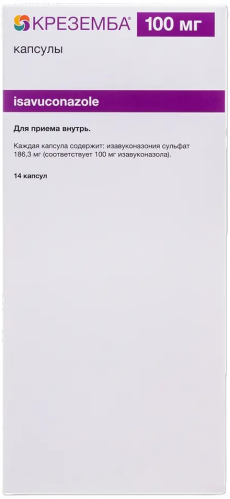
Инструкция по применению
Креземба Капсулы 100 мг 14 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Швеция
Производитель: СвиссКо Сервисез
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Изавуконазол
Количество в упаковке: 14
Дозировка действующего вещества: 100 мг

Действующее вещество

Изавуконазол

Состав

Каждая капсула содержит: Действующее вещество: изавуконазония сульфат 186,3 мг (соответствует 100 мг изавуконазола). Вспомогательные вещества: магния цитрат безводный 237 мг, целлюлоза микрокристаллическая PH-112 108,6 мг, тальк 40 мг, кремния диоксид коллоидный 5 мг, стеариновая кислота 10 мг. Состав капсулы: Корпус капсулы – гипромеллоза, вода очищенная, краситель железа оксид красный, титана диоксид, гелловая камедь, калия ацетат, динатрия эдетат, натрия лаурилсульфат; крышечка капсулы – гипромеллоза, вода очищенная, титана диоксид, гелловая камедь, калия ацетат, дипатрия эдетат, натрия лаурилсульфат. Состав чернил: шеллак, пропиленгликоль, аммиак водный, краситель железа оксид черный натрия гидроксид.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Препарат КРЕЗЕМБА® – это водорастворимое пролекарство, которое вводится перорально в форме твердых капсул. После введения изавуконазония сульфат быстро гидролизуется 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. Всасывание После перорального приема препарата КРЕЗЕМБА® здоровыми добровольцами исавуконазол всасывается и достигает максимальной концентрации в плазме (Cmax) приблизительно через 2-3 часа после введения одной или нескольких доз препарата. Фармакокинетические параметры изавуконазола в равновесном состоянии после перорального приема препарата КРЕЗЕМБА® Параметр Исавуконазол в дозе 200 мг (n = 37) Исавуконазол в дозе 600 мг (n = 32) Cmax (нг/мл) Среднее SD CV(%) 7499 1893,3 25,2 20028 3584,3 17,9 tmax (ч) Медиана Диапазон 3,000 2,0-4,0 4,000 2,0-4,0 AUC (нг·ч/мл) Среднее SD CV(%) 121402 35768,8 29,5 352805 72018,5 20,4 SD – стандартное отклонение. CV(%) – коэффициент вариации, относительное стандартное отклонение. Абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата КРЕЗЕМБА® составляет 98%. На основании данных, приведенных в таблице ниже, можно сделать вывод, что лекарственные формы препарата для внутривенного и перорального введения могут быть взаимозаменяемы. Распределение Изавуконазол активно распределяется в организме, средний равновесный объем распределения (Vss) составляет приблизительно 450 л. Более 99% изавукоуазола связывается с белками плазмы крови, преимущественно с альбумином. Метаболизм Исследования in vitro/in vivo показали, что цитохромы CYP3A4, CYP3A5, а затем и уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ) принимают участие в метаболизме изавуконазола. После однократного введения [циан-14C] изавуконазония и (пиридинилметил-14C] изавуконазония человеку, помимо активной составляющей (изавуконазола) и неактивного продукта расщепления, было обнаружено множество второстепенных метаболитов. Кроме изавуконазола не наблюдали ни одного отдельного метаболита с AUC >10% от общего количества меченой радиоизотопом производных препарата. Выведение После перорального приема здоровыми добровольцами меченого радиоизотопом изавуконазония сульфата в среднем 46,1% дозы, меченой радиоизотопом, было обнаружено в кале, и еще 45,5% дозы было выявлено в моче. Экскреция почками изавуконазола в неизмененном виде составляла менее 1% введенной дозы. Неактивный продукт расщепления главным образом метаболизируется и выводится почками в виде метаболитов. Линейность /нелинейность Исследования, проведенные с участием здоровых добровольцев, показали, что фармакокинетические параметры изавуконазола меняются пропорционально дозе при дозах до 600 мг в сутки. Влияние пищи на всасывание Пероральный прием препарата КРЕЗЕМБА® в дозе, эквивалентной 400 мг изавуконазола, вместе с пищей с высоким содержанием жиров привел к снижению значений Cmax изавуконазола на 9% и повышению значений AUC на 9%. Прием

препарата КРЕЗЕМБА® не зависит от приема пищи. Фармакокинетика в особых группах пациентов Пациенты детского возраста Фармакокинетические параметры не определяли у пациентов детского возраста (младше 18 лет). Данные отсутствуют. Нарушение функции почек Клинически значимые изменения не наблюдались для суммарных значений Cmax и AUC изавуконазола у пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени в сравнении с добровольцами с нормальной функцией почек. Изавуконазол плохо выводится при помощи диализа. У пациентов с нарушением функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности, не требуется коррекции дозы. Нарушение функции печени После однократного введения изавуконазола в дозе 100 мг 32 пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) и 32 пациентам со средней степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) (среди пациентов из каждого класса по классификации Чайлд-Пью 16 человек получали препарат внутривенно и 16 человек принимали его перорально) значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» изавуконазола в плазме, (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 в сравнении с 32 здоровыми добровольцами, подобранными по возрасту и массе тела, с нормальной функцией печени. Средние значения концентрации в плазме (Cmax) 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. Оценка популяционной фармакокинетики изавуконазола у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени показала, что в группе пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени значения клиренса изавуконазола были на 40% и 48% ниже, чем в группе здоровых добровольцев. У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени коррекция дозы препарата не требуется. Применение препарата КРЕЗЕМБА® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалось (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Показания

Препарат КРЕЗЕМБА® показан для лечения следующих заболеваний у взрослых: инвазивный аспергиллез; мукормикоз у пациентов, для которых не приемлемо применение амфотерицина В. Следует принимать во внимание официальные инструкции по надлежащему применению противогрибковых средств.

Способ применения и дозы

Препарат КРЕЗЕМБА® предназначен для перорального приема или внутривенной инфузии, в зависимости от лекарственной формы. Способ применения препарата в капсулах Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® можно принимать независимо от приема пищи. Капсулы препарата КРЕЗЕМБА® следует проглатывать целиком. Не разжевывайте, не разламывайте, не растворяйте и не вскрывайте капсулы. Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями. Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98%; см. раздел « Фармакокинетика»), при наличии клинических показаний можно изменять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот. Взрослые пациенты Насыщающая доза Терапию следует начинать с применения указанной насыщающей дозы препарата КРЕЗЕМБА® перорально. Режим дозирования препарата КРЕЗЕМБА®   Насыщающая доза Поддерживающая дозаа КРЕЗЕМБА®, капсулы В 1 капсуле содержится 100 мг изавуконазола По 2 капсулы принимать перорально каждые 8 часов 6 раз (в течение первых 48 часов) По 2 капсулы принимать перорально один раз в сутки а Переход на поддерживающие дозы происходит через 12-24 часа после применения последней насыщающей дозы. Продолжительность терапии Продолжительность лечения зависит от клинического ответа. Для продолжительной терапии, длительностью более 6 месяцев, следует тщательно учитывать соотношение пользы и риска. Пациенты детского возраста Безопасность и эффективность препарата КРЕЗЕМБА® у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют. Пожилые пациенты Коррекция дозы у пожилых людей не требуется, тем не менее опыт клинического применения у пожилых пациентов ограничен. Нарушение функции почек У пациентов с нарушением функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности, коррекции дозы не требуется (см. раздел « Фармакокинетика»). Нарушение функции печени У пациентов с нарушением функции печени легкой и средней тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Препарат КРЕЗЕМБА® не изучался у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Применение препарата у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. разделы «Особые указания», « Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. Одновременный прием кетоконазола (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Одновременный прием ритонавира в высокой дозе (>200 мг каждые 12 часов) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами») Одновременный прием мощных индукторов CYP3A4/5, таких как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5, таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Пациенты с наследственным синдромом укороченного интервала QT (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность Данные по применению препарата КРЕЗЕМБА® у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность. 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 предполагаемая польза перевешивает возможный риск для плода. Женщины способные к деторождению Препарат КРЕЗЕМБА® не рекомендуется принимать женщинам, способным к деторождению, которые не используют средства контрацепции. Грудное вскармливание Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности па животных показали, что изавуконазол и его метаболиты проникают в молоко. Нельзя исключить риск для новорожденного /грудного ребенка. Матерям не следует кормить грудью во время применения препарата КРЕЗЕМБА®. Фертильность Отсутствуют данные о воздействии изавуконазола на фертильность у людей. Исследования на животных не выявили снижения фертильности у самцов и самок крыс.

Побочные действия

Список нежелательных реакций в виде таблицы В таблице 1 приведен перечень нежелательных реакций при применении изавуконазола при терапии инвазивных грибковых инфекций в зависимости от системно-органного класса и частоты. Частота нежелательных реакций определяется таким образом: очень частые явления (≥1 /10); частые явления (от ≥1/100 до < 1/10) и нечастые явления (от ≥1/1000 до < 1/100). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в

порядке понижения степени их серьезности. Таблица 1. Краткий обзор частоты возникновении нежелательных реакций но 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# Нарушения обмена веществ и питания Часто Гипокалиемия; пониженный аппетит Нечасто Гипомагниемия; гипогликемия; гипоальбуминемия; недостаточность питания# Нарушения со стороны психики 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 лабиринтные нарушения Нечасто Вертиго Нарушения со стороны сердца Нечасто Фибрилляция предсердий; тахикардия; брадикардия#; ощущение сердцебиения; трепетание предсердий; уменьшение 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 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта 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; алопеция; лекарственная сыпь; дерматит# Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соедини тельной ткани Нечасто Боль в спине Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей Часто Почечная недостаточность Общие расстройства и нарушения в месте введения Часто Боль в грудной клетке#; повышенная утомляемость Нечасто Недомогание; астения # Указывает на группирование соответствующих предпочтительных терминов в одно медицинское явление. # См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже. Описание отдельных нежелательных реакций Бред включает случаи спутанности сознания. К повышению биохимических показателей функции печени относятся повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови, повышение активности лактатдегидрогеназы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности ферментов печени, нарушение функции печени,

гипербилирубинемию, нарушение биохимических показателей функции печени и повышение 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 препарат КРЕЗЕМБА®. Отмечено повышение трансаминаз >10×ВГН у 1,2% пациентов, получавших изавуконазол.

Передозировка

Симптомы Сверхтерапевтические дозы (эквивалентные приему изавуконазола в поддерживающей дозе 600 мг/сутки) оценивались в исследовании влияния препарата на интервал QT, где нежелательные явления, возникающие после начала терапии, в группе приема сверхтерапевтической дозы наблюдались чаще, чем в группе приема терапевтической дозы (эквивалентной приему изавуконазола в поддерживающей дозе 200 мг/сутки); среди этих нежелательных явлений были следующие: головная боль, головокружение, парестезия, сонливость, нарушения внимания, дисгевзия, сухость во рту, диарея, оральная гипестезия, рвота, приливы, тревога, беспокойство, ощущение сердцебиения, тахикардия, светобоязнь и артралгия. Лечение Изавуконазол не выводится путем гемодиализа. Специального антидота для изавуконазола не существует. В случае передозировки следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим мониторингом.

Взаимодействие с другими препаратами

Способность лекарственных препаратов влиять на фармакокинетику изавуконазола Изавуконазол является субстратом цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 (см. раздел «Фармакокинетика»). Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме крови. Совместное применение с лекарственными препаратами, которые являются индукторами изоферментов CYP3A4 и/или CYP3A5 может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме крови. Лекарственные препараты, которые ингибируют C YP3A4/5 Одновременное применение препарата КРЕЗЕМБА® и кетоконазола, мощного ингибитора CYP3A4/5, противопоказано, поскольку этот лекарственный препарат может существенно повышать концентрацию изавуконазола в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»). В случае совместного

применения с мощным ингибитором CYP3A4 лопинавиром/ритонавиром отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. Для других мощных ингибиторов изофермента CYP3A4, таких как кларитромицин, индинавир и саквинавир, может ожидаться менее выраженный эффект, исходя из их относительной активности. Коррекции дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется при совместном применении с мощными ингибиторами CYP3A4/5, однако, рекомендуется проявлять осторожность, поскольку может наблюдаться увеличение частоты нежелательных реакций (см. раздел «Особые указания»). Коррекции дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется в случае одновременного применения со слабыми или умеренными ингибиторами CYP3A4/5. Лекарственные препараты, которые индуцируют CYP3A4/5 Одновременный прием препарата КРЕЗЕМБА® и мощных индукторов CYP3A4/5, таких как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин, экстракт зверобоя продырявленного или умеренных индукторов CYP3A4/5, таких как эфавиренз, нафциллин и этравирин противопоказан, поскольку эти лекарственные препараты могут значимо снижать концентрации изавуконазола в плазме крови (см. раздел « Противопоказания»). Совместное применение со слабыми индукторами CYP3A4 /5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному уменьшению концентрации изавуконазола в плазме; совместного применения со слабыми индукторами CYP3A4/5 следует избегать, за исключением случаев, когда возможная польза от такого применения признана превышающей риск (см. раздел «Особые указания»). Одновременное применение ритонавира в высокой дозе (>200 мг дважды в день) противопоказано, поскольку высокие дозы ритонавира могут индуцировать CYP3A4/5 и понижать концентрации изавуконазола в плазме крови (см. раздел «Противопоказания»). Способность препарата КРЕЗЕМБА® ВЛИЯТЬ на фармакокинетику других лекарственных средств Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP3A4/5 Изавуконазол является умеренным ингибитором CYP3A4/5; одновременное применение препарата КРЕЗЕМБА® с препаратами, которые являются субстратами CYP3A4/5 может повышать концентрации этих препаратов в плазме крови. Лекарственные препараты, метаболизируемые CYP2B6 Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с препаратом КРЕЗЕМБА® может привести к понижению концентрации субстратов CYP2B6 в плазме крови. Лекарственные препараты, транспортируемые P-gp в кишечнике Изавуконазол является слабым ингибитором Р-гликопротеина (P-gp); совместное применение с препаратом КРЕЗЕМБА® может привести к повышению концентрации 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 крови могут повышаться. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата КРЕЗЕМБА® и субстратов BCRP. Лекарственные препараты, экскретируемые почками посредством белков переносчиков Изавуконазол является слабым ингибитором переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2). Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® с препаратами, которые являются субстратами ОСТ 2 может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Субстраты уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз (УГТ) Изавуконазол является слабым ингибитором УГТ; совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® с препаратами, которые являются субстратами УГТ может привести к небольшому повышению концентрации этих препаратов в плазме крови. Таблица взаимодействий Взаимодействия между изавуконазолом и совместно принимаемыми лекарственными препаратами в зависимости от их терапевтического класса приведены в таблице 2 (повышение указано знаком “↑”, понижение – “↓”). Если не указано иное, исследования, описанные в таблице 2, были проведены с использованием рекомендованной дозы препарата КРЕЗЕМБА®. Таблица 2 Взаимодействия Сопутствующие лекарственные препараты по терапевтической области Влияние на концептрации препаратов/ Среднее геометрическое изменение (%) AUC, Cmax (Механизм действия) Рекомендации относительно совместного применения Противосудорожные препараты Карбамзепин, фенобарбитал и фенитоин (мощные индукторы CYP3A4/5) Концентрации изавуконазола в плазме крови могут понижаться (индукция CYP3A посредством карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал). Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал, противопоказано. Антибактериальные препараты Рифампицин (мощный индуктор CYP3A4/5) Изавуконазол: AUCtau: ↓ 90% Cmax: ↓ 75% (индукция CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и рифампицина противопоказано. Рифабутин (мощный индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и рифабутина противопоказано. Нафциллин (умеренный индуктор CY3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и нафциллина противопоказано. Кларитромицин (мощный ингибитор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется; рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций Противогрибковые препараты Кетоконазол (мощный

ингибитор CYP3A4/5) Изавуконазол: AUCtau: ↑ 422% Cmax: ↑ 9% (ингибирование CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и кетоконазола противопоказано. Растительные препараты Экстракт зверобоя продырявленного (мощный индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4). Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и экстракта зверобоя продырявленного противопоказано. Иммунодепрессанты Циклоспорин, сиролимус, такролимус (субстраты CYP3A4/5) Циклоспорин: AUCinf: ↑ 29% Cmax: ↑ 6% Сиролимус: AUCinf: ↑ 84% Cmax: ↑ 65% Такролимус: AUCinf: ↑ 125% Cmax: ↑ 42% (ингибирование CYP3A4) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Циклоспорин, сиролимус, такролимус: Мониторинг уровней в плазме крови и, в случае необходимости, соответствующая коррекция дозы. Микофенолат мофетил (ММФ) (субстрат УДФ) Микофеноловая кислота (МФК, активный метаболит): AUCinf: ↑ 35% Cmax: ↓ 11% (ингибирование УДФ) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. ММФ: рекомендуется мониторинг вызываемых МФК токсических реакций. Преднизон (субстрат CYP3A4) Преднизолон (активный метаболит): AUCinf: ↑ 8% Cmax: ↓ 4% (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут снижаться. (индукция CYP3A4/5) Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски. Опиоиды Опиоиды короткого действия (алфентанил, фентанил) (субстрат CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации опиатов короткого действия могут повышаться, (ингибирование CYP3A4/5). Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Опиаты короткого действия (алфентанил, фентанил): тщательный мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы. Метадон (субстрат CYP3A4/5, 2B6 и 2C) S-метадон (неактивный опиоидный изомер) AUCinf: ↓ 35% Cmax: ↑ 1% 40% понижение терминального значения периода полувыведения R-метадона (активный опиоидный изомер) AUCinf: ↓ 10% Cmax: ↑ 4% (индукция CYP2B6) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Коррекция дозы метадона не требуется. Противоопухолевые препараты Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин) (субстраты P-gp) Не изучено. Концентрации алкалоидов барвинка могут повышаться. (ингибирование P-g) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Алкалоиды барвинка: тщательный мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы. Циклофосфамид (субстрат CYP2B6) Не изучено. Концентрации циклофосфамида могут снижаться. (индукция CYP2B6) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Циклофосфамид: тщательный мониторинг для выявления любого случая неэффективности лекарственного препарата в, в случае необходимости, повышение дозы. Метотрексат (субстрат BCRP, OAT1, OAT3)

Метотрексат: AUCinf: ↓ 3% Cmax: ↓ 11% 7-гидроксиметаболит AUCinf: ↑ 29% Cmax: ↑ 15% (Механизм неизвестен) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Коррекция дозы метотрексата не требуется. Другие противоопухолевые препараты (даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан) (субстраты BCRP) Не изучено. Концентрации даунорубицина, доксорубицина, иматиниба, иринотекана, лапатиниба, митоксантрона, топотекана могут повышаться. (ингибирование BCRP) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Даунорубицин, доксорубицин, иматиниб, иринотекан, лапатиниб, митоксантрон, топотекан: тщательный мониторинг для выявления любого случая лекарственной токсичности и, в случае необходимости, снижение дозы. Противорвотные препараты Апрепитант (слабый индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут снижаться. (индукция CYP3A4/5) Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски. Противодиабетические препараты Метформин (субстрат OCT1, OCT2 и MATE1) Метформин: AUCinf: ↑ 52% Cmax: ↑ 23% (ингибирование OCT2) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Метформин: может потребоваться снижение дозы. Репаглинид (субстрат CYP2C8 и OATP1B1) Репаглинид: AUCinf: ↓ 8% Cmax: ↓ 14% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Коррекция дозы репаглинида не требуется. Антикоагулянты Дабигатрана этексилат (субстрат P-gp) Не изучено. Концентрации дабигатрана этексилата могут повышаться. (ингибирование P-gp). Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Дабигатрана этексилат имеет узкий терапевтический индекс. Следует проводить мониторинг и, в случае необходимости, снижение дозы. Варфарин (субстрат CYP2C9) S варфарин AUCinf: ↑ 11% Cmax: ↓ 12% R-варфарин AUCinf: ↑ 20% Cmax: ↓ 7% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Варфарин: коррекция дозы не требуется. Антиретровирусные препараты Лопинавир 400 мг/ритонавир 100 мг (мощные ингибиторы и субстраты CYP3A4/5) Лопинавир: AUCtau: ↓ 27% Cmax: ↓ 23% Cmin,ss: ↓ 16%a) Ритонавир: AUCtau: ↓ 31% Cmax: ↓ 33% (Механизм не известен) Изовуконазол: AUCtau: ↑ 96% Cmax: ↑ 74% (ингибирование CYP3A4/5) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность, по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Лопинавир/ритонавир: коррекция дозы не требуется при применении лопинавира 400 мг/ритонавира 100 мг каждые 12 часов, но требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности. Ритонавир (в дозе >200 мг, применяемой каждые 12 часов), (мощный индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Ритонавир в высоких дозах может значительно понижать концентрации изавуконазола. (индукция CYP3A4 /5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и высоких доз

ритонавира (>200 мг каждые 12 часов) противопоказано. Эфавиренз (умеренный индуктор CYP3A4/5 и субстрат CYP2B6) Не изучено. Концентрации эфавиренза могут снижаться. (индукция CYP2B6) Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и эфавиренза противопоказано. Этравирин (умеренный индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут значительно снижаться. (индукция CYP3A4/5) Совместное применение препарата КРЕЗЕМБА® и этравирина противопоказано. Индинавир (мощный ингибитор и субстрат CYP3A4/5) Индинавир: b) AUCinf: ↓ 36% Cmax: ↓ 52% (механизм не известен) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (Ингибирование CYP3A4/5) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность, по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Индинавир: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая отсутствия противовирусной эффективности и, и в случае необходимости, повышение дозы. Саквинавир (мощный игибитор CYP3A4) Не изучено. Концентрации саквинавира могут понижаться (как наблюдается при применении лопинавира/ритонавира) или повышаться (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5). Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется: рекомендуется соблюдать осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций. Саквинавир: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности /отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы. Другие ингибиторы протеазы (например, ампренавир, нелфинавир) (мощные или умеренные ингибиторы и субстраты CYP3A4/5) Не изучено. Концентраци ингибиторов протеазы могут понижаться (как наблюдается при применении лопинавира/ритонавира) или повышаться. (ингибирование CYP3A4) Концентрации изавуконазола могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5). Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Ингибиторы протеазы: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности/ отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы. Другие ННИОТ (например, делавирдин и невирапин) (индукторы и субстраты CYP3A4/5 и 2B6) Не изучено. Концентрации ННИОТ могут понижаться (индуцирование CYP2B6 исавуконазолом) или увеличиваться. (ингибирование CYP3A4 /5) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. ННИОТ: требуется тщательный мониторинг для выявления любого случая развития лекарственной токсичности/отсутствия противовирусной эффективности и, в случае необходимости, коррекция дозы. Антациды Эзомепразол (субстрат CYP2C19 и желудочный сок pH ↑) Изавуконазол: AUCtau: ↑ 8% Cmax: ↑ 5% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Эзомепразол: коррекция дозы не требуется.

Омепразол (субстрат CYP2C19 и желудоный сок pH ↑) Омепразол: AUCinf: ↓ 11% Cmax: ↓ 23% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Омепразол: коррекция дозы не требуется. Препараты, понижающие уровень липидов в плате крови Аторвастатин и другие статины (субстраты CYP3A4, например, симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстраты CYP3A4/5 и/или BCRP)) Аторавастатин: AUCinf: ↑ 37% Cmax: ↑ 3% Другие статины не изучены. Концентрации статинов могут повышаться. (ингибирование CYP3A4/5 или BCRP) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. На основании результатов, полученных при применении аторвастатина, коррекция дозы статинов не требуется. Рекомендуется мониторинг нежелательных реакций, типичных для статинов. Пиоглитазон (слабый индуктор CYP3A4/5) Не изучено. Концентрации изавуконазола могут понижаться. (индукция CYP3A4/5) Следует избегать совместного применения, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски. Антиаритмические препараты Дигоксин (субстрат P-gp) Дигоксин: AUCinf: ↑ 25% Cmax: ↑ 33% (ингибирование P-gp) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Дигоксин: следует наблюдать за концентрациями дигоксина в сыворотке и по результатам проводить титрование дозы дигоксина Пероральные комбинированные противозачаточные препараты Этинилэстрадиол и норэтидрон (субстраты CYP3A4/5) Этинилэстрадиол AUCinf: ↑ 8% Cmax: ↑ 14% Норэтидрон AUCinf: ↑ 16% Cmax: ↑ 6% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Этинилэстрадиол и норэтидрон: коррекция дозы не требуется. Противокашлевые препараты Декстрометорфан (субстрат CYP2D6) Декстрометорфан: AUCinf: ↑ 18% Cmax: ↑ 17% Декстрорфан (активный метаболит): AUCinf: ↑ 4% Cmax: ↓ 2% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Декстрометорфан: коррекция дозы не требуется. Бензодиазепины Мидазолам (субстрат CYP3A4/5) Мидазолам для приема внутрь: AUCinf: ↑ 103% Cmax: ↑ 72% (ингибирование CYP3A4) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Мидазолам: рекомендуется тщательный мониторинг клинических признаков и симптомов и, в случае необходимости, понижение дозы. Противоподагрические средства Колхицин (субстрат P-gp) Не изучено. Концентрации колхицина могут повышаться. (ингибирование P-gp) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Колхицин имеет узкий терапевтический индекс, и следует проводить мониторинг и, в случае необходимости, снижать дозу. Натуральные продукты Кофеин (субстрат CYP1A2) Кофеин: AUCinf: ↑ 4% Cmax: ↓ 1% Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Кофеин: коррекция дозы не требуется. Средства против курения Бупропион (субстрат CYP2B6) Бупропион: AUCinf: ↓ 42% Cmax: ↓ 31% (индукция CYP2B6) Коррекция дозы препарата КРЕЗЕМБА® не требуется. Бупропион: повышение дозы, если требуется. ННИОТ, ненуклеозидный

ингибитор обратной транскриптазы; P-gp, P-гликопротеин. a) % уменьшение среднего значения минимального уровня, %. b) Применение индинавира было изучено только после однократной дозы изавуконазола, равной 400 мг. AUCinf = значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» в плазме крови, экстраполированное к бесконечности; AUCtau = значение площади под кривой зависимости «концентрация-время» в плазме кров в течение 24 часового интервала в равновесном состоянии; Cmax – пиковая концентрация в плазме крови; Cmin,ss = минимальные уровни в равновесном состоянии.

Особые указания

Препарат применяют с осторожностью у пациентов с гиперчувствительностью к другим противогрибковым препаратам из группы азолов. Препарат применяют с осторожностью у пациентов, принимающих другие препараты, которые могут укорачивать интервал QT, например, руфинамид. Препарат не рекомендуется принимать женщинам, способным к деторождению, которые не используют средства контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Препарат не рекомендуется применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) (эффективность и безопасность не установлена у данной популяции). У пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, совместное применение которых с препаратом КРЕЗЕМБА® требует осторожности, включая: кларитромицин, лопинавир/ритонавир, индинавир, саквинавир; лекарственные препараты – субстраты BCRP (белок устойчивости рака молочной железы); лекарственные препараты – субстраты CYP2B6 (особенно лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, такие как, циклофосфамид) (см. раздел « Взаимодействие с другими лекарственными средствами», «Особые указания»). У пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, совместное применение которых с препаратом КРЕЗЕМБА® следует избегать, включая: преднизон, апрепитант, пиоглитазон (см. раздел « Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °C, в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.