ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Креземба, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изавуконазол.

Каждая капсула содержит 100 мг изавуконазола (в виде сульфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые капсулы № 0el с крышечкой белого цвета с надписью черного цвета «С» и корпусом красновато-коричневого цвета с надписью черного цвета «100». Содержимое капсулы – от почти белого до желтого цвета порошок, допускается наличие конгломератов (комочков).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Креземба показан для лечения следующих заболеваний у взрослых и детей в возрасте от 6 лет и с массой тела от 37 кг:

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

Следует принимать во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению противогрибковых средств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Ранняя таргетная терапия (превентивная терапия или терапия, обусловленная результатами диагностических исследований) может быть начата в ожидании подтверждения диагноза заболевания по результатам специфических диагностических тестов. Однако после

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ ot 19.06.2025 № 15260 (ПОСПЕЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

получения этих результатов противогрибковую терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемые дозы препарата Креземба для взрослых пациентов

Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Креземба для взрослых пациентов

Насыщающая доза (три раза в сутки) ¹	Поддерживающая доза (один раз в сутки) ²
Каждые 8 часов в течение 1 и 2 дня	
Две капсулы дозировкой	Две капсулы дозировкой
100 мг	100 мг
¹ В целом шесть приемов препарата.	
² Начиная через 12–24 часа после приема после	іней насышаюшей лозы.

начиная через 12–24 часа после приема последнеи насыщающей дозы.

Максимальная индивидуальная насыщающая или суточная поддерживающая доза, назначаемая любому пациенту, составляет 200 мг изавуконазола.

Все капсулы, составляющие одну дозу, должны быть приняты одновременно.

Длительность терапии должна быть определена клиническим ответом (см. раздел 5.1).

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

Переход на внутривенное применение

Также доступна форма выпуска препарата Креземба в виде лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержащего 200 мг изавуконазола.

Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %; см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно изменять способ применения препарата с внутривенного на пероральный и наоборот.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ or 19.06.2025 № 15260

У взрослых пациентов с легким или со средней степенью тяжести нарушением функции печени коррекция дозы не требуется (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) (см. разделы 4.4 и 5.2).

Изавуконазол не изучался у взрослых пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Дети

Рекомендуемые дозы препарата Креземба для детей в возрасте от 6 лет и с массой тела от 37 кг

Таблица 2. Рекомендуемые дозы препарата Креземба для детей в возрасте от 6 лет и с массой тела от 37 кг

Масса те. (кг)	ла Насыщающая доза (три раза в сутки) ¹	Поддерживающая доза (один раз в сутки) ²
	Каждые 8 часов в течение 1 и 2 дня	
≥37 кг	Две капсулы дозировкой 100 мг	Две капсулы дозировкой 100 мг

¹ В целом шесть приемов препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендации по дозированию для пациентов детского возраста с нарушениями функции почек отсутствуют, поскольку недоступны соответствующие данные.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендации по дозированию для пациентов детского возраста с нарушениями функции печени отсутствуют, поскольку недоступны соответствующие данные.

Препарат Креземба не следует назначать (применять) у детей в возрасте от 1 года до 6 лет и с массой тела менее 37 кг в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Пациенты в возрасте от 1 года до 6 лет и с массой тела менее 37 кг либо пациенты, не способные проглотить капсулы препарата Креземба, могут получать препарат в виде внутривенных инфузий.

Применение препарата Креземба, капсулы, 100 мг, у пациентов детского возраста не изучалось (см. раздел 4.4).

Безопасность и эффективность препарата Креземба у детей в возрасте от 0 до 1 года не установлены.

Способ применения

Капсулы Креземба можно принимать независимо от приема пищи.

² Начиная через 12–24 часа после приема последней насыщающей дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007) (Капсулы Креземба следует проглатывать целиком. Не следует жевать, раздавливать,

Капсулы Креземба следует проглатывать растворять или открывать капсулы.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к изавуконазолу 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 сильными индукторами СҮРЗА4/5, такими как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин и препараты зверобоя или с умеренными индукторами СҮРЗА4/5, такими как эфавиренз, 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

<u>Гиперчувствительность</u>

Следует с осторожностью назначать изавуконазол пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам азольного ряда. Гиперчувствительность к изавуконазолу может привести к развитию нежелательных реакций, которые включают: анафилактическую реакцию, артериальную гипотензию, дыхательную недостаточность, одышку, лекарственный дерматит, зуд и сыпь (см. раздел 4.8). В случае развития анафилактической реакции следует немедленно прекратить применение изавуконазола и начать соответствующее лечение.

Тяжелые кожные нежелательные реакции

Сообщалось о тяжелых кожных нежелательных реакциях, таких как синдром Стивенса — Джонсона, в ходе терапии противогрибковыми средствами азольного ряда. Следует прекратить применение препарата Креземба в случае развития у пациента тяжелых кожных нежелательных реакций.

Сердечно-сосудистая система

Укорочение интервала ОТ

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

В ходе исследования по оценке влияния препарата на интервал QT у здоровых людей изавуконазол приводил к укорочению интервала QTс в зависимости от концентрации. Для режима дозирования 200 мг разница между средними значениями, рассчитанными методом наименьших квадратов (МНК), 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 МНК относительно плацебо составляла 24,6 мс через 2 часа после введения дозы (90 % ДИ: 28,7, 20,4 мс).

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСПЕЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Необходимо проявлять осторожность при назначении изавуконазола пациентам, принимающим другие лекарственные препараты, которые приводят к укорочению интервала 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 требует прекращения применения изавуконазола. При наличии клинических показаний следует проводить мониторинг уровня печеночных ферментов. Были зарегистрированы случаи гепатита при применении противогрибковых препаратов азольного ряда, включая изавуконазол.

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. Необходим тщательный контроль состояния таких пациентов на предмет возможной токсичности препарата (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2).

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Ингибиторы СҮРЗА4/5

Совместное применение с кетоконазолом противопоказано (см. раздел 4.3). В случае совместного применения с мощным ингибитором СҮРЗА4 лопинавиром/ритонавиром отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов СҮРЗА4/5 можно ожидать менее выраженного эффекта. При совместном применении изавуконазола с мощными ингибиторами СҮРЗА4/5 коррекция дозы не требуется, однако рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций (см. раздел 4.5).

Индукторы СҮРЗА4/5

Совместное применение со слабыми индукторами СҮРЗА4/5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному уменьшению уровней изавуконазола в плазме; совместного применения со слабыми индукторами СҮРЗА4/5 следует избегать, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможный риск (см. раздел 4.5).

Субстраты СҮРЗА4/5, включая иммунодепрессанты

Изавуконазол может рассматриваться в качестве умеренного ингибитора CYP3A4/5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP3A4, может увеличиваться при совместном применении с изавуконазолом. Совместное применение изавуконазола и субстратов СYP3A4, 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 СҮР2В6

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260

Изавуконазол является индуктором СҮР2В6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых СҮР2В6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении с изавуконазолом субстратов СҮР2В6, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как циклофосфамид. Применение эфавиренза, субстрата СҮР2В6, с изавуконазолом противопоказано, так как эфавиренз является умеренным индуктором СҮР3А4/5 (см. раздел 4.3).

Субстраты Р-др

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 о применении изавуконазола при лечении мукормикоза ограничены одним проспективным неконтролируемым клиническим исследованием у 37 взрослых 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 *Миcorales* данные по клинической эффективности очень ограничены, зачастую одним или двумя пациентами (см. раздел 5.1). Данные о чувствительности доступны только в виде малой подгруппы случаев. Эти данные указывают на то, что концентрации изавуконазола, необходимые для ингибирования *in vitro*, очень различаются в зависимости от рода/вида в пределах разновидностей *Mucorales* и обычно выше, чем 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.

Дети

Применение изавуконазола у пациентов детского возраста с нарушениями функции почек или печени не изучалось.

Пациенты детского возраста в возрасте от 6 лет и с массой тела от 37 кг могут получать препарат Креземба, капсулы, 100 мг. Однако применение препарата Креземба, капсулы, 100 мг, у пациентов детского возраста не изучалось.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Способность лекарственных препаратов влиять на фармакокинетику изавуконазола Изавуконазол представляет собой субстрат СҮРЗА4 и СҮРЗА5 (см. раздел 5.2). Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами СҮРЗА4 и/или СҮРЗА5, может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме. Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются индукторами

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

CYP3A4 и/или CYP3A5, может приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме.

Лекарственные препараты, которые ингибируют СҮРЗА4/5

Совместное применение изавуконазола и кетоконазола, мощного ингибитора СҮРЗА4/5, противопоказано, поскольку указанный лекарственный препарат способен приводить к значительному увеличению концентрации изавуконазола в плазме (см. разделы 4.3 и 4.5).

В случае ингибитором совместного применения мощным лопинавиром/ритонавиром отмечено двукратное увеличение степени воздействия мощных ингибиторов изавуконазола. случае других CYP3A4, кларитромицина, индинавира и саквинавира, исходя из их относительной активности, можно ожидать менее выраженного эффекта. При совместном применении изавуконазола с сильными ингибиторами СҮРЗА4/5 коррекция дозы не требуется, однако рекомендуется проявлять осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций (см. раздел 4.4).

Коррекция дозы изавуконазола не требуется в случае одновременного применения со слабыми или умеренными ингибиторами СҮРЗА4/5.

Лекарственные препараты, которые индуцируют СҮРЗА4/5

Совместное применение изавуконазола с сильными индукторами СҮРЗА4/5, такими как рифампицин, рифабутин, карбамазепин, барбитураты длительного действия (например, фенобарбитал), фенитоин и препараты зверобоя, или с умеренными индукторами СҮРЗА4/5, такими как эфавиренз, нафциллин и этравирин, противопоказано, поскольку указанные лекарственные препараты способны приводить к значительному уменьшению концентрации изавуконазола в плазме (см. раздел 4.3).

Совместное применение изавуконазола со слабыми индукторами CYP3A4/5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, 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 4.4).

Совместное применение изавуконазола с высокими дозами ритонавира (> 200 мг два раза в сутки) противопоказано, поскольку ритонавир в высоких дозах способен индуцировать СҮР3A4/5 и приводить к уменьшению концентрации изавуконазола в плазме (см. раздел 4.3).

Способность изавуконазола влиять на воздействие других лекарственных средств

Лекарственные препараты, метаболизируемые СҮРЗА4/5

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.

Лекарственные препараты, метаболизируемые СҮР2В6

Изавуконазол является слабым индуктором CYP2B6; совместное применение с препаратом изавуконазола может приводить к уменьшению концентраций субстратов CYP2B6 в плазме.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Лекарственные препараты, транспортируемые Р-др в кишечнике

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

<u>Лекарственные препараты, транспортируемые BCRP</u>

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

<u>Лекарственные препараты, которые экскретируются почками посредством транспортных</u> белков

Изавуконазол является слабым ингибитором переносчика органических катионов 2 (ОСТ2). Совместное применение изавуконазола и лекарственных препаратов, которые являются субстратами ОСТ2, может приводить к увеличению концентраций этих лекарственных препаратов в плазме.

Субстраты уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз (УГТ)

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

Таблица взаимодействия лекарственных средств

Взаимодействия между изавуконазолом и совместно применяемыми лекарственными препаратами в зависимости от их терапевтического класса приведены в таблице 3 (увеличение обозначено как \, а уменьшение как \). Если не указано иное, исследования, описанные в таблице 3, были проведены с использованием рекомендуемой дозы изавуконазола.

Таблица 3. Взаимодействия

Сопутствующие лекарственные препараты по терапевтической области	Влияние на концентрации препаратов/ среднее геометрическое изменение (%) AUC, Cmax (механизм действия)	Рекомендации относительно совместного применения	
Противосудорожные сред	ства		
Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин (мощные индукторы СҮРЗА4/5)	Концентрация изавуконазола может уменьшаться (индуцирование СҮРЗА карбамазепином, фенитоином и барбитуратами длительного действия, например фенобарбиталом)	Совместное применение изавуконазола и карбамазепина, фенитоина и барбитуратов длительного действия, таких как фенобарбитал, противопоказано	
Антибактериальные			
средства			
Рифампицин	Изавуконазол AUC _{tau} : ↓ 90 %	Совместное применение изавуконазола и	

(мощный индуктор	C _{max} : ↓ 75 % (ПОСЛ	ГЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007) рифампицина	
CYP3A4/5)		противопоказано	
,	(индуцирование СҮРЗА4/5)		
Рифабутин	Не изучалось.	Совместное применение	
(мощный индуктор	Концентрации изавуконазола	изавуконазола и рифабутина	
CYP3A4/5)	могут значительно	противопоказано	
	уменьшаться		
	(XXXXX		
II. 1	(индуцирование СҮРЗА4/5)	Commence	
Нафциллин (умеренный индуктор	Не изучалось.	Совместное применение	
СҮРЗА4/5)	Концентрации изавуконазола могут значительно	изавуконазола и нафциллина противопоказано	
C113A4/3)	уменьшаться	противоноказано	
	уменьшаться		
	(индуцирование СҮРЗА4/5)		
Кларитромицин	Не изучалось.	Коррекция дозы	
(мощный ингибитор	Концентрации изавуконазола	изавуконазола не требуется;	
CYP3A4/5)	могут увеличиваться	рекомендуется проявлять	
		осторожность по причине	
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	возможного увеличения	
		частоты нежелательных	
		реакций.	
Противогрибковые средсп	 16a		
Кетоконазол	Изавуконазол	Совместное применение	
(мощный ингибитор	AUC _{tau} : ↑ 422 %	изавуконазола и	
CYP3A4/5)	C _{max} : ↑ 9 %	кетоконазола	
		противопоказано	
_	(ингибирование СҮРЗА4/5)		
Препараты растительног			
Препараты зверобоя	Не изучалось.	Совместное применение	
(мощный индуктор СҮРЗА4/5)	Концентрации изавуконазола	изавуконазола и препаратов	
C1P3A4/3)	могут значительно	зверобоя противопоказано	
	уменьшаться		
	(индуцирование СҮРЗА4)		
Иммунодепрессанты			
Циклоспорин, сиролимус,	Циклоспорин	Коррекция дозы	
такролимус	AUC _{inf} : † 29 %	изавуконазола не требуется.	
(субстраты СҮРЗА4/5)	C _{max} : ↑ 6 %	Циклоспорин, сиролимус,	
		такролимус: мониторинг	
	Сиролимус	уровней в плазме и при	
	AUC _{inf} : ↑ 84 %	необходимости —	
	C _{max} : ↑ 65 %	соответствующая коррекция	
	T	дозы	
	Такролимус		
	AUC _{inf} : ↑ 125 %		
	C _{max} : ↑ 42 %		

	(ингибирование СҮРЗА4) ОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)		
Микофенолата мофетил	Микофеноловая кислота	Коррекция дозы	
(МФМ)	(МФК, активный метаболит)	изавуконазола не требуется.	
(субстрат UGT)	AUC _{inf} : ↑ 35 %	МФМ: рекомендуется	
	C _{max} : ↓ 11 %	мониторинг вызываемых	
	•	МФК токсических реакций	
	(ингибирование UGT)	1	
Преднизон	Преднизолон (активный	Совместного применения	
(субстрат СҮРЗА4)	метаболит)	следует избегать, за	
	AUC _{inf} : ↑ 8 %	исключением тех случаев,	
	C _{max} : \ \ 4 \%	когда ожидаемая польза	
	•	превышает возможный риск	
	(ингибирование СҮРЗА4).		
	Концентрации изавуконазола		
	могут уменьшаться		
	(индуцирование СҮРЗА4/5)		
Опиоиды			
Опиаты короткого	Не изучалось.	Коррекция дозы	
действия (алфентанил,	Концентрации опиатов	изавуконазола не требуется.	
фентанил)	короткого действия могут	Опиаты короткого действия	
(субстрат СҮРЗА4/5)	увеличиваться	(алфентанил, фентанил):	
		тщательное наблюдение с	
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	целью выявления признаков	
		лекарственной токсичности	
		и при необходимости —	
		уменьшение дозы	
Метадон	S-метадон (неактивный	Коррекция дозы	
(субстрат СҮРЗА4/5, 2В6 и		изавуконазола не требуется.	
2C9)	AUC _{inf} : ↓ 35 %	Метадон: коррекция дозы не	
	C _{max} : ↑ 1 %	требуется	
	40 % уменьшения периода		
	конечного полувыведения.		
	R-метадон (активный		
	опиатный изомер)		
	AUC _{inf} : ↓ 10 %		
	C _{max} : ↑ 4 %		
	(индуцирование СҮР2В6)		
Противоопухолевые средси			
Алкалоиды барвинка	Не изучалось.	Коррекция дозы	
(винкристин, винбластин)	Концентрации алкалоидов	изавуконазола не требуется.	
(субстраты Р-др)	барвинка могут увеличиваться	Алкалоиды барвинка:	
		тщательное наблюдение с	
	(ингибирование P-gp)	целью выявления признаков	
		лекарственной токсичности	
		и при необходимости —	
		уменьшение дозы	

Циклофосфамид	Не изучалось. (ПОСЛ	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2В6,	Концентрации активных	изавуконазола не требуется.
CYP3A4)	метаболитов циклофосфамида	Циклофосфамид:
	могут увеличиваться или	тщательное наблюдение с
	уменьшаться	целью выявления отсутствия
		эффективности или
	(индуцирование СҮР2В6,	повышенной токсичности
	ингибирование СҮРЗА4)	препарата и при
		необходимости —
		коррекция дозы
Метотрексат	Метотрексат	Коррекция дозы
(субстрат BCRP, OAT1,	AUC _{inf} : ↓ 3 %	изавуконазола не требуется.
OAT3)	C _{max} : ↓ 11 %	Метотрексат: коррекция
		дозы не требуется
	7-гидроксиметаболит	
	AUC _{inf} : ↑ 29 %	
	C _{max} : ↑ 15 %	
	(
Пахтихо	(механизм неизвестен).	V amp averying warry
Другие	Не изучалось.	Коррекция дозы
противоопухолевые средства (даунорубицин,	Концентрации даунорубицина, доксорубицина, иматиниба,	изавуконазола не требуется. Даунорубицин,
доксорубицин, иматиниб,	иринотекана, лапатиниба,	даунорубицин, иматиниб,
иринотекан, лапатиниб,	митоксантрона, топотекана	иринотекан, лапатиниб,
митоксантрон, топотекан)	могут увеличиваться	митоксантрон или
(субстраты ВСКР)	Mor yr ybesin mbarben	топотекан: тщательное
(cycerpulm Beld)	(ингибирование BCRP)	наблюдение с целью
	(min nonpobaline Berti)	выявления признаков
		лекарственной токсичности
		и при необходимости —
		уменьшение дозы
Противорвотные препара	ты	
Апрепитант	Не изучалось.	Совместного применения
(слабый индуктор	Концентрации изавуконазола	следует избегать, за
CYP3A4/5)	могут уменьшаться	исключением тех случаев,
		когда ожидаемая польза
	(индуцирование СҮРЗА4/5)	превышает возможный риск
Противодиабетические ср		
Метформин	Метформин	Коррекция дозы
(субстрат ОСТ1, ОСТ2 и	AUC _{inf} : ↑ 52 %	изавуконазола не требуется.
MATE1) C_{max} : $\uparrow 23 \%$		Метформин: может
		потребоваться уменьшение
7	(ингибирование ОСТ2)	дозы
Репаглинид	Репаглинид	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2С8 и	AUC _{inf} : ↓ 8 %	изавуконазола не требуется.
OATP1B1)	C _{max} : ↓ 14 %	Репаглинид: коррекция дозы
77	***	препарата не требуется
Пиоглитазон	Не изучалось.	Совместного применения
		следует избегать, за

(слабый индуктор	Концентрации изавуконазола	исключением тех случаев,	
CYP3A4/5)	могут уменьшаться	когда ожидаемая польза	
,		превышает возможный риск	
	(индуцирование СҮРЗА4/5)		
Антикоагулянты			
Дабигатрана этексилат	Не изучалось.	Коррекция дозы	
(субстрат Р-gp)	Концентрации дабигатрана	изавуконазола не требуется.	
	этексилата могут	Дабигатрана этексилат	
	увеличиваться	характеризуется узким	
		терапевтическим индексом,	
	(ингибирование P-gp)	следует проводить	
		мониторинг и при	
		необходимости –	
		уменьшение дозы	
Варфарин	S-варфарин	Коррекция дозы	
(субстрат СҮР2С9)	AUC _{inf} : ↑ 11 %	изавуконазола не требуется.	
	C _{max} : ↓ 12 %	Варфарин: коррекция дозы	
	R-варфарин	не требуется	
	AUC _{inf} : ↑ 20 %		
	$C_{\text{max}}: \downarrow 7 \%$		
Антиретровирусные средо		7.0	
Лопинавир	Лопинавир	Коррекция дозы	
400 мг/ритонавир 100 мг	AUC _{tau} : ↓ 27 %	изавуконазола не требуется;	
(мощные ингибиторы и	C _{max} : \ 23 \%	рекомендуется проявлять	
субстраты СҮРЗА4/5)	C_{\min} , ss: $\downarrow 16 \%^a$.	осторожность по причине	
	Ритонавир	возможного увеличения	
	AUC _{tau} : ↓ 31 %	частоты нежелательных	
	C _{max} : ↓ 33 %	лекарственных реакций.	
	(механизм неизвестен).	Лопинавир/ритонавир:	
		коррекция дозы при приеме	
	Изавуконазол	лопинавира	
	AUC _{tau} : ↑ 96 %	400 мг/ритонавира 100 мг	
	C _{max} : ↑ 74 %	каждые 12 часов не	
		требуется, необходимо	
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	тщательное наблюдение с	
		целью выявления отсутствия	
		антиретровирусной	
		эффективности препарата	
D (
Ритонавир (в дозах	Не изучалось.	Совместное применение	
> 200 мг каждые 12 часов)	Ритонавир в высоких дозах	изавуконазола и ритонавира	
(мощный индуктор	может вызывать значительное	в высоких дозах (> 200 мг	
CYP3A4/5)	уменьшение концентраций	каждые 12 часов)	
	изавуконазола	противопоказано	
	(WWW. CVD2 A 4/5)		
	(индуцирование СҮРЗА4/5)		

Эфавиренз	Не изучалось.	Совместное применение
(умеренный индуктор СҮРЗА4/5 и субстрат	Концентрации эфавиренза могут уменьшаться	<u> </u>
CYP2B6)	(индуцирование СҮР2В6)	
	Концентрации изавуконаз	вола
	могут значительно уменьшаться	
	уменьшаться	
	(индуцирование СҮРЗА4/	
Этравирин	Не изучалось.	Совместное применение
(умеренный индуктор	Концентрации изавуконаз	
CYP3A4/5)	могут значительно уменьшаться	противопоказано
	(индуцирование СҮРЗА4/	/5)
Индинавир	Индинавир ^б	Коррекция дозы
(мощный ингибитор и	AUC _{inf} : ↓ 36 %	изавуконазола не требуется;
субстрат СҮРЗА4/5)	C _{max} : ↓ 52 %	рекомендуется проявлять
		осторожность по причине возможного увеличения
	(механизм неизвестен).	частоты нежелательных
	Концентрации изавуконаз	
	могут увеличиваться	Индинавир: тщательное
		наблюдение с целью
	(ингибирование СҮРЗА4/	(5) выявления отсутствия
		антиретровирусной эффективности препарата и
		при необходимости —
		увеличение дозы
Саквинавир	Не изучалось.	Коррекция дозы
(мощный ингибитор	Концентрации саквинавир	
CYP3A4)	могут уменьшаться (как э	
	обнаружено для	осторожность по причине
	лопинавира/ритонавира) и увеличиваться (ингибиров	· ·
	СҮРЗА4).	лекарственных реакций.
		Саквинавир: тщательное
	Концентрации изавуконаз	=
	могут увеличиваться	выявления признаков
	(CAMPA A A	лекарственной токсичности
	(ингибирование СҮРЗА4/	,
		антиретровирусной эффективности препарата и
		при необходимости —
		коррекция дозы

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Другие ингибиторы протеаз (например, фосампренавир) Концентрации ингибиторов протеаз могут уменьшаться (как это обнаружено для ингибиторы и субстраты попинавира/ритонавира) или Коррекция дозы изавуконазола не Ингибиторы протеаз могут уменьшаться протеаз могут уменьшаться ингибиторы и субстраты	требуется.
фосампренавир) протеаз могут уменьшаться Ингибиторы проте (как это обнаружено для тщательное наблю	
(мощные или умеренные (как это обнаружено для тщательное наблк	еаз:
тип поиторы и субстраты — глонинавира ритонавира или — [цолью выкылент	признаков
СҮРЗА4/5) увеличиваться лекарственной тог	-
и/или отсутствия	
(ингибирование СҮРЗА4) антиретровирусно	ой
эффективности пр	оепарата и
Концентрации изавуконазола при необходимост	
могут увеличиваться коррекция дозы	
(ингибирование СҮРЗА4/5)	
Другие ННИОТ Не изучалось. Коррекция дозы	
(например, невирапин) Концентрации ННИОТ могут изавуконазола не	требуется.
(индукторы и субстраты уменьшаться (индуцирование ННИОТ: тщателы	ное
СҮРЗА4/5 и 2В6) СҮР2В6 изавуконазолом) или наблюдение с цел	ью
увеличиваться выявления призна	іков
лекарственной ток	ксичности
(ингибирование СҮРЗА4/5) и/или отсутствия	
антиретровирусно	рй
эффективности пр	репарата и
при необходимост	ги —
коррекция дозы	
Антациды	
Эзомепразол Изавуконазол Коррекция дозы	
(субстрат СҮР2С19, ↑ рН АUС _{tau} : ↑ 8 % изавуконазола не	требуется.
желудочного сока) Смах: ↑ 5 % Эзомепразол: корр	рекция
дозы не требуется	[
Омепразол Омепразол Коррекция дозы	
(субстрат СҮР2С19, ↑ рН AUC _{inf} : ↓ 11 % изавуконазола не	требуется.
желудочного сока) Смах: ↓ 23 % Омепразол: корре	кция дозы
не требуется	
Гиполипидемические средства	
Аторвастатин и другие Аторвастатин Коррекция дозы	
статины (субстраты АUС _{inf} : ↑ 37 % изавуконазола не	требуется.
$CYP3A4$, например C_{max} : ↑ 3 % На основе результ	гатов для
симвастатин, ловастатин, Другие статины не изучались. аторвастатина кор	рекция
розувастатин) Концентрации статинов могут дозы статинов не	требуется.
(субстраты СҮРЗА4/5 увеличиваться Рекомендуется тш	
и/или BCRP) наблюдение с цел	ью
(ингибирование СҮРЗА4/5 выявления возмож	кных
или BCRP) нежелательных ре	акций,
	тинов
типичных для ста	
типичных для ста	
Антиаритмические препараты	
Антиаритмические препараты Дигоксин Коррекция дозы	
Антиаритмические препараты	требуется.

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260

	(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007) Дигоксин: следует			
	(ингибирование P-gp)	наблюдать за концентрациями дигоксина в сыворотке и по результатам проводить титрование дозы дигоксина		
Пероральные противоза	чаточные средства			
Этинилэстрадиол и норэтиндрон (субстраты СҮРЗА4/5)	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 средс	ства			
Декстрометорфан (субстрат СҮР2D6)	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 СҮРЗА4/5) Противоподагрические о	Мидазолам перорально АUC _{inf} : ↑ 103 % С _{max} : ↑ 72 % (ингибирование СҮРЗА4)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Мидазолам: рекомендуется тщательное наблюдение клинических признаков и симптомов и при необходимости — уменьшение дозы		
Колхицин	Не изучалось.	Коррекция дозы		
(субстрат P-gp)	Концентрации колхицина могут увеличиваться (ингибирование P-gp)	изавуконазола не требуется. Колхицин характеризуется узким терапевтическим индексом, следует проводить мониторинг и при необходимости уменьшать дозу.		
Средства природного пр		IV		
Кофеин (субстрат СҮР1А2)	Кофеин AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Кофеин: коррекция дозы не требуется		
Средства для прекращен		L		
Бупропион (субстрат СҮР2В6)	Бупропион AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 %	Коррекция дозы изавуконазола не требуется.		

	(11001)	Бупропион: при
(индуцирование	CYP2B6)	необходимости - увеличение
		дозы.

HHИОТ — ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor); P-gp — Р-гликопротеин.

 AUC_{inf} — площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации в плазме от времени, экстраполированная до бесконечности; AUC_{tau} — площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение 24 ч в равновесном состоянии; C_{max} — пиковая концентрация в плазме; C_{min} , ss — минимальные уровни в равновесном состоянии.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

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.

Лактация

Имеющиеся данные исследований фармакодинамики/токсичности на животных свидетельствуют, что изавуконазол/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

^а Уменьшение среднего значения минимального уровня, %.

⁶ Индинавир исследовали только после однократного приема 400 мг изавуконазола.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСПЕЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

автотранспортными средствами и работы с механизмами при ощущении симптомов спутанности сознания, сонливости, обморока и/или головокружения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными после начала терапии у взрослых пациентов, были: повышенные биохимические показатели 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 применения изавуконазола, у взрослых пациентов были спутанность сознания (0,7%), острая почечная недостаточность (0,7%), повышение билирубина крови (0,5%), судороги (0,5%), одышка (0,5%), эпилепсия (0,5%), дыхательная недостаточность (0,5%) и рвота (0,5%).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 4 приведен перечень нежелательных реакций при применении изавуконазола при терапии инвазивных грибковых инфекций у взрослых пациентов в зависимости от системно-органного класса (СОК) и частоты. В рамках каждой группы по частоте возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности с медицинской точки зрения. Категории частоты определяются следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но < 1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, но < 1/1000), редко ($\geq 1/10000$), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 4. Перечень нежелательных реакций

Системно-	Очень	Часто	Нечасто	Частота
органный класс	часто			неизвестна (на
				основании
				имеющихся
				данных оценить
				невозможно)
Нарушения со			Нейтропения;	
стороны крови и			тромбоцитопения^;	
лимфатической			панцитопения;	
системы			лейкопения^; анемия^	
Нарушения со			Гиперчувствительность^	Анафилактическая
стороны				реакция*
иммунной				
системы				
Нарушения		Гипокалиемия;	Гипомагниемия;	
метаболизма и		пониженный	гипогликемия;	
питания		аппетит	гипоальбуминемия;	
			недостаточность	
			питания^	

Психические	Делирий^ [#]	Депрессия, бессонница — ПЬНОСТЬ 0007)	\Box
нарушения		A market and a mar	
Нарушения со	Головная боль,	Судороги^; обморок;	-
стороны нервной	сонливость	головокружение;	
системы	COMMIDOCID	парестезия^;	
CHOTOMBI		энцефалопатия;	
		предобморочное	
		состояние;	
		периферическая	
		нейропатия; дисгевзия	
		пепропатия, днегевзия	
11		D	_
Нарушения со		Вертиго	
стороны органа			
слуха и			
лабиринта		* "	_
Нарушения со		Фибрилляция	
стороны сердца		предсердий; тахикардия;	
		брадикардия^; ощущение	
		сердцебиения;	
		трепетание предсердий;	
		уменьшение	
		длительности интервала	
		QT на	
		электрокардиограмме;	
		наджелудочковая	
		тахикардия;	
		желудочковая	
		экстрасистолия;	
		наджелудочковая	
11	T. C. 1. C. A	экстрасистолия	
Нарушения со	Тромбофлебит^	Циркуляторный коллапс;	
стороны сосудов	Δ .	гипотензия	_
Нарушения со	-	Бронхоспазм; тахипноэ;	
стороны	дыхательная	кровохарканье; носовое	
дыхательной	недостаточность^	кровотечение	
системы, органов			
грудной клетки и			
средостения	D	П	\dashv
Желудочно-	Рвота; диарея;	Диспепсия; запор;	
кишечные	тошнота; боль в	вздутие живота	
нарушения	животе^		\dashv
Нарушения со	Повышение	Гепатомегалия; гепатит	
стороны печени и	биохимических		
желчевыводящих	показателей		
путей	функции печени^#		\dashv
Нарушения со	Сыпь^; зуд	Петехии; алопеция;	
стороны кожи и		лекарственный дерматит;	
		дерматит^	

подкожных		(ПОСЛЕДОВАТЕЛ	IBHOC15 0007)
тканей			
Нарушения со		Боль в спине	
стороны			
мышечной,			
скелетной и			
соединительной			
ткани			
Нарушения со	Почечная		
стороны почек и	недостаточность		
мочевыводящих			
путей			
Общие	Боль в грудной	Периферический	
нарушения и	клетке^;	отек;^ общее	
реакции в месте	повышенная	недомогание; астения	
введения	утомляемость;		

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Делирий включает в себя реакции 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, получавших изавуконазол. Выраженное повышение трансаминаз > 10 × ВГН наблюдалась у 1,2 % пациентов, получавших изавуконазол.

Дети

Клиническая безопасность изавуконазола оценивалась у 77 пациентов детского возраста, которым внутривенно вводили или которые перорально принимали по меньшей мере одну дозу изавуконазола. В число этих пациентов входили 46 пациентов детского возраста, получавших одну дозу изавуконазола и другие противогрибковые препараты для профилактики, и 31 пациент с подозреваемым или подтвержденным инвазивным аспергиллезом или мукормикозом, получавший изавуконазол в качестве первичной терапии в течение периодов продолжительностью до 181 дня. В целом, профиль

^{*} Нежелательная лекарственная реакция, выявленная в пострегистрационном периоде.

[#] См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

безопасности изавуконазола у пациентов взрослых пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

http://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова 13 (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: https://www.ndda.kz/

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

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

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: http://www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Сверхтерапевтические дозы (эквивалентные приему изавуконазола в 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 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

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ ot 19.06.2025 № 15260 (ПОСПЕЛОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Изавуконазол не выводится при гемодиализе Специфического антидота для изавуконазола не существует. В случае передозировки следует начать поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; производные триазола и тетразола.

Код АТХ: J02AC05.

Механизм действия

Изавуконазол представляет собой активное вещество, которое образуется после перорального или внутривенного введения изавуконазония сульфата (см. раздел 5.2).

В основе фунгицидного действия изавуконазола лежит блокирование синтеза эргостерола, главного компонента клеточной мембраны грибов, путем ингибирования цитохром P-450-зависимого фермента ланостерол-14-альфа-деметилазы, который обеспечивает превращение ланостерола в эргостерол. Это приводит к накоплению метилированных стерольных предшественников и снижению содержания эргостерола в клеточной мембране, что ослабляет структуру и функцию клеточной мембраны гриба.

Микробиология

В животных моделях диссеминированного и легочного аспергиллеза фармакодинамический (Φ Д) индекс, необходимый для оценки эффективности, рассчитывают путем деления значения площади под кривой зависимости «концентрациявремя» на минимальную подавляющую концентрацию (AUC/MПК).

Однозначная корреляция между МПК *in vitro* и клиническим ответом для разных видов (Aspergillus и Mucorales) не была установлена.

Концентрации изавуконазола, требуемые для ингибирования родов *Aspergillus* и родов/видов последовательности *Mucorales in vitro* были очень вариабельны. В целом, концентрации изавуконазола, требуемые для ингибирования родов *Mucorales* выше концентраций, необходимых для ингибирования большинства родов *Aspergillus*.

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

Механизм(-ы) резистентности

Сниженная чувствительность к противогрибковым средствам триазольного ряда связана с мутациями генов грибов cyp51A и cyp51B, кодирующих белок-мишень ланостерол-14-альфа-деметилазу, задействованный в биосинтезе эргостерола. Сообщалось о штаммах грибов со сниженной чувствительностью к изавуконазолу *in vitro*, нельзя исключать наличие перекрестной резистентности к вориконазолу и другими противогрибковыми средствами триазольного ряда.

Таблица 5. EUCAST пограничные значения

Виды Aspergillus	Пограничные значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) (мг/л)		
	≤Ч (Чувствительный)	>Р (Резистентный)	
Aspergillus flavus	1	2	
Aspergillus fumigatus	1	2	
Aspergillus nidulans	0.25	0.25	
Aspergillus terreus	1	1	

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

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение инвазивного аспергиллеза

Безопасность и эффективность изавуконазола для терапии взрослых пациентов с инвазивным аспергиллезом была оценена в ходе двойного слепого клинического исследования с активным контролем у 516 пациентов с инвазивными грибковыми заболеваниями, вызванными видами Aspergillus и другими мицелиальными грибами. В группе ITT («пациенты, которым назначено лечение») (ITT), 258 пациентов получали изавуконазол и 258 пациентов получали вориконазол. Изавуконазол вводили внутривенно (эквивалентно 200 мг изавуконазола) каждые 8 часов в течение первых 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 на момент окончания терапии (ОТ) в популяции myITT (пациенты с доказанным и предполагаемым инвазивным аспергиллезом на основании результатов цитологических, гистологических и культуральных исследований или теста на галактоманнан) был оценен Комитетом по анализу данных в слепом режиме. Популяция myITT состояла из 123 пациентов, получавших изавуконазол, и 108, получавших вориконазол. Общий ответ в указанной популяции был достигнут у 43 пациентов (35 %) в группе получавших изавуконазол и у 42 пациентов (38,9 %) в группе получавших вориконазол. Скорректированная относительная разница результатов лечения (вориконазол — изавуконазол) составляла 4,0 % (95 % доверительный интервал: -7,9; 15,9).

Показатель летальности от всех причин для данной популяции в день 42 составляло 18,7 % в группе получавших изавуконазол и 22,2 % в группе получавших вориконазол. Скорректированная относительная разница результатов лечения (изавуконазол — вориконазол) составляла –2,7 % (95 % доверительный интервал: –12,9; 7,5).

Лечение мукормикоза

В ходе открытого неконтролируемого исследования 37 взрослых пациентов с доказанным или предполагаемым мукормикозом получали изавуконазол в таком же режиме дозирования, что и для лечения инвазивного аспергиллеза. Медианная продолжительность

COOTBETCTBYET ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260

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, согласно оценке Комитета по анализу данных, количество летальных исходов любой этиологии в день 84 составляло 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 предыдущего лечения противогрибковыми средствами (в большинстве случаев на основе амфотерицина В). Показатель общего успеха терапии на момент окончания терапии по оценке Комитета по анализу данных составлял 11/35 (31,4 %), при этом 5 пациентов были признаны полностью излечившимися и 6 — частично излечившимися. Стабильный ответ также был достигнут у 10/35 пациентов (28,6 %). Из 9 пациентов с мукормикозом, вызванным видом *Rhizopus*, у 4 пациентов достигнут благоприятный ответ на изавуконазол. У 5 пациентов с мукормикозом, вызванным видом Rhizomucor, благоприятный ответ не достигнут. Клинический опыт в отношении других видов крайне ограничен (Lichtheimia n = 2, Cunninghamella n = 1, Actinomucor elegans n = 1).

Дети

Клиническая безопасность изавуконазола была оценена у 77 пациентов детского возраста, получивших хотя бы одну дозу внутривенного или перорального изавуконазола, включая 31 пациента детского возраста, получившего изавуконазол в клиническом исследовании для лечения инвазивного аспергиллеза или мукормикоза. Изавуконазол был безопасен и хорошо переносился при лечении инвазивного аспергиллеза и мукормикоза в течение предполагаемых сроков лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Изавуконазония сульфат представляет собой водорастворимое пролекарство, которое можно вводить внутривенно в виде инфузий или перорально в виде твердых капсул. После введения изавуконазония сульфат быстро гидролизуется эстеразами плазмы 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 взрослыми 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 6).

Таблица 6. Фармакокинетические параметры изавуконазола в равновесном состоянии после перорального введения препарата Креземба у здоровых взрослых

7,5	20,0
1,9	3,6
25,2	17,9
	1,9

Медиана	3,0 (HOCHE,	TORVIEUPHOP 1P 0001)	
Диапазон	2,0-4,0	2,0-4,0	
AUC (ч·мг/л)			
Среднее	121,4	352,8	
CO	35,8	72,0	
KB (%)	29,5	20,4	

Согласно данным, приведенным в таблице 7 ниже, абсолютная биодоступность изавуконазола после перорального приема одной дозы препарата Креземба составляет 98 %. На основе указанных результатов можно сделать вывод о допустимости взаимозаменяемого введения препарата внутривенно и перорально.

Таблица 7. Сравнение фармакокинетики при пероральном и внутривенном

введении препарата (средние значения) у взрослых

	Изавуконазол 400 мг	Изавуконазол 400 мг		
	перорально	внутривенно		
AUC (ч·нг/мл)	189,5	194,0		
KB (%)	36,5	37,2		
Период полувыведения (ч)	110	115		

Влияние приема пищи на всасывание

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

<u>Распределение</u>

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 задействованы СҮРЗА4, СҮРЗА5, и затем и уридиндифосфатглюкуронилтрансфераз (УГТ).

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 всего вещества, меченого радиоизотопами, отдельные метаболиты с AUC > 10% (за исключением активной составляющей, изавуконазола) не выявлены.

Элиминация

После перорального введения здоровым добровольцам изавуконазония сульфата, меченого радиоизотопами, в среднем 46,1 % дозы радиоактивного изотопа было выявлено в кале и 45,5 % — в моче.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)....

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

Неактивные продукты распада в основном метаболизируются с последующей экскрецией метаболитов почками.

Линейность (нелинейность)

В ходе исследований с участием здоровых добровольцев была доказана линейность фармакокинетики изавуконазола вплоть до дозы 600 мг/сутки.

Почечная недостаточность

Клинически значимые изменения суммарных показателей C_{max} и AUC изавуконазола у взрослых пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек не были отмечены. Из 403 пациентов, принимавших изавуконазол в ходе исследований фазы 3, у 79 пациентов (20 %) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) составляла 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 посредством диализа (см. раздел 4.2).

Данные о применении препарата у пациентов детского возраста с нарушением функции почек отсутствуют (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

После однократного введения 100 мг изавуконазола 32 взрослым 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 системное воздействие (AUC), рассчитанное методом наименьших квадратов, увеличилось на 64 % в группе класса А по классификации Чайлд-Пью и на 84 % в группе класса В по классификации Чайлд-Пью по сравнению с группой из 32 здоровых добровольцев с нормальной функцией печени, подобранных по массе и возрасту. Средние концентрации в плазме (С_{тах}) были на 2 % ниже в группе класса А по классификации Чайлд-Пью и на 30 % ниже в группе 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 взрослых пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени коррекция дозы препарата не требуется.

Изавуконазол не изучался у взрослых 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).

Данные о применении препарата у пациентов детского возраста с нарушением функции печени отсутствуют (см. раздел 4.2).

Дети

Приемлемость режимов дозирования препарата для пациентов детского возраста была подтверждена с помощью популяционной фармакокинетической модели, полученной с использованием данных трех клинических исследований (N=97). В число этих исследований входили два клинических исследования (N=73), проводимых с участием пациентов возрастом от 1 до < 18 лет, 31 из которых получал изавуконазол для лечения инвазивного аспергиллеза или мукормикоза.

Значения предполагаемого воздействия изавуконазола у пациентов детского возраста в равновесном состоянии с разбивкой по возрастным группам, массе тела, пути введения и дозе приведены в таблице 8.

Таблица 8. Значения AUC (ч·мг/л) изавуконазола в равновесном состоянии с

разбивкой по возрастным группам, массе тела, пути введения и дозе

разоивкои по возрастным группам, массе тела, пути введения и дозе				
Возрастная	Путь	Масса тела (кг)	Доза	AUCss (ч·мг/л)
группа (годы)	введения			
От 1 до < 3	Внутривенный	< 37	5,4 мг/кг	108 (29–469)
От 3 до < 6	Внутривенный	< 37	5,4 мг/кг	123 (27–513)
От 6 до < 18	Внутривенный	< 37	5,4 мг/кг	138 (31–602)
От 6 до < 18	Пероральный	16–17	80 мг	116 (31–539)
От 6 до < 18	Пероральный	18–24	120 мг	129 (33–474)
От 6 до < 18	Пероральный	25–31	160 мг	140 (36–442)
От 6 до < 18	Пероральный	32–36	180 мг	137 (27–677)
От 6 до < 18	Внутривенный	≥ 37	200 мг	113 (27–488)
	И			
	пероральный			
≥ 18	Внутривенный	≥ 37	200 мг	101 (10–343)
	И			
	пероральный			

Прогнозируемое воздействие препарата у пациентов детского возраста, независимо от пути введения и возрастной группы, было сопоставимым с воздействием препарата в равновесном состоянии (AUCss), которое наблюдалось в клиническом исследовании с участием взрослых пациентов с инфекциями, вызванными видами *Aspergillus* и другими мицелиальными грибами (среднее значение AUCss — 101,2 ч·мг/л со стандартным отклонением (CO) 55,9, см. таблицу 8).

Прогнозируемое воздействие препарата, применяемого в режиме дозирования для пациентов детского возраста, было ниже, чем воздействие препарата у взрослых, многократно получавших 600 мг изавуконазола (дозу, превышающую терапевтическую) (таблица 6), при этом наблюдалось большее количество нежелательных явлений (см. раздел 4.9).

5.3. Данные доклинической безопасности

У крыс и кроликов системное воздействие изавуконазола в дозах менее терапевтической дозы было связано с дозозависимым повышением частоты возникновения аномалий строения скелета (рудиментарные дополнительные ребра) у потомства. У крыс также было отмечено дозозависимое повышение частоты возникновения сращения скуловой дуги у потомства (см. раздел 4.6).

При введении изавуконазония сульфата крысам в дозе 90 мг/кг/сутки (доза, обеспечивающая системное воздействие, которое приблизительно в 1,0 раза выше системного воздействия при клинической поддерживающей дозе для человека 200 мг изавуконазола) во время беременности и вплоть до прекращения вскармливания было установлено увеличение перинатальной смертности детенышей. Воздействие активного вещества, изавуконазола, *in utero* не влияло на фертильность или нормальное развитие выживших детенышей.

Внутривенное введение ¹⁴С-маркированного изавуконазония 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 в 1,0 раз превышает системное воздействие при клинической поддерживающей дозе 200 мг изавуконазола для человека).

Изавуконазол не обладает явным мутагенным или генотоксичным потенциалом. Для изавуконазола получен отрицательный результат в анализе обратных мутаций у бактерий, он был слабо кластогенным при цитотоксических концентрациях в ходе анализа хромосомных аберраций на клетках лимфомы мышей L5178Y tk+/–, также для него не установлено биологически связанное или статистически значимое увеличение частоты образования микроядер в ходе микроядерного теста на крысах *in vivo*.

Изавуконазол продемонстрировал канцерогенный потенциал в 2-летних исследованиях канцерогенности на грызунах. В основе возникновения опухолей печени и щитовидной железы, вероятно, лежит специфический для грызунов механизм, который не значим для человека. У самцов крыс наблюдались фибромы и фибросаркомы кожи. Механизм, лежащий в основе этого эффекта, неизвестен. У самок крыс наблюдались аденомы эндометрия и карциномы матки, которые, вероятно, обусловлены гормональными нарушениями. Профиль безопасности в отношении этих эффектов отсутствует. Значимость опухолей кожи и матки для человека не может быть исключена.

Изавуконазол ингибировал калиевый канал hERG и кальциевый канал L-типа с IC_{50} 5,82 мкМ и 6,57 мкМ соответственно (34-кратно и 38-кратно относительно $C_{\rm max}$ для небелковых связей у человека при максимальной рекомендуемой клинической дозе (МРКД), соответственно). В ходе токсикологического исследования воздействия повторных доз *in vivo* на обезьянах продолжительностью 39 недель не обнаружено увеличение QTcF для доз вплоть до 40 мг/кг/сутки (приблизительно в 1,0 раз превышает системное воздействие при клинической поддерживающей дозе 200 мг изавуконазола для человека).

Исследования на молодых животных

COOTBETCTBУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260

Токсикологический профиль изавуконазония сульфата при введении молодым крысам был аналогичен таковому при введении взрослым животным. У молодых крыс наблюдалась токсичность, связанная с лечением и считающаяся специфической для грызунов, в отношении печени и щитовидной железы. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Исходя из уровня воздействия препарата, при котором не наблюдались нежелательные эффекты, можно сделать вывод, что пределы безопасности для изавуконазония сульфата приблизительно составляют 0,2–0,5 часть от системного воздействия препарата в клинической поддерживающей дозе для пациентов детского возраста, что аналогично тому, что наблюдалось у взрослых крыс.

Оценка риска для окружающей среды

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

Содержимое капсулы
Магния цитрат безводный
Целлюлоза микрокристаллическая РН-112
Тальк
Кремния диоксид коллоидный
Стеариновая кислота

Корпус капсулы

Гипромеллоза Краситель железа оксид красный Титана диоксид Геллановая камедь Калия ацетат Динатрия эдетат Натрия лаурилсульфат

Крышечка капсулы

Гипромеллоза Титана диоксид Геллановая камедь Калия ацетат Динатрия эдетат Натрия лаурилсульфат

Чернила

Шеллак
Пропиленгликоль
Аммиака раствор концентрированный
Краситель железа оксид черный
Калия гидроксид

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

30 месяцев.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

7 капсул в полиамид/ПВХ/алюминиевый блистер (каждая ячейка, содержащая капсулу, соединена с ячейкой, содержащей влагопоглотитель).

2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

Тел.: +1 (212) 733-23-23

https://www.pfizer.com/contact/email

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00 Факс: +375 (17) 309-38-19 Эл.почта: belarusro@pfizer.com

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 19.06.2025 № 15260 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00 Факс: +7 (495) 287-53-00 Эл.почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16 Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛП №(004039)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 18.12.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Креземба доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.