenta koji su primali izavukonazol i 108 pacijenata koji su primali vorikonazol. Ukupni odgovor u ovoj populaciji je bio n = 43 (35%) za izavukonazol i n = 42 (38,9%) za vorikonazol. Prilagođena razlika u liječenju (vorikonazol-izavukonazol) je bila 4,0% (95% interval pouzdanosti: -7,9; 15,9).

Ukupni mortalitet 42. dana u ovoj populaciji je bio 18,7% za izavukonazol i 22,2% za vorikonazol. Prilagođena razlika u liječenju (izavukonazol- vorikonazol) je bila -2,7% (95% interval pouzdanosti: -12,9; 7,5).

Liječenje mukormikoze

U otvorenoj, nekontroliranoj studiji, 37 pacijenata s dokazanom ili vjerovatnom mukormikozom primilo je izavukonazol pri istom režimu doziranja kao onom koji je korišten za liječenje invazivne aspergiloze. Medijan trajanja liječenja je bio 84 dana za cjelokupnu populaciju pacijenata s mukormikozom i 102 dana za 21 pacijenta koji prethodno nisu bili liječeni protiv mukormikoze. Za pacijente s vjerovatnom ili dokazanom mukormikozom, prema definiciji nezavisnog Odbora za pregled podataka (eng. Data Review Committee, DRC), ukupni mortalitet 84. dana je bio 43,2% (16/37) za cjelokupnu populaciju pacijenata, 42,9% (9/21) za pacijente s mukormikozom koji su primali izavukonazol kao primarnu terapiju i 43,8% (7/16) za pacijente s mukormikozom koji su bili otporni na antifungalnu terapiju ili je nisu podnosili (uglavnom liječenja zasnovana na amfotericinu B). Stopa ukupne uspješnosti koju je procijenio DRC za kraj liječenja iznosila je 11/35 (31,4%), gdje se 5 pacijenata smatralo potpuno izliječenim, a 6 pacijenata djelomično izliječenim. Stabilan odgovor je uočen kod dodatnih 10/35 pacijenata (28,6%). Kod 9 pacijenata s mukormikozom zbog *Rhizopus* spp., 4 pacijenta je pokazalo povoljan odgovor na izavukonazol. Kod 5 pacijenata s mukormikozom zbog *Rhizomucor* spp., nisu uočeni povoljni odgovori. Kliničko iskustvo s drugim vrstama je veoma ograničeno (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove odložila je obavezu za dostavljanje rezultata ispitivanja lijeka CRESEMBA u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije u liječenju invazivne aspergiloze i liječenju mukormikoze (vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Izavukonazonijum-sulfat je prolijek topiv u vodi koji se može primijeniti kao intravenska infuzija ili oralno kao tvrde kapsule. Nakon primjene, plazma esteraze brzo hidroliziraju izavukonazonijum-sulfat na aktivnu komponentu izavukonazol; koncentracije prolijeka u plazmi su veoma niske i mogu se otkriti samo kratkotrajno nakon intravenskog doziranja.

Apsorpcija

Nakon oralne primjene lijeka CRESEMBA kod zdravih ispitanika, aktivna komponenta izavukonazol se apsorbira i dostiže maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) otprilike 2-3 sata nakon jedne i više doza (vidjeti tabelu 3).

Tabela 3 Farmakokinetički parametri izavukonazola u stabilnom stanju nakon oralne primjene lijeka CRESEMBA

Parametar Statistički podatak	Izavukonazol 200 mg (n = 37)	Izavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Srednja vrijednost	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
KV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Medijan	3,0	4,0
Raspon	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0
PIK (h•ng/ml)		
Srednja vrijednost	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
KV %	29,5	20,4

Kao što je prikazano u tabeli 4 u nastavku, apsolutna biološka raspoloživost izavukonazola nakon oralne primjene jedne doze lijeka CRESEMBA iznosila je 98%. Na osnovu ovih nalaza, intravenska i oralna doza mogu se naizmjenično koristiti.

Tabela 4 Farmakokinetičko poređenje oralne i intravenske doze (srednja vrijednost)

	ISA 400 mg oralno	ISA 400 mg intravenski
PIK (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
KV %	36,5	37,2
Poluživot (h)	110	115

Uticaj hrane na apsorpciju

Oralna primjena lijeka CRESEMBA jednaka 400 mg izavukonazola s masnim obrokom je smanjila vrijednost C_{max} izavukonazola za 9% a povećala vrijednost PIK za 9%. CRESEMBA se može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Izavukonazol se intenzivno distribuira, pri čemu je srednja vrijednost volumena distribucije u stabilnom stanju (V_{ss}) otprilike 450 l. Izavukonazol se u velikoj mjeri veže (> 99%) za proteine u ljudskoj plazmi, pretežno albumin.

Biotransformacija

In vitro / *in vivo* studije pokazuju da su CYP3A4, CYP3A5 i posljedično uridin difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) uključeni u metabolizam izavukonazola.

Nakon pojedinačnih doza [cijano-¹⁴C] izavukonazonija i [piridinilmetil-¹⁴C] izavukonazonijum-sulfata u ljudi, pored aktivne komponente (izavukonazol) i neaktivnog proizvoda razgradnje, identificirano je nekoliko manjih metabolita. Izuzev izavukonazola kao aktivne komponente, nisu uočeni pojedinačni metaboliti s vrijednosti PIK > 10% od ukupnog radioaktivno označenog materijala.

Eliminacija

Nakon oralne primjene radioaktivno označenog izavukonazijum-sulfata kod zdravih ispitanika, srednja vrijednost od 46,1% radioaktivnih doza pronađena je u stolici, a od 45,5% u urinu.

Izlučivanje čitavog izavukonazola u bubrezima je bilo manje od 1% primijenjene doze.

Neaktivni proizvod razgradnje se prvenstveno eliminira metabolizmom i naknadnim lučenjem metabolita u bubrege.

Linearnost/nelinearnost

Studije sa zdravim ispitanicima su pokazale da je farmakokinetika izavukonazola proporcionalna količini od 600 mg dnevno.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Pedijatrijski pacijenti

Još uvijek nije procijenjena farmakokinetika kod pedijatrijskih pacijenata (< 18 godina). Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

Klinički značajne promjene nisu uočene kod ukupnih vrijednosti C_{max} i PIK za izavukonazol kod ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije u poređenju s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Od 403 pacijenta koji su primali izavukonazol u studijama faze 3, 79 (20%) pacijenata imalo je procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (eng. glomerular filtration rate, GFR) manju od 60 ml/min/1,73 m². Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega, uključujući pacijente s bolesti bubrega završnog stadija. Izavukonazol se ne može lako dijalizirati (vidjeti odjeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon što je jedna doza izavukonazola od 100 mg primijenjena na 32 pacijenta s blagom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klasa A) i 32 pacijenta s umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klasa B) (16 pacijenata koji su lijek primali intravenski i 16 pacijenata koji su lijek primali oralno prema klasi Child-Pugh), najmanji kvadrat srednje sistemske izloženosti (PIK) se povećao za 64% u grupi Child-Pugh klase A i za 84% u grupi Child-Pugh klase B u odnosu na 32 zdrava pacijenta s normalnom funkcijom jetre, koji su jednake dobi i težine. Srednje koncentracije u plazmi (C_{max}) bile su 2% niže u grupi Child-Pugh klase A i 30% niže u grupi Child-Pugh klase B. Populacijska farmakokinetička procjena izavukonazola kod zdravih ispitanika i pacijenata s blagom ili umjerenom disfunkcijom jetre pokazala je da su populacije s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre imale 40% odnosno 48% niže vrijednosti klirensa izavukonazola nego zdrava populacija.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Izavukonazol nije ispitan kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh klasa C). Ne preporučuje se primjena kod pacijenata osim ako se smatra da potencijalna korist nadmašuje rizike (vidjeti odjeljke 4.2 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod štakora i zečeva, izavukonazol pri sistemske izloženosti ispod terapijskog nivoa bio je povezan s povećanjima učestalosti skeletnih anomalija (rudimentarna prekobrojna rebra) kod mladunaca povezanih s dozom. Kod štakora, povećanje učestalosti fuzije zigomatičnog luka povezano s dozom uočeno je i kod mladunaca (vidjeti odjeljak 4.6).

Primjena izavukonazonijum-sulfata kod štakora pri dozi od 90 mg/kg/dnevno (otprilike 1,0 puta veća sistemska izloženost pri kliničkoj dozi održavanja od 200 mg izavukonazola kod ljudi) tokom trudnoće putem perioda odvikavanja pokazala je povećanu perinatalnu smrtnost mladunaca. *In utero* izloženost izavukonazolu kao aktivnoj komponenti nije imalo uticaja na plodnost preživjelih mladunaca.

Intravenska primjena izavukonazonijum-sulfata oznake ¹⁴C na štakorima u laktaciji rezultirala je oporavkom radioaktivnog biljega u mlijeku.

Izavukonazol nije uticao na plodnost mužjaka ili ženki štakora liječenih oralnim dozama do 90 mg/kg/dan (otprilike 1,0 puta veća sistemska izloženost pri kliničkoj dozi održavanja od 200 mg izavukonazola kod ljudi).

Izavukonazol nema primjetan mutageni ili genotoksični potencijal. Izavukonazol je bio negativan na testu bakterijske reverzne mutacije, bio je slabo klastogen u citotoksičnim koncentracijama u

L5178Y tk+/- testu hromosomske aberacije mišjeg limfoma i nije pokazao biološki relevantno ili statistički značajno povećanje učestalosti mikronukleusa u *in vivo* testu mikronukleusa štakora.

Izavukonazol je pokazao karcinogeni potencijal u dvogodišnjim studijama karcinogenosti kod glodavaca. Tumori jetre i štitne žlijezde su vjerovatno uzrokovani mehanizmom specifičnim za glodavce koji nije relevantan za ljude. Kožni fibromi i fibrosarkomi uočeni su kod mužjaka štakora. Mehanizam na kojem se zasniva ovaj učinak nije poznat. U ženki štakora uočeni su adenomi endometrija i karcinomi maternice, što je vjerovatno posljedica hormonskog poremećaja. Ne postoji sigurnosna granica za te učinke. Ne može se isključiti važnost tumora kože i maternice za ljude.

Izavukonazol je inhibirao hERG kalijev kanal i kalcijev kanal L-tipa s IC_{50} od 5,82 μ m odnosno 6,57 μ m (34 odnosno 38 puta veći C_{max} nevezan za ljudske proteine pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude [eng. maximum recommended human dose, MRHD]). *In vivo* toksikološke studije u trajanju od 39 sedmica s ponovljenim dozama na majmunima nisu pokazale produženje QTcF pri dozama do 40 mg/kg/dan (približno 1,0 puta više od sistemske izloženosti pri kliničkoj dozi održavanja od 200 mg izavukonazola kod ljudi).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

magnezijev citrat (bezvodni)
mikrokristalna celuloza
talk
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
stearinska kiselina

Ovojnica kapsule

hipromeloza
crveni željezni oksid (E172) (samo tijelo kapsule)
titanijum dioksid (E171)
gelan guma
kalijev acetat
dinatrijev edetat
natrijev laurilsulfat

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
kalijum hidroksid
željezni oksid, crni (E172)

6.2 Nekompatibilnosti

Nije relevantno.

6.3 Vijek trajanja

30 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

Lijek čuvati izan dohvata i pogleda djece.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja

14 kapsula, tvrdih (u dva aluminijska blistera), pri čemu džep svake kapsule sadrži sredstvo za sušenje.

6.6 Posebne mjere za odlaganje

Ovaj lijek može predstavljati rizik po okoliš (vidjeti odjeljak 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se odložiti u skladu s lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Pfizer Inc.

66 Hudson East Boulevard, New York, NY 10001

2192, USA

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Almac Pharma Services

Limited Finnabair

Industrial Estate, Dundalk,

Co. Louth, A91P9KD, Irska

i

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate, Craigavon, BT63 5UA

Ujedinjeno Kraljevstvo (Sjeverna Irska)

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Pfizer BH d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1

71000 Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

CRESEMBA 100mg/1 kapsula, kapsula, tvrda, 14 kapsula, tvrdih (2 Al blistera sa 7 kapsula), u kutiji; broj dozvole: 04-07.3-1-3040/24 od 01.09.2025. god.

DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA : 15.12.2025.