

НД РБ
9621 - 2021



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Креземба, 200 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изавуконазол

Каждый флакон содержит 200 мг изавуконазола (в виде 372,6 мг изавуконазония сульфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Описание: лиофилизированная масса от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Креземба показан для лечения следующих заболеваний у взрослых:

- инвазивный аспергиллез;
- мукормикоз у пациентов, для которых применение амфотерицина В неприемлемо (см. разделы 4.4 и 5.1).

Следует руководствоваться официальными рекомендациями по надлежащему применению противогрибковых средств.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Ранняя таргетная терапия (превентивная или диагностическая терапия) может быть назначена в период ожидания подтверждения диагноза с помощью специальных диагностических тестов. Тем не менее, с момента получения результатов тестирования противогрибковую терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Насыщающая доза

Рекомендуемая насыщающая доза — содержимое одного флакона после восстановления и разбавления (эквивалентно 200 мг изавуконазола) каждые 8 часов в течение первых 48 часов (всего 6 введений).

Поддерживающая доза

Рекомендуемая поддерживающая доза — содержимое одного флакона после восстановления и разбавления (эквивалентно 200 мг изавуконазола) один раз в сутки, начиная через 12–24 часа после применения последней насыщающей дозы.

Продолжительность терапии определяется клиническим ответом (см. раздел 5.1).

При продолжительности лечения более 6 месяцев следует тщательно оценить соотношение пользы и риска (см. разделы 5.1 и 5.3).

Переход на пероральное применение

Также доступна форма выпуска препарата Креземба в виде капсул, содержащих 100 мг изавуконазола.

Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %; см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно переходить с внутривенного на пероральное применение препарата и наоборот.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется, однако опыт клинического применения пациентов пожилого возраста ограничен.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени коррекции дозы не требуется (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Изавуконазол не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение у таких пациентов не рекомендуется, за

9621 - 2021



исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Креземба у детей младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Креземба предназначен для внутривенного введения.

Меры предосторожности, которые следует принять перед обращением с лекарственным препаратом или его применением

Препарат Креземба необходимо растворить и затем развести до концентрации, соответствующей приблизительно 0,8 мг/мл изавуконазола не менее чем за 1 час до введения для уменьшения риска развития реакций на инфузию. Раствор для инфузий следует вводить через набор для инфузий со встроенным фильтром с микропористой мембраной из полиэфирсульфона (PES) с диаметром пор от 0,2 мкм до 1,2 мкм. Препарат Креземба следует вводить только в виде внутривенных инфузий.

Подробные инструкции по восстановлению и разбавлению препарата Креземба перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Совместное применение с кетоконазолом (см. раздел 4.5).

Совместное применение с высокими дозами ритонавира (> 200 мг каждые 12 часов) (см. раздел 4.5).

Совместное применение с мощными индукторами CYP3A4/5, такими как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин и препараты зверобоя продырявленного, или с умеренными индукторами CYP3A4/5, такими как эфавиренц, нафциллин и этравирин (см. раздел 4.5).

Пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гиперчувствительность

Гиперчувствительность к изавуконазолу может привести к развитию нежелательных реакций, которые включают: анафилактическую реакцию, гипотензию, дыхательную недостаточность, одышку, лекарственную сыпь, зуд и сыпь (см. раздел 4.8). В случае анафилактической реакции следует немедленно прекратить прием изавуконазола и начать соответствующее лечение.

Следует с осторожностью назначать изавуконазол пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам азольного ряда.

Реакции на инфузию

При внутривенном введении изавуконазола сообщалось о реакциях на инфузию, включая гипотензию, одышку, головокружение, парестезии, тошноту и головную боль (см. раздел 4.8). При возникновении этих реакций следует прекратить инфузию.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Во время применения противогрибковых препаратов группы азолов сообщалось о возникновении таких тяжелых кожных нежелательных реакций, как синдром Стивенса-Джонсона. Следует прекратить применение препарата Креземба в случае развития у пациента тяжелых кожных нежелательных реакций.

Сердечно-сосудистая система

Укорочение интервала QT

Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укороченного интервала QT (см. раздел 4.3).

В исследовании интервала QT с участием здоровых добровольцев применение изавуконазола сокращало интервал QTc в зависимости от концентрации. Для режима дозирования 200 мг разница между средними значениями, рассчитанными методом наименьших квадратов (СНМК), относительно плацебо составляла 13,1 мс через 2 часа после введения дозы (90 % ДИ: 17,1, 9,1 мс). При увеличении дозы до 600 мг разница СНМК относительно плацебо составляла 24,6 мс через 2 часа после введения дозы (90 % ДИ: 28,7, 20,4 мс).

Необходимо проявлять осторожность при назначении изавуконазола пациентам, принимающим другие лекарственные препараты, которые могут укорачивать интервал QT, например руфинамид.

Повышение уровня печеночных трансаминаз или гепатит

В клинических исследованиях были зарегистрированы случаи повышения уровней печеночных трансаминаз (см. раздел 4.8). Повышение уровней печеночных трансаминаз редко требовало прекращения применения изавуконазола. При наличии клинических показаний следует проводить мониторинг уровня печеночных ферментов. При применении противогрибковых средств группы азолов, в том числе изавуконазол, были зарегистрированы случаи гепатита.

Тяжелое нарушение функции печени

Изавуконазол не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск. Следует проводить тщательный мониторинг этих пациентов на предмет возможной токсичности препарата (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, которые ингибируют CYP3A4/5

Одновременное применение изавуконазола и кетоконазола противопоказано (см. раздел 4.3). В случае совместного применения мощного ингибитора CYP3A4 лопинавира/ритонавира отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов CYP3A4/5 можно ожидать менее выраженный эффект. При совместном применении изавуконазола с мощными ингибиторами CYP3A4/5 коррекция дозы изавуконазола не требуется, однако, рекомендуется проявлять осторожность, поскольку может наблюдаться увеличение частоты нежелательных реакций (см. раздел 4.5).

Лекарственные препараты, которые индуцируют CYP3A4/5

Совместное применение со слабыми индукторами CYP3A4/5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглиазон, может привести к легкому или умеренному уменьшению уровней изавуконазола в плазме; совместного применения со слабыми индукторами CYP3A4/5 следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Субстраты CYP3A4/5, включая иммунодепрессанты

Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP3A4, может увеличиваться при совместном применении с изавуконазолом. Одновременное применение изавуконазола и субстратов CYP3A4, таких как иммунодепрессанты такролимус, сиролимус или циклоспорин, может увеличивать системное воздействие указанных лекарственных препаратов. При совместном применении может потребоваться осуществление



соответствующего терапевтического лекарственного мониторинга и коррекция дозы (см. раздел 4.5).

Субстраты CYP2B6

Изавуконазол является индуктором CYP2B6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP2B6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении изавуконазола и субстратов CYP2B6, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как циклофосфамид. Применение эфавиренца, субстрата CYP2B6, с изавуконазолом противопоказано, так как эфавиренц является умеренным индуктором CYP3A4/5 (см. раздел 4.3).

Субстраты P-gp

Изавуконазол может увеличивать степень воздействия лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-gp. При совместном применении с изавуконазолом может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-gp, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин, колхицин и дабигатрана этексилат (см. раздел 4.5).

Ограниченность клинических данных

Клинические данные по применению изавуконазола при лечении мукормикоза ограничены одним проспективным неконтролируемым клиническим исследованием, включившим 37 пациентов с доказанным или вероятным мукормикозом, которые получали изавуконазол в качестве первичной терапии или по причине того, что применение других противогрибковых препаратов (преимущественно амфотерицина В) было неприемлемым.

Для отдельных видов *Mucorales* данные по клинической эффективности очень ограничены, зачастую одним или двумя пациентами (см. раздел 5.1). Данные по чувствительности доступны только в виде малой подгруппы случаев. Эти данные указывают на то, что концентрации изавуконазола, необходимые для ингибирования *in vitro*, очень варьируются между родами/видами в пределах разновидностей *Mucorales* и обычно превышают концентрации, необходимые для ингибирования видов *Aspergillus*. Следует отметить, что в случае мукормикоза не проводили исследование для определения дозы, и пациентам вводили такую же дозу изавуконазола, которая использовалась для терапии инвазивного аспергиллеза.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Способность лекарственных препаратов влиять на фармакокинетику изавуконазола

Изавуконазол является субстратом CYP3A4 и CYP3A5 (см. раздел 5.2). Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами CYP3A4 и/или

СYP3A5, может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме. Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются индукторами СYP3A4 и/или СYP3A5, может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме крови.

Лекарственные препараты, которые ингибируют СYP3A4/5

Совместное применение изавуконазола и кетоконазола, мощного ингибитора СYP3A4/5, противопоказано, поскольку указанный лекарственный препарат способен приводить к значительному увеличению концентрации изавуконазола в плазме (см. разделы 4.3 и 4.4).

В случае совместного применения с мощным ингибитором СYP3A4 лопинавира/ритонавира отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов СYP3A4 (кларитромицина, индинавира и саквинавира), исходя из их относительной активности, можно ожидать менее выраженный эффект. При совместном применении изавуконазола с мощным ингибитором СYP3A4/5 коррекция дозы не требуется, однако рекомендуется проявлять осторожность поскольку возможно увеличение частоты нежелательных реакций (см. раздел 4.4).

Для умеренных и слабых ингибиторов СYP3A4/5 изменять дозировку препарата не требуется.

Лекарственные препараты, которые индуцируют СYP3A4/5

Совместное применение изавуконазола и мощных индукторов СYP3A4/5, таких как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин и препараты зверобоя продырявленного, или с умеренными индукторами СYP3A4/5, такими как эфавиренц, нафциллин и этравирин, противопоказано, поскольку указанные лекарственные препараты способны значительно снижать концентрации изавуконазола в плазме крови (см. раздел 4.3).

Совместное применение со слабыми индукторами СYP3A4/5, таких как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному уменьшению концентрации изавуконазола в плазме; совместного применения со слабыми индукторами СYP3A4/5 следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.4).

Совместное применение с высокими дозами ритонавира (> 200 мг два раза в сутки) противопоказано, поскольку ритонавир в высоких дозах способен индуцировать СYP3A4/5 и приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме (см. раздел 4.3).



Способность изавуконазола влиять на действие других лекарственных средств

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4/5

Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5; совместное применение изавуконазола с лекарственными препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5, может приводить к увеличению концентраций этих лекарственных препаратов в плазме крови.

Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2B6

Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с изавуконазолом может приводить к понижению концентраций субстратов CYP2B6 в плазме крови.

Лекарственные препараты, транспортируемые P-gp в кишечнике

Изавуконазол является слабым ингибитором P-гликопротеина (P-gp); совместное применение с изавуконазолом может приводить к повышению концентраций субстратов P-gp в плазме крови.

Лекарственные препараты, транспортируемые белком устойчивости рака молочной железы (BCRP)

Изавуконазол является ингибитором BCRP *in vitro*, поэтому концентрации субстратов BCRP в плазме могут повышаться. Рекомендуется соблюдать осторожность при применении изавуконазола совместно с субстратами BCRP.

Лекарственные препараты, которые экскретируются почками посредством транспортных белков

Изавуконазол является слабым ингибитором переносчика органических катионов 2 (OCT2). Совместное применение изавуконазола и лекарственных препаратов, которые являются субстратами OCT2, может приводить к повышению концентраций этих лекарственных препаратов в плазме крови.

Субстраты уридиндифосфат-глюкуронозилтрансфераз (UGT)

Изавуконазол является слабым ингибитором UGT. Совместное применение изавуконазола и лекарственных препаратов, которые являются субстратами UGT, может приводить к небольшому увеличению концентраций этих лекарственных препаратов в плазме крови.

Таблица взаимодействия лекарственных средств

Взаимодействия между изавуконазолом и совместно применяемыми лекарственными препаратами в зависимости от их терапевтического класса приведены в таблице 1 (увеличение обозначено как ↑, а уменьшение как ↓). Если не указано иное, исследования,

описанные в таблице 1, были проведены с использованием рекомендуемой дозы изавуконазола.

Таблица 1. Взаимодействия

Сопутствующие лекарственные препараты по терапевтической области	Влияние на концентрации препаратов/ среднее геометрическое изменение (%) AUC, C _{max} (механизм действия)	Рекомендации относительно совместного применения
Противосудорожные средства		
Карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин (мощные индукторы CYP3A4/5)	Концентрация изавуконазола может понижаться (индукция CYP3A карбамазепином, фенитоином и барбитуратами длительного действия, например фенobarбиталом)	Совместное применение изавуконазола и карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенobarбитал, противопоказано
Антибактериальные средства		
Рифампицин (мощный индуктор CYP3A4/5)	Изавуконазол AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и рифампицина противопоказано
Рифабутин (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и рифабутина противопоказано
Нафциллин (умеренный индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут значительно уменьшаться (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и нафциллина противопоказано
Кларитромицин (мощный ингибитор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут увеличиваться (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций.
Противогрибковые средства		
Кетоконазол (мощный ингибитор CYP3A4/5)	Изавуконазол AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (ингибирование CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и кетоконазола противопоказано
Препараты растительного происхождения		



Препараты зверобоя продырявленного (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут значительно уменьшаться (индукция CYP3A4)	Совместное применение изавуконазола и препаратов зверобоя продырявленного противопоказано
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус, такролимус (субстраты CYP3A4/5)	Циклоспорин AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Сиролимус AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Такролимус AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (ингибирование CYP3A4)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Циклоспорин, сиролимус, такролимус: мониторинг уровней в плазме крови и при необходимости — соответствующая коррекция дозы
Микофенолата мофетил (МФМ) (субстрат UGT)	Микофеноловая кислота (МФК, активный метаболит) AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (ингибирование UGT)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. МФМ: рекомендуется мониторинг вызываемых МФК токсических реакций
Преднизон (субстрат CYP3A4)	Преднизолон (активный метаболит) AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут уменьшаться (индукция CYP3A4/5)	Совместного применения следует избегать, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Опиоиды		
Опиаты короткого действия (алфентанил, фентанил) (субстрат CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации опиатов короткого действия могут повышаться (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Опиаты короткого действия (алфентанил, фентанил): тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и при необходимости — снижения дозы
Метадон (субстрат CYP3A4/5, 2B6 2C9)	S-метадон (неактивный опиатный изомер) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Метадон: коррекция дозы не требуется

	40 % уменьшения периода конечного полувыведения. R-метадон (активный опиатный изомер) AUC_{inf} : ↓ 10 % C_{max} : ↑ 4 % (индукция CYP2B6)	
Противоопухолевые средства		
Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин) (субстраты P-gp)	Не изучалось. Концентрации алкалоидов барвинка могут увеличиваться (ингибирование P-gp)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Алкалоиды барвинка: тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и при необходимости — снижения дозы
Циклофосфамид (субстрат CYP2B6)	Не изучалось. Концентрации циклофосфамида могут уменьшаться (индукция CYP2B6)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Циклофосфамид: тщательное наблюдение с целью выявления отсутствия эффективности препарата и при необходимости — повышение дозы
Метотрексат (субстрат BCRP, OAT1, OAT3)	Метотрексат AUC_{inf} : ↓ 3 % C_{max} : ↓ 11 % 7-гидроксиметаболит AUC_{inf} : ↑ 29 % C_{max} : ↑ 15 % (механизм неизвестен).	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Метотрексат: коррекция дозы не требуется
Другие противоопухолевые средства (даунорубин, доксорубин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан) (субстраты BCRP)	Не изучалось. Концентрации даунорубина, доксорубина, иматиниба, иринотекана, лапатиниба, митоксантрона, топотекана могут увеличиваться (ингибирование BCRP)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Даунорубин, доксорубин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан: тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и при необходимости — понижение дозы
Противорвотные препараты		
Апрепитант (слабый индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут уменьшаться	Совместного применения следует избегать, за исключением тех случаев,

	(индукция CYP3A4/5)	когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Противодиабетические препараты		
Метформин (субстрат OCT1, OCT2 и MATE1)	Метформин AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (ингибирование OCT2)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Метформин: может потребоваться снижение дозы
Репаглинид (субстрат CYP2C8 и OATP1B1)	Репаглинид AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Репаглинид: коррекция дозы препарата не требуется
Антикоагулянты		
Дабигатрана этексилат (субстрат P-gr)	Не изучалось. Концентрации дабигатрана этексилата могут повышаться (ингибирование P-gr)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Дабигатрана этексилат характеризуется узким терапевтическим индексом, следует проводить мониторинг и при необходимости - снижение дозы
Варфарин (субстрат CYP2C9)	S-варфарин AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-варфарин AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Варфарин: коррекция дозы не требуется
Антиретровирусные средства		
Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг (мощные ингибиторы и субстраты CYP3A4/5)	Лопинавир AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^a . Ритонавир AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (механизм неизвестен). Изавуконазол AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций Лопинавир/ритонавир: коррекция дозы при приеме лопинавира 400 мг/ритонавира 100 мг каждые 12 часов не требуется, необходимо тщательное наблюдение с целью выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности препарата
Ритонавир (в дозах > 200 мг каждые 12 часов) (мощный индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Ритонавир в высоких дозах может значительно понижать концентрации изавуконазола	Совместное применение изавуконазола и ритонавира в высоких дозах (> 200 мг каждые 12 часов) противопоказано

	(индукция CYP3A4/5)	
Эфавиренц (умеренный индуктор CYP3A4/5 и субстрат CYP2B6)	Не изучалось. Концентрации эфавиренца могут уменьшаться (индукция CYP2B6) Концентрации изавуконазола могут значительно уменьшаться (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и эфавиренца противопоказано
Этравирин (умеренный индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут значительно уменьшаться (индукция CYP3A4/5)	Совместное применение изавуконазола и этравирина противопоказано
Индинавир (мощный ингибитор и субстраты CYP3A4/5)	Индинавир ⁶ AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (механизм неизвестен). Концентрации изавуконазола могут увеличиваться (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Индинавир: тщательное наблюдение с целью выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности препарата и при необходимости — повышения дозы
Саквинавир (мощный ингибитор CYP3A4)	Не изучалось. Концентрации саквинавира могут уменьшаться (как это обнаружено для лопинавира/ритонавира) или увеличиваться (ингибирование CYP3A4). Концентрации изавуконазола могут повышаться (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Саквинавир: тщательное наблюдение с целью выявления любого случая лекарственной токсичности и/или отсутствия противовирусной эффективности препарата и при необходимости — коррекция дозы
Другие ингибиторы протеаз (например, фосампренавир) (сильные или умеренные ингибиторы и субстраты CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации ингибиторов протеаз могут уменьшаться (как это обнаружено для лопинавира/ритонавира) или увеличиваться.	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Ингибиторы протеаз: тщательное наблюдение с целью выявления любого случая лекарственной токсичности и/или отсутствия

	(ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут увеличиваться. (ингибирование CYP3A4/5)	противовирусной эффективности препарата и при необходимости — коррекция дозы
Другие NNRTI (например, невирапин) (индукторы и субстраты CYP3A4/5 и 2B6)	Не изучалось. Концентрации NNRTI могут уменьшаться (индукция CYP2B6 изавуконазолом) или увеличиваться (ингибирование CYP3A4/5)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. NNRTI: тщательное наблюдение с целью выявления любого случая лекарственной токсичности и/или отсутствия противовирусной эффективности препарата и при необходимости — коррекция дозы
Антациды		
Эзомепразол (субстрат CYP2C19, ↑ pH желудочного сока)	Изавуконазол AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Эзомепразол: коррекция дозы не требуется
Омепразол (субстрат CYP2C19, ↑ pH желудочного сока)	Омепразол AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Омепразол: коррекция дозы не требуется
Гиполипидемические препараты		
Аторвастатин и другие статины (субстраты CYP3A4, например симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстраты CYP3A4/5 и/или BCRP)	Аторвастатин AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Другие статины не изучались. Концентрации статинов могут повышаться (ингибирование CYP3A4/5 или BCRP)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. На основе результатов для аторвастатина коррекция дозы статинов не требуется. Рекомендуется тщательное наблюдение с целью выявления возможных нежелательных реакций, типичных для статинов
Пиоглитазон (слабый индуктор CYP3A4/5)	Не изучалось. Концентрации изавуконазола могут уменьшаться (индукция CYP3A4/5)	Совместного применения следует избегать, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск
Антиаритмические препараты		
Дигоксин (субстрат P-gp)	Дигоксин AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (ингибирование P-gp)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Дигоксин: следует наблюдать за концентрациями дигоксина в сыворотке и по результатам проводить титрование дозы дигоксина
Пероральные противозачаточные средства		

Этинилэстрадиол и норэтиндрон (субстраты CYP3A4/5)	Этинилэстрадиол AUC_{inf} : ↑ 8 % C_{max} : ↑ 14 % Норэтиндрон AUC_{inf} : ↑ 16 % C_{max} : ↑ 6 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Этинилэстрадиол и норэтиндрон: коррекция дозы не требуется.
Противокашлевые средства		
Декстрометорфан (субстрат CYP2D6)	Декстрометорфан AUC_{inf} : ↑ 18 % C_{max} : ↑ 17 % Декстрорфан (активный метаболит) AUC_{inf} : ↑ 4 % C_{max} : ↓ 2 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Декстрометорфан: коррекция дозы не требуется
Бензодиазепины		
Мидазолам (субстрат CYP3A4/5)	Мидазолам перорально AUC_{inf} : ↑ 103 % C_{max} : ↑ 72 % (ингибирование CYP3A4)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Мидазолам: рекомендуется тщательное наблюдение клинических признаков и симптомов и при необходимости — снижение дозы
Противоподагрические средства		
Колхицин (субстрат P-gr)	Не изучалось. Концентрации колхицина могут увеличиваться (ингибирование P-gr)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Колхицин характеризуется узким терапевтическим индексом, поэтому следует выполнять мониторинг и при необходимости снижать дозу.
Средства природного происхождения		
Кофеин (субстрат CYP1A2)	Кофеин AUC_{inf} : ↑ 4 % C_{max} : ↓ 1 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Кофеин: коррекция дозы не требуется
Средства для прекращения курения		
Бупропион (субстрат CYP2B6)	Бупропион AUC_{inf} : ↓ 42 % C_{max} : ↓ 31 % (индукция CYP2B6)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Бупропион: при необходимости увеличение дозы.

NNRTI — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; P-gr — P-гликопротеин.

^a Уменьшение средних значений минимального уровня, %.

^b Индинавир исследовали только после однократного приема 400 мг изавуконазола.

AUC_{inf} — значение площади под фармакокинетической кривой зависимости концентрация-время в плазме крови, экстраполированное до бесконечности; AUC_{tau} — значение площади под кривой зависимости концентрация-время в течение 24 ч в равновесном состоянии; C_{max} — пиковая концентрация в плазме крови; $C_{min,ss}$ — минимальные уровни в равновесном состоянии.

НД РБ
9621 - 2021



4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению препарата Креземба у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3). Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Креземба не следует использовать при беременности, за исключением случаев тяжелых или потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, для лечения которых может использоваться изавуконазол, если ожидаемая польза превышает возможный риск для плода.

Женщины, способные к деторождению

Препарат Креземба не рекомендуется принимать женщинам, способным к деторождению и которые не используют контрацепцию.

Лактация

Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности на животных свидетельствуют, что изавуконазол и его метаболиты проникают в молоко (см. раздел 5.3).

Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев.

Кормление грудью должно быть прекращено во время лечения препаратом Креземба.

Фертильность

Данные о влиянии изавуконазола на фертильность у человека отсутствуют. В ходе исследований на животных не выявлено снижение фертильности самок и самцов крыс (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Изавуконазол оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует избегать управления автотранспортными средствами и работы с механизмами при ощущении таких симптомов как спутанность сознания, сонливость, обморок и/или головокружение.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, были: повышение биохимических показателей функции печени (7,9 %), тошнота (7,4 %), рвота (5,5 %), одышка (3,2 %), боль в животе (2,7 %), диарея (2,7 %), реакция в месте инъекции (2,2 %), головная боль (2,0 %), гипокалиемия (1,7 %) и сыпь (1,7 %).

Нежелательными реакциями, которые наиболее часто приводили к окончательному прекращению терапии изавуконазолом, были: спутанность сознания (0,7 %), острая почечная недостаточность (0,7 %), повышение уровня билирубина крови (0,5 %), судороги (0,5 %), одышка (0,5 %), эпилепсия (0,5 %), дыхательная недостаточность (0,5 %) и рвота (0,5 %).

Перечень нежелательных реакций в форме таблицы

В таблице 2 приведен перечень нежелательных реакций при применении изавуконазола при терапии инвазивных грибковых инфекций в зависимости от системно-органного класса и частоты.

Частота нежелательных реакций определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); неизвестно (невозможно установить по имеющимся данным). В рамках каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 2. Краткий обзор частоты возникновения нежелательных реакций по системно-органным классам словаря MedDRA

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения; тромбоцитопения [^] ; панцитопения; лейкопения [^] ; анемия [^]
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность [^]
Неизвестно	Анафилактическая реакция*
Нарушения метаболизма и питания	
Часто	Гипокалиемия; пониженный аппетит
Нечасто	Гипомагниемия; гипогликемия; гипоальбуминемия; недостаточность питания [^]
Психические нарушения	
Часто	Бред ^{^#}
Нечасто	Депрессия, бессонница [^]
Нарушения со стороны нервной системы	

Часто	Головная боль, сонливость
Нечасто	Судороги [^] ; обморок; головокружение; парестезия [^] ; энцефалопатия; предобморочное состояние; периферическая нейропатия; дисгевзия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	Вертиго
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	Фибрилляция предсердий; тахикардия; брадикардия [^] ; ощущение сердцебиения Трепетание предсердий; укорочение интервала QT на электрокардиограмме; наджелудочковая тахикардия; желудочковая экстрасистолия; наджелудочковая экстрасистолия
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Тромбофлебит [^]
Нечасто	Сосудистый коллапс; гипотензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто	Одышка [^] ; острая дыхательная недостаточность [^]
Нечасто	Бронхоспазм; тахипноэ; кровохарканье; носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	
Часто	Рвота; диарея; тошнота; боль в животе [^]
Нечасто	Диспепсия; запор; вздутие живота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	Повышение биохимических показателей функции печени ^{^#}
Нечасто	Гепатомегалия; гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Часто	Сыпь [^] ; зуд
Нечасто	Петехии; алоpecia; лекарственная сыпь; дерматит [^]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной- и соединительной ткани	
Нечасто	Боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Часто	Боль в грудной клетке [^] ; повышенная утомляемость; реакция в месте инъекции [^]
Нечасто	Периферический отек [^] ; недомогание; астения

[^] Указывает на группирование соответствующих предпочтительных терминов в одно медицинское понятие.

* Данные, полученные в ходе пострегистрационного применения препарата.

См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

Описание отдельных нежелательных реакций

Делирий включает в себя реакции спутанности сознания.

К повышению биохимических показателей функции печени относят повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы,

повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня билирубина в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, нарушение функции печени, гипербилирубинемия, повышение активности ферментов печени и активности трансаминаз.

Влияние на результаты лабораторных анализов

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с активным контролем 516 пациентов с инвазивным грибковым заболеванием, вызванным видами *Aspergillus* или другими мицелиальными грибами, на момент окончания исследуемого лечения сообщалось о повышении трансаминаз печени (аланинаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) у 4,4 % пациентов, получивших изавуконазол. Отмечено повышение трансаминаз $> 10 \times$ ВГН у 1,2 % пациентов, получавших изавуконазол.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242 00 29; факс: +375(17) 242 00 29

Эл почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>.

4.9 Передозировка

Симптомы

В исследованиях по оценке влияния изавуконазола на продолжительность интервала QT с применением супратерапевтических доз по сравнению с терапевтическими дозами чаще, чем в группе терапевтических доз регистрировали следующие симптомы: головная боль, головокружение, парестезия, сонливость, нарушение внимания, дисгевзия, сухость во рту, диарея, гипестезия ротовой полости, рвота, приливы, тревожное расстройство, беспокойство, ощущение сердцебиения, тахикардия, светобоязнь и артралгия.

Лечение

Изавуконазол не выводится путем гемодиализа. Специального антидота для изавуконазола не существует. При возникновении передозировки следует проводить поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: Противогрибковые препараты для системного применения, производные триазола и тетразола. Код АТХ: J02AC05.

5.1 Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Изавуконазол активная составляющая, которая образуется после перорального или внутривенного введения изавуконазона сульфата (см. раздел 5.2).

Изавуконазол оказывает фунгицидное действие, блокируя синтез эргостерола, ключевого компонента мембраны клеток грибов, путем ингибирования цитохром Р450-зависимого фермента ланостерол-14-альфа-деметилазы, который обеспечивает превращение ланостерола в эргостерол. Это приводит к накоплению метилированных стерольных предшественников и истощению эргостерина в клеточной мембране, что нарушает структуру и функцию мембраны клеток грибов.

Микробиология

В животных моделях диссеминированного и легочного аспергиллеза фармакодинамический (ФД) индекс, представляющий собой важный показатель эффективности, был получен делением значения площади под кривой зависимости «концентрация-время» на минимальную подавляющую концентрацию (МПК) (AUC/МПК). Не установлено прямой зависимости между МПК *in vitro* и клиническим ответом для разного рода плесневых грибов (*Aspergillus* и *Mucorales*).

Концентрации изавуконазола, необходимые для подавления видов *Aspergillus* и родов/видов в пределах разновидностей *Mucorales*, очень сильно варьировали в исследовании *in vitro*. Как правило, концентрации изавуконазола, требуемые для подавления *Mucorales*, были выше, чем необходимые для подавления большинства видов *Aspergillus*.

Клиническая эффективность была продемонстрирована для следующих видов *Aspergillus*: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* и *A. terreus* (см. ниже).

Механизм(-ы) резистентности

Развитие резистентности к противогрибковым препаратам из групп триазолов связана с мутациями генов грибов *cyp51A* и *cyp51B*, кодирующих белок-мишень ланостерол-14-альфа-деметилазу, участвующий в биосинтезе эргостерола. Сообщалось о штаммах грибов с пониженной восприимчивостью к изавуконазолу *in vitro*, что не позволяет исключить наличие перекрестной резистентности с вориконазолом и другими противогрибковыми средствами из групп триазолов.

Пограничные значения EUCAST

Грибы рода <i>Aspergillus</i>	Пограничное значение (мг/л) минимальной подавляющей концентрации (МПК)	
	≤S (чувствительный)	>R (резистентный)
<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

В настоящее время недостаточно данных для расчета клинических пограничных значений для других видов *Aspergillus*.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение инвазивного аспергиллеза

Безопасность и эффективность изавуконазола для терапии пациентов с инвазивным аспергиллезом оценена в ходе двойного слепого клинического исследования с активным контролем у 516 пациентов с инвазивными грибковыми заболеваниями, вызванными грибами рода *Aspergillus* и другими мицелиальными грибами. В выборке «пациенты, которым назначено лечение» (ITT), 258 пациентов получили изавуконазол и 258 пациентов получили вориконазол. Изавуконазол вводили внутривенно (эквивалентно 200 мг изавуконазола) каждые 8 часов в течение 48 часов с последующим введением один раз в сутки внутривенно или перорально (эквивалентно 200 мг изавуконазола). Указанная в протоколе максимальная продолжительность лечения составляла 84 дня. Медианная продолжительность лечения составляла 45 дней.

Общий ответ после окончания лечения (ОЛ) в популяции mITT (пациенты с доказанным и предполагаемым инвазивным аспергиллезом на основании результатов цитологических, гистологических и культуральных исследований или испытаний на галактоманнан) оценивался независимым комитетом по анализу данных. Популяция mITT состояла из 123 пациентов, получавших изавуконазол, и 108, получавших вориконазол. Общий ответ в указанной популяции составил n = 43 (35 %) для изавуконазола и n = 42 (38,9 %) для вориконазола. Скорректированная относительная разница результатов лечения (вориконазол — изавуконазол) составляла 4,0 % (95 % доверительный интервал: -7,9; 15,9).

Смертность от всех причин на 42 день в этой популяции составила 18,7% для изавуконазола и 22,2% для вориконазола. Скорректированная разница результатов лечения (изавуконазол — вориконазол) составляла -2,7 % (95 % доверительный интервал: -12,9; 7,5).



Лечение мукормикоза

В открытом неконтролируемом исследовании 37 пациентов с доказанным или предполагаемым мукормикозом получали изавуконазол с таким же режимом дозирования, что и для лечения инвазивного аспергиллеза. Медианная продолжительность лечения составляла 84 дня для всей популяции пациентов с мукормикозом и 102 дня для 21 пациента, которые ранее не получали лечение от мукормикоза. Для пациентов с предполагаемым или доказанным мукормикозом, по оценке Комитета по анализу данных (DRC), общая смертность на день 84 составила 43,2 % (16/37) для общей популяции пациентов, 42,9 % (9/21) для пациентов с мукормикозом, получавших изавуконазол в качестве первичной терапии, и 43,8 % (7/16) для пациентов с мукормикозом, получавших изавуконазол, у которых была выявлена резистентность или непереносимость к предыдущему лечению противогрибковыми препаратами (в большинстве случаев на основе амфотерицина В). Общий уровень в ОЛ по оценке DRC составлял 11/35 (31,4 %), при этом 5 пациентов были признаны полностью излечившимися и 6 — частично излечившимися. Устойчивый ответ был обнаружен у 10/35 пациентов (28,6 %). У 9 пациентов с мукормикозом, вызванным видом *Rhizopus*, у 4 пациентов установлен благоприятный ответ на изавуконазол. У 5 пациентов с мукормикозом, вызванным видом *Rhizomucor*, благоприятный ответ не наблюдался. Клинический опыт для других видов крайне ограничен (*Lichtheimia* n = 2, *Cunninghamella* n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило выполнение обязательства о предоставлении результатов исследований применения препарата Креземба в одной или нескольких субпопуляциях пациентов детского возраста для лечения инвазивного аспергиллеза и лечения мукормикоза (сведения о применении у детей см. в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Изавуконазолия сульфат - водорастворимое пролекарство, которое вводится парентерально в виде инфузий или перорально в виде капсул. После введения изавуконазолия сульфат быстро гидролизруется эстеразами в плазме крови до активной составляющей - изавуконазола; концентрации пролекарства в плазме очень малы и могут быть обнаружены только в течение короткого времени после внутривенного введения.

Абсорбция

После перорального приема препарата Креземба здоровыми добровольцами активная составляющая, изавуконазол, абсорбируется, и максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) достигается приблизительно через 2–3 ч после введения одной или нескольких доз (см. таблицу 3).

Таблица 3. Фармакокинетические параметры изавуконазола в равновесном состоянии после перорального введения препарата Креземба

Параметр Статистика	Изавуконазол 200 мг (n = 37)	Изавуконазол 600 мг (n = 32)
C_{max} (нг/мл)		
Среднее значение	7499	20028
CO	1893,3	3584,3

КВ, %	25,2	17,9
$t_{\max}$ (ч)		
Медиана	3,0	4,0
Диапазон	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (ч·нг/мл)		
Среднее значение	121 402	352 805
СО	35 768,8	72 018,5
КВ, %	29,5	20,4

Согласно данным таблицы 4, абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата Креземба составляет 98 %. На основании этих результатов можно сделать вывод о допустимости взаимозаменяемого введения препарата внутривенно и перорально.

Таблица 4. Сравнение фармакокинетики при пероральном и внутривенном введении препарата (средние значения)

	ISA 400 мг перорально	ISA 400 мг внутривенно
AUC (ч·нг/мл)	189 462,8	193 906,8
КВ, %	36,5	37,2
Период полувыведения (ч)	110	115

Влияние приема пищи на всасывание

Пероральный прием препарата Креземба (количество, эквивалентное 400 мг изавуконазола) с пищей с высоким содержанием жира приводит к снижению $C_{\max}$ изавуконазола на 9 % и увеличению AUC на 9 %. Препарат Креземба можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Распределение

Изавуконазол активно распределяется, средний равновесный объем распределения (V_{ss}) составляет около 450 л. Изавуконазол в значительной степени (> 99 %) связывается с белками плазмы крови человека, в основном с альбумином.

Биотрансформация

Исследования *in vitro/in vivo* свидетельствуют о том, что в метаболизме изавуконазола принимают участие CYP3A4, CYP3A5, и затем — уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT).

После однократного введения добровольцам дозы [циано- ^{14}C] изавуконазония и [пиридинилметил- ^{14}C] изавуконазония сульфата, в дополнение к активной составляющей (изавуконазол) и неактивному продукту распада, было выявлено определенное количество второстепенных метаболитов. В составе действующего вещества, меченого радиоизотопами, не наблюдали ни одного отдельного метаболита с AUC > 10 % (от общего количества меченого радиоизотопами производных препарата).

Элиминация

После перорального приема здоровыми добровольцами изавуконазона сульфата, меченного радиоизотопами, в среднем 46,1 % дозы, меченного изотопами, было обнаружено в кале, и 45,5 % — в моче.

Экскреция почками изавуконазола в неизмененном виде составляла менее 1 % введенной дозы.

Неактивные продукты расщепления главным образом метаболизируются и выводятся почками в виде метаболитов.

Линейность/нелинейность

В исследовании с участием здоровых добровольцев продемонстрирована линейность фармакокинетики изавуконазола вплоть до дозировки 600 мг/сутки.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Пациенты детского возраста

Фармакокинетика у пациентов детского возраста (< 18 лет) на данный момент не оценена. Данные отсутствуют.

Нарушение функции почек

Клинически значимые изменения суммарных показателей C_{max} и AUC изавуконазола у пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек не отмечены. У 403 пациентов, принимавших изавуконазол в исследовании фазы 3, у 79 пациентов (20 %) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составила менее 60 мл/мин/1,73 м². У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы препарата не требуется, включая пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Изавуконазол плохо выводится путем диализа (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

После однократного введения 100 мг изавуконазола 32 пациентам с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью и 32 пациентам с умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью (16 пациентов получили препарат внутривенно и 16 перорально для каждого класса по классификации Чайлд-Пью) среднее значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» изавуконазола в плазме крови (AUC), повысилась на 64 % в группе пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью и на 84 % в группе пациентов класса В по классификации Чайлд-Пью по сравнению с группой из 32 здоровых добровольцев с нормальной функцией печени, подобранных по массе и возрасту. Средние значения концентрации в плазме (C_{max}) были на 2 % ниже в группе пациентов класса А по классификации Чайлд-Пью и на 30 % ниже в группе пациентов класса В по классификации Чайлд-Пью. В ходе оценки популяционной фармакокинетики изавуконазола у здоровых добровольцев и у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени было установлено, что у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени значения клиренса изавуконазола были на 40 % и 48 % соответственно ниже, чем у здоровых добровольцев.

У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется.

Изавуконазол не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза от его применения превышает возможный риск (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.3 Данные доклинической безопасности

Репродуктивная токсичность

У крыс и кроликов системное воздействие изавуконазола в дозах менее терапевтических было связано с дозозависимым ростом частоты возникновения аномалий строения скелета (рудиментарные дополнительные ребра) у потомства. У крыс также было отмечено дозозависимое увеличение частоты возникновения сращения челюстной дуги у потомства (см. раздел 4.6).

При введении изавуконазона сульфата крысам в дозе 90 мг/кг/сутки (приблизительно однократное превышение воздействия активного вещества при приеме клинической поддерживающей дозы изавуконазола 200 мг) во время беременности и вплоть до прекращения вскармливания было установлено увеличение перинатальной смертности детенышей. Воздействие активного вещества, изавуконазола, *in utero* не влияло на фертильность выживших детенышей.

Внутривенное введение ¹⁴C-меченного изавуконазона сульфата крысам в период лактации привело к обнаружению радиоактивных меток в молоке.

Изавуконазол не влиял на фертильность самок и самцов крыс, получавших перорально дозы вплоть до 90 мг/кг/сутки (приблизительно однократное превышение воздействия активного вещества при приеме клинической поддерживающей дозы изавуконазола 200 мг).

Генотоксичность

Изавуконазол не обладает заметным мутагенным или генотоксическим потенциалом. Для изавуконазола получен отрицательный результат в анализе обратных мутаций бактерий, он был слабо кластогенным при цитотоксических концентрациях в анализе хромосомных aberrаций на клетках лимфомы мышей L5178Y tk+/-, также для него не установлено биологически связанное или статистически значимое увеличение частоты образования микроядер в микроядерном тесте на крысах *in vivo*.

Канцерогенность

В двухлетних исследованиях на лабораторных крысах у изавуконазола обнаружен канцерогенный эффект в виде опухолей печени и щитовидной железы. Однако вероятный механизм возникновения этих опухолей является видоспецифичным для грызунов и не имеет отношения к биологическим механизмам свойственным человеку. У крыс-самцов обнаружено появление фибромы кожи и фибросаркомы, механизм возникновения которых еще не известен. У крыс-самок отмечено возникновение аденомы эндометрия и карциномы матки, что, возможно, обусловлено гормональным дисбалансом. Граничные значения



безопасной дозы для этих эффектов не установлены. Нельзя исключить релевантность возникновения опухолей кожи и матки по отношению к человеку.

Токсичность многократных доз

Изавуконазол ингибировал калиевый канал hERG и кальциевый канал L-типа с IC_{50} 5,82 мкМ и 6,57 мкМ, соответственно, (в 34 и 38 раз дольше C_{max} человека, не связанного с белками при максимальной рекомендуемой клинической дозе (МРКД), соответственно). В токсикологическом исследовании воздействия повторных доз *in vivo* на обезьян продолжительностью 39 недель не обнаружено увеличение QTcF для доз вплоть до 40 мг/кг/сутки (приблизительно однократное превышение воздействия активного вещества при приеме клинической поддерживающей дозы изавуконазола 200 мг).

В ходе оценки риска для окружающей среды было установлено, что изавуконазол может представлять риск для водной среды.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол (E421)

Серная кислота (для регулирования pH)

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости нельзя смешивать этот лекарственный препарат с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

После восстановления и разведения препарат химически и физически стабилен в течение 24 часов при температуре от 2 до 8 °C или 6 часов при комнатной температуре.

С микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если он не был использован немедленно, за время и условия хранения до момента использования несет ответственность пользователь, при этом сроки хранения обычно не должны превышать 24 часа при температуре от 2 до 8 °C, если только восстановление и разведение не проводили в контролируемых и соответствующих (валидированных) необходимым требованиям асептических условиях.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °C).

Условия хранения лекарственного препарата после восстановления и разведения указаны в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержание упаковки

Препарат Креземба расфасован во флаконы из стекла типа I вместимостью 10 мл, укупоренные бутыл-каучуковой пробкой, алюминиевым колпачком со крышкой. 1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Восстановление

Содержимое одного флакона с порошком для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует восстанавливать, прибавляя во флакон 5 мл воды для инъекций. Флакон следует встряхивать до полного растворения порошка. Восстановленный раствор необходимо осмотреть на отсутствие механических включений и изменения цвета. Восстановленный раствор должен быть прозрачным от бесцветного до желтоватого цвета и не содержать видимых включений. Перед введением необходимо провести его дальнейшее разведение.

Разведение и способ применения

После восстановления все содержимое флакона с восстановленным концентратом следует извлечь из флакона и внести в инфузионный пакет, содержащий не менее 250 мл раствора натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл, 0,9 %) или раствора декстрозы (50 мг/мл, 5 %). Раствор для инфузии содержит приблизительно 0,8 мг изавуконазола на мл. После дальнейшего разбавления восстановленного концентрата в растворе могут наблюдаться мелкие белые или прозрачные частички изавуконазола, которые не осаждаются (но будут удалены поточной фильтрацией). Для минимизации образования частиц следует осторожно перемешивать разведенный раствор или перекачивать пакет. Следует избегать излишних вибраций или интенсивного встряхивания раствора. Раствор для инфузий следует вводить через набор для инфузий со встроенным фильтром с микропористой мембраной из полиэфирсульфона (диаметр пор от 0,2 до 1,2 мкм).

Изавуконазол нельзя вводить путем инфузии одновременно с другими препаратами для внутривенного применения через одну и ту же инфузионную систему или канюлю.

Условия хранения лекарственного препарата после восстановления и разведения приведены в разделе 6.3.

Если это возможно, внутривенное введение изавуконазола следует завершить в течение 6 часов после восстановления и разведения при комнатной температуре. Если это невозможно, раствор для инфузии следует немедленно после разведения поместить в холодильник, инфузию следует завершить в течение 24 часов. Подробная информация

НД РБ
9621 - 2021



относительно условий хранения лекарственного препарата после восстановления и разведения приведена в разделе 6.3.

В случае использования ранее установленной внутривенной системы ее следует промыть раствором натрия хлорида для инъекций (9 мг/мл, 0,9 %) или раствором декстрозы (50 мг/мл, 5 %).

Указанный лекарственный препарат предназначен только для однократного применения. Частично использованные флаконы утилизируют.

Указанный лекарственный препарат может представлять риск для окружающей среды (см. раздел 5.3).

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в установленном.

6.7 Условия отпуска

Отпуск по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Пфайзер Инк., США / Pfizer Inc., USA
66 Hudson Boulevard East New York, NY 10001-2192

За любой информацией о препарате следует обращаться:

Представительство "Pfizer Export B.V." в Республике Беларусь: г. Минск, пр-т Дзержинского 8-403, телефон 375-17-309-38-00, факс 375-17-309-38-19

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Креземба доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства - члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети "Интернет" <http://www.rceth.by/>

Дата первичной регистрации
Дата пересмотра инструкции 10. 10.2023
SmPC 41.0 19.12.2022