#### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

#### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: изавуконазол

Каждый флакон содержит 200 мг изавуконазола (в виде сульфата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Лиофилизированная масса от белого до желтого цвета

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Препарат Креземба показан для лечения следующих заболеваний у взрослых и детей в возрасте от 1 года:

- 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 получения этих результатов противогрибковую терапию следует скорректировать соответствующим образом.

Подробная информация о рекомендациях по дозировке представлена в следующей таблице:

#### Таблица 1. Рекомендуемые дозы препарата Креземба для взрослых пациентов

	Насыщающая доза (каждые 8 часов в течение первых 48 часов) <sup>1</sup>	Поддерживающая доза (один раз в сутки) <sup>2</sup>	
Взрослые пациенты	200 мг изавуконазола (1	200 мг изавуконазола (1	
	флакон) <sup>3</sup>	флакон) $^3$	

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Всего 6 введений.

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 пероральное применение

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

Учитывая высокую биодоступность препарата при приеме внутрь (98 %; см. раздел 5.2), при наличии клинических показаний можно 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

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

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 превышает возможный риск (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

#### Лети

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

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Поддерживающая доза: начиная через 12–24 часа после применения последней насыщающей дозы.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> После восстановления и разбавления.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы препарата Креземба для пациентов детского

возраста от 1 года

Масса тела (кг)	Насыщающая доза (каждые 8 часов в течение первых 48 часов) <sup>1</sup>	Поддерживающая доза (один раз в сутки) <sup>2</sup>
Масса тела ≥ 37 кг	$200  \mathrm{MF}$ изавуконазола (один флакон) <sup>3</sup>	$200  \mathrm{MF}$ изавуконазола (один флакон) $^3$
Масса тела < 37 кг	5,4 мг/кг изавуконазола	5,4 мг/кг изавуконазола

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Всего шесть введений.

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

#### Пациенты с нарушением функции почек

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

#### Пациенты с нарушением функции печени

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

#### Способ применения

Внутривенное применение.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с

Для уменьшения риска реакций на инфузию препарат Креземба до введения в виде внутривенной инфузии продолжительностью не менее чем 1 ч содержимое флакона необходимо восстановить, а затем дополнительно разбавить до концентрации, соответствующей от 0,4 до 0,8 мг/мл изавуконазола. Следует избегать применения препарата в более высоких концентрациях в связи с риском местного раздражения в месте инфузии. Раствор для инфузий следует вводить через набор для инфузий со встроенным фильтром с микропористой мембраной из полиэфирсульфона (ПЭС) с диаметром пор от 0,2 мкм до 1,2 мкм. Препарат Креземба следует вводить только в виде внутривенной инфузии.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### 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).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Поддерживающая доза: начиная через 12–24 часа после применения последней насыщающей дозы.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> После восстановления и разбавления.

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>

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

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

#### Реакции на инфузию

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

#### 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 QT 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).

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 СҮРЗА4/5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых СҮРЗА4, может увеличиваться при совместном применении с изавуконазолом. Совместное применение изавуконазола и субстратов СҮРЗА4, 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

Изавуконазол является индуктором CYP2B6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых CYP2B6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Следовательно, рекомендуется соблюдать осторожность при совместном применении с изавуконазолом субстратов СYP2B6, 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, в случае мукормикоза не проводили исследование для определения дозы и пациентам вводили такую же дозу изавуконазола, которая использовалась для терапии инвазивного аспергиллеза.

## 4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Способность лекарственных препаратов влиять на фармакокинетику изавуконазола

Изавуконазол представляет собой субстрат CYP3A4 и CYP3A5 (см. раздел 5.2). Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются ингибиторами CYP3A4 и/или CYP3A5, может приводить к увеличению концентрации изавуконазола в плазме. Совместное применение лекарственных препаратов, которые являются индукторами 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 ингибитором CYP3A4 случае совместного применения мощным лопинавиром/ритонавиром отмечено двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. случае других мощных ингибиторов 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 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 4.4).

Совместное применение изавуконазола с высокими дозами ритонавира (> 200 мг два раза в сутки) противопоказано, поскольку ритонавир в высоких дозах способен индуцировать СҮРЗА4/5 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 СҮР2В6; совместное применение с изавуконазолом может приводить к уменьшению концентраций субстратов СҮР2В6 в плазме.

#### Лекарственные препараты, транспортируемые Р-др в кишечнике

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

## <u>Лекарственные препараты, транспортируемые белком устойчивости рака молочной железы</u> (<u>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 у взрослых пациентов с использованием рекомендуемой дозы изавуконазола.

#### Таблица 3. Взаимодействия

Сопутствующие лекарственные препараты по	Влияние на концентрации препаратов/ среднее геометрическое	Рекомендации относительно совместного применения
терапевтической	изменение (%) AUC, C <sub>max</sub>	применения
области	(механизм действия)	
Противосудорожные сред		
Карбамазепин,	Концентрация изавуконазола	Совместное применение
фенобарбитал и фенитоин	может уменьшиться	изавуконазола и
(мощные индукторы	(индуцирование СҮРЗА	карбамазепина, фенитоина и
СҮРЗА4/5)	карбамазепином, фенитоином	барбитуратов длительного
C1F3A4/3)	и барбитуратами длительного	действия, таких как
	действия, например	фенобарбитал,
4 6	фенобарбиталом)	противопоказано
Антибактериальные средо		T ~
Рифампицин	Изавуконазол	Совместное применение
(мощный индуктор	AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90 %	изавуконазола и
CYP3A4/5)	C <sub>max</sub> : ↓ 75 %	рифампицина
		противопоказано
	(индуцирование СҮРЗА4/5)	
Рифабутин	Не изучалось.	Совместное применение
(мощный индуктор	Концентрации изавуконазола	изавуконазола и рифабутина
CYP3A4/5)	могут значительно	противопоказано
, in the second	уменьшаться	
	(индуцирование СҮРЗА4/5)	
Нафциллин	Не изучалось.	Совместное применение
(умеренный индуктор		изавуконазола и нафциллина
CYP3A4/5)		противопоказано

	Tra	
	Концентрации изавуконазола	
	могут значительно	
	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
		лекарственных реакций.
		F
Противогрибковые средсп	ทธล	1
Кетоконазол	Изавуконазол	Совместное применение
(мощный ингибитор	AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422 %	изавуконазола и
CYP3A4/5)	C <sub>max</sub> : ↑ 9 %	кетоконазола
		противопоказано
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	1
Препараты растительно	1	
Препараты зверобоя	Не изучалось.	Совместное применение
(мощный индуктор	Концентрации изавуконазола	изавуконазола и препаратов
CYP3A4/5)	могут значительно	зверобоя противопоказано
	уменьшаться	зверосой противонсказано
	уменынатыся	
	(индуцирование СҮРЗА4)	
Иммунодепрессанты		
Циклоспорин, сиролимус,	Циклоспорин	Коррекция дозы
такролимус	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 %	изавуконазола не требуется.
(субстраты СҮРЗА4/5)	C <sub>max</sub> : ↑ 6 %	Циклоспорин, сиролимус,
(cyocipaisi C113/4/3)	Cmax.   0 /0	такролимус: мониторинг
	Сиролимус	уровней в плазме и при
	AUC <sub>inf</sub> : ↑84 %	
	·	необходимости —
	C <sub>max</sub> : ↑ 65 %	соответствующая коррекция
	Т	дозы
	Такролимус	
	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125 %	
	C <sub>max</sub> : ↑ 42 %	
	(ингибирование СҮРЗА4)	
Микофенолата мофетил	Микофеноловая кислота	Коррекция дозы
(МФМ)	(МФК, активный метаболит)	изавуконазола не требуется.
(субстрат UGT)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35 %	МФМ: рекомендуется
(c) serpur cor)	C <sub>max</sub> : ↓ 11 %	мониторинг вызываемых
	Cinax. 4 11 /0	МФК токсических реакций
	(ингибирование UGT)	титът токои теских реакции
Пранцирон	Преднизолон (активный	Совместного примочения
Преднизон (субстрат СҮРЗА4)	преднизолон (активный метаболит)	Совместного применения
(cyocipal CIF3A4)	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	следует избегать, за
	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 %	исключением тех случаев,

	C <sub>max</sub> : ↓ 4 %	когда ожидаемая польза
	(ингибирование СҮРЗА4)	превышает возможный риск
	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 —
) / ( ) / (	G (	уменьшение дозы
Метадон	S-метадон (неактивный	Коррекция дозы
(субстрат СҮРЗА4/5, 2В6 и	= 1	изавуконазола не требуется.
2C9)	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35 %	Метадон: коррекция дозы не
	C <sub>max</sub> : ↑ 1 %	требуется
	40 % уменьшения периода	
	конечного полувыведения.	
	R-метадон (активный	
	опиатный изомер)	
	$AUC_{inf}: \downarrow 10 \%$	
	C <sub>max</sub> : ↑ 4 %	
	(индуцирование СҮР2В6)	
Противоопухолевые средс		
Алкалоиды барвинка	Не изучалось.	Коррекция дозы
(винкристин, винбластин)	Концентрации алкалоидов	изавуконазола не требуется.
(субстраты Р-gp)	барвинка могут увеличиваться	Алкалоиды барвинка:
		тщательное наблюдение с
	(ингибирование P-gp)	целью выявления признаков
		лекарственной токсичности
		и при необходимости —
		уменьшение дозы
Циклофосфамид (XVD2D)	Не изучалось.	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2В6,	Концентрации активных	изавуконазола не требуется.
CYP3A4)	метаболитов циклофосфамида	Циклофосфамид:
	могут увеличиваться или	тщательное наблюдение с
	уменьшаться	целью выявления отсутствия
	CYPAN (	эффективности или
	(индуцирование СҮР2В6,	повышенной токсичности
	ингибирование СҮРЗА4)	препарата и при
		необходимости —
		коррекция дозы

M	M	16
Метотрексат	Метотрексат	Коррекция дозы
(субстрат BCRP, OAT1,	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3 %	изавуконазола не требуется.
OAT3)	C <sub>max</sub> : ↓ 11 %	Метотрексат: коррекция
		дозы не требуется
	7-гидроксиметаболит	
	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 %	
	C <sub>max</sub> : ↑ 15 %	
	(механизм неизвестен).	
Другие	Не изучалось.	Коррекция дозы
противоопухолевые	Концентрации даунорубицина,	изавуконазола не требуется.
средства (даунорубицин,	доксорубицина, иматиниба,	Даунорубицин,
доксорубицин, иматиниб,	иринотекана, лапатиниба,	доксорубицин, иматиниб,
иринотекан, лапатиниб,	митоксантрона, топотекана	иринотекан, лапатиниб,
митоксантрон, топотекан)	могут увеличиваться	митоксантрон или
(субстраты BCRP)		топотекан: тщательное
(cyscipaid delta)	(ингибирование BCRP)	наблюдение с целью
	(mirronpobanie Berti)	выявления признаков
		лекарственной токсичности
		и при необходимости —
		_
П		уменьшение дозы
Противорвотные препара		C
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 <sub>inf</sub> : ↑ 52 %	изавуконазола не требуется.
MATE1)	C <sub>max</sub> : ↑ 23 %	Метформин: может
		потребоваться уменьшение
	(ингибирование ОСТ2)	дозы
Репаглинид	Репаглинид	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2С8 и	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8 %	изавуконазола не требуется.
OATP1B1)	C <sub>max</sub> : ↓ 14 %	Репаглинид: коррекция дозы
		препарата не требуется
Пиоглитазон	Не изучалось.	Совместного применения
(слабый индуктор	Концентрации изавуконазола	следует избегать, за
CYP3A4/5)	могут снижаться.	исключением тех случаев,
,		когда ожидаемая польза
	(индукция СҮРЗА4/5)	превышает возможный риск
Антикоагулянты	/	,
Дабигатрана этексилат	Не изучалось.	Коррекция дозы
(субстрат Р-др)	Концентрации дабигатрана	изавуконазола не требуется.
(-)	этексилата могут	Дабигатрана этексилат
	увеличиваться	характеризуется узким
	Julia induition	терапевтическим индексом,
	(ингибирование P-gp)	_
	<u> (иш иоирование г-gp)</u>	следует проводить

		мониторинг и при
		необходимости -
D 1	G 1	уменьшение дозы
Варфарин	S-варфарин	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2С9)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11 %	изавуконазола не требуется.
	C <sub>max</sub> : ↓ 12 %	Варфарин: коррекция дозы
	R-варфарин	не требуется
	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20 %	
	$C_{\text{max}}: \downarrow 7 \%$	
Антиретровирусные сред		I
Лопинавир	Лопинавир	Коррекция дозы
400 мг/ритонавир 100 мг	AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27 %	изавуконазола не требуется;
(мощные ингибиторы и	C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	рекомендуется проявлять
субстраты СҮРЗА4/5)	$C_{\min}$ , ss: $\downarrow 16 \%^a$ .	осторожность по причине
	Ритонавир	возможного увеличения
	AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31 %	частоты нежелательных
	C <sub>max</sub> : ↓ 33 %	лекарственных реакций.
	(механизм неизвестен).	Лопинавир/ритонавир:
		коррекция дозы при приеме
	Изавуконазол	лопинавира
	AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96 %	400 мг/ритонавира 100 мг
	C <sub>max</sub> : ↑ 74 %	каждые 12 часов не
		требуется, необходимо
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	тщательное наблюдение с
		целью выявления отсутствия
		антивирусной
		эффективности препарата
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
	(индуцирование СҮРЗА4/5)	
Эфавиренз	Не изучалось.	Совместное применение
(умеренный индуктор	Концентрации эфавиренза	изавуконазола и эфавиренза
СҮРЗА4/5 и субстрат	могут уменьшаться	противопоказано
CYP2B6)		
	(индуцирование СҮР2В6)	
	T.C.	
	Концентрации изавуконазола	
	могут значительно	
	уменьшаться	
	(WWW.WW.C. CVD2 A A/E)	
D	(индуцирование СҮРЗА4/5)	C
Этравирин	Не изучалось.	Совместное применение
(умеренный индуктор	Концентрации изавуконазола	изавуконазола и этравирина
CYP3A4/5)		противопоказано

	могут значительно уменьшаться	
	J. Menbinarben	
	(индуцирование СҮРЗА4/5)	
Индинавир	Индинавир <sup>б</sup>	Коррекция дозы
(мощный ингибитор и	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36 %	изавуконазола не требуется;
субстрат СҮРЗА4/5)	C <sub>max</sub> : ↓ 52 %	рекомендуется проявлять
		осторожность по причине
	(механизм неизвестен).	возможного увеличения
		частоты нежелательных
	Концентрации изавуконазола	лекарственных реакций.
	могут увеличиваться	Индинавир: тщательное наблюдение с целью
	(	выявления отсутствия
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	антивирусной
		эффективности препарата и
		при необходимости —
		увеличение дозы
Саквинавир	Не изучалось.	Коррекция дозы
(мощный ингибитор	Концентрации саквинавира	изавуконазола не требуется;
CYP3A4)	могут уменьшаться (как это	рекомендуется проявлять
	обнаружено для	осторожность по причине
	лопинавира/ритонавира) или	возможного увеличения
	увеличиваться	частоты нежелательных
	(ингибирование СҮРЗА4).	лекарственных реакций.
		Саквинавир: тщательное
	Концентрации изавуконазола	наблюдение с целью
	могут увеличиваться	выявления признаков
	(WYDY SVICE OR ONLY CVD2 A 4/5)	лекарственной токсичности
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	и/или отсутствия антивирусной
		эффективности препарата и
		при необходимости —
		коррекция дозы
Другие ингибиторы	Не изучалось.	Коррекция дозы
протеаз (например,	Концентрации ингибиторов	изавуконазола не требуется.
фосампренавир)	протеаз могут уменьшаться	Ингибиторы протеаз:
(мощные или умеренные	(как это обнаружено для	тщательное наблюдение с
ингибиторы и субстраты	лопинавира/ритонавира) или	целью выявления признаков
CYP3A4/5)	увеличиваться.	лекарственной токсичности
		и/или отсутствия
	(ингибирование СҮРЗА4)	антивирусной
	TC	эффективности препарата и
	Концентрации изавуконазола	при необходимости —
	могут увеличиваться.	коррекция дозы
	(ингибирование СҮРЗА4/5)	
Другие ННИОТ	Не изучалось.	Коррекция дозы
(например, невирапин)		изавуконазола не требуется.

(индукторы и субстраты СҮРЗА4/5 и 2В6)	Концентрации ННИОТ могут уменьшаться (индуцирование СҮР2В6 изавуконазолом) или увеличиваться (ингибирование СҮР3А4/5)	ННИОТ: тщательное наблюдение с целью выявления признаков лекарственной токсичности и/или отсутствия антивирусной эффективности препарата и
		при необходимости — коррекция дозы
Антациды	<u> </u>	коррскция дозы
Эзомепразол	Изавуконазол	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2С19, ↑ рН	AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8 %	изавуконазола не требуется.
желудочного сока)	C <sub>max</sub> : ↑ 5 %	Эзомепразол: коррекция дозы не требуется
Омепразол	Омепразол	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2С19, ↑ рН	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11 %	изавуконазола не требуется.
желудочного сока)	C <sub>max</sub> : ↓ 23 %	Омепразол: коррекция дозы не требуется
Гиполипидемические сред		
Аторвастатин и другие статины (субстраты СҮРЗА4, например симвастатин, ловастатин, розувастатин) (субстраты СҮРЗА4/5 и/или ВСКР)  Антиаритмические препа Дигоксин (субстрат Р-gp)	Аторвастатин AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37 %  С <sub>max</sub> : ↑ 3 %  Другие статины не изучались. Концентрации статинов могут увеличиваться  (ингибирование СҮРЗА4/5 или ВСКР)  раты  Дигоксин AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25 %  С <sub>max</sub> : ↑ 33 %  (ингибирование Р-gp)	Коррекция дозы изавуконазола не требуется. На основе результатов для аторвастатина коррекция дозы статинов не требуется. Рекомендуется тщательное наблюдение с целью выявления возможных нежелательных реакций, типичных для статинов  Коррекция дозы изавуконазола не требуется. Дигоксин: следует наблюдать за концентрациями дигоксина в сыворотке и по результатам проводить титрование дозы
Пероральные противозача	   точные спедства	дигоксина
Этинилэстрадиол и	Этинилэстрадиол	Коррекция дозы
норэтиндрон	AUCinf: ↑ 8 %	изавуконазола не требуется.
(субстраты СҮРЗА4/5)	C <sub>max</sub> : † 14 %	Этинилэстрадиол и
	Норэтиндрон	норэтиндрон: коррекция
	AUC <sub>inf</sub> : † 16 %	дозы не требуется.
	C <sub>max</sub> : ↑ 6 %	
Противокашлевые средст		1
Декстрометорфан	Декстрометорфан	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2D6)	AUC <sub>inf</sub> : † 18 %	изавуконазола не требуется.

		T 1
	C <sub>max</sub> : † 17 %	Декстрометорфан:
	Декстрорфан (активный	коррекция дозы не требуется
	метаболит)	
	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %	
	C <sub>max</sub> : ↓ 2 %	
Бензодиазепины	•	
Мидазолам	Мидазолам перорально	Коррекция дозы
(субстрат СҮРЗА4/5)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103 %	изавуконазола не требуется.
	C <sub>max</sub> : ↑ 72 %	Мидазолам: рекомендуется
	- Max	тщательное наблюдение
	(ингибирование СҮРЗА4)	клинических признаков и
	()	симптомов и при
		необходимости —
		уменьшение дозы
Противоподагрические	средства	
Колхицин	Не изучалось.	Коррекция дозы
(субстрат Р-gp)	Концентрации колхицина	изавуконазола не требуется.
	могут увеличиваться	Колхицин характеризуется
		узким терапевтическим
	(ингибирование P-gp)	индексом, следует
		проводить мониторинг и при
		необходимости уменьшать
		дозу.
Средства природного п		
Кофеин	Кофеин	Коррекция дозы
(субстрат СҮР1А2)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %	изавуконазола не требуется.
	C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	Кофеин: коррекция дозы не
		требуется
Средства для прекраще		
Бупропион	Бупропион	Коррекция дозы
(субстрат СҮР2В6)	AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42 %	изавуконазола не требуется.
	C <sub>max</sub> : ↓ 31 %	Бупропион: при
		необходимости- увеличение
	(индуцирование СҮР2В6)	дозы.
шшот		/ 1 '1

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

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

<sup>&</sup>lt;sup>а</sup> Уменьшение среднего значения минимального уровня, %.

 $<sup>^{6}</sup>$  Индинавир исследовали только после однократного приема 400 мг изавуконазола. AUC<sub>inf</sub> — площадь под фармакокинетической кривой зависимости концентрации в плазме, от времени, экстраполированная до бесконечности; AUC<sub>tau</sub> — 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.

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 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), очень редко (< 1/10000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

Таблица 4. Перечень нежелательных реакций при применении изавуконазола при терапии инвазивных грибковых инфекций у взрослых пациентов в зависимости от

системно-органного класса (СОК) и частоты

	ного класса (СС		1	
Системно- органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить
				невозможно)
Нарушения со стороны крови и лимфатическо й системы			Нейтропения; громбоцитопения^; панцитопения; лейкопения^; анемия^	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительн ость^	Анафилактическая реакция*
Нарушения метаболизма и питания		Гипокалиемия; пониженный аппетит	Гипомагниемия; гипогликемия; гипоальбуминемия; недостаточность питания^	
Психические нарушения		Делирий^#	Депрессия; бессонница^	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль; сонливость	Судороги <sup>^</sup> ; обморок; головокружение; парестезия <sup>^</sup> ; энцефалопатия; предобморочное состояние; периферическая нейропатия; дисгевзия	
Нарушения со стороны			Вертиго	

OMFOVO OTVIVO V			
органа слуха и			
лабиринта		* ~	
Нарушения со		Фибрилляция	
стороны		предсердий;	
сердца		гахикардия;	
		брадикардия^;	
		ощущение	
		сердцебиения;	
		грепетание	
		предсердий;	
		уменьшение	
		длительности	
		интервала QT на	
		электрокардиограм	
		ме;	
		наджелудочковая	
		1	
		гахикардия;	
		желудочковая	
		экстрасистолия;	
		наджелудочковая	
**		экстрасистолия	
Нарушения со	Тромбофлебит^	Циркуляторный	
стороны		коллапс;	
сосудов		гипотензия	
Нарушения со	Одышка^; острая	Бронхоспазм;	
стороны	дыхательная	гахипноэ;	
дыхательной	недостаточность^	кровохарканье;	
системы,		носовое	
органов		кровотечение	
грудной			
клетки и			
средостения			
Желудочно-	Рвота; диарея;	Диспепсия; запор;	
кишечные	тошнота; боль в	вздутие живота	
нарушения	животе^		
Нарушения со	Повышение	Гепатомегалия;	
стороны	биохимических	гепатит	
печени и	показателей	1 2 1 4 1 1 1 1	
желчевыводя	функции		
щих путей	функции печени^#		
		Поточни опочения	
Нарушения со	Сыпь^; зуд	Петехии; алопеция;	
стороны кожи		лекарственная	
и подкожных		сыпь; дерматит^	
тканей			
Нарушения со		Боль в спине	
стороны			
мышечной,			
скелетной и			

соединительн			
ой ткани			
Нарушения со	Почечная		
стороны	недостаточность		
почек и			
мочевыводящ			
их путей			
Общие	Боль в грудной	Периферический	
нарушения и	клетке^;	отек^;	
реакции в	повышенная	недомогание;	
месте	утомляемость;	астения	
введения	реакция в месте		
	инъекции^		

<sup>^</sup> 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 наблюдалось 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 безопасности изавуконазола у пациентов детского возраста аналогичен таковому у взрослых пациентов.

<sup>\*</sup> Нежелательная лекарственная реакция, выявленная в пострегистрационном периоде.

<sup>#</sup> См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

#### 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, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1, Россия

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

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 (ФД) 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 видов 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 видов 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 другим противогрибковым средствам триазольного ряда.

Таблица 5. EUCAST пограничные значения

Виды Aspergillus	Пограничные значения ми концентрации	
	≤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 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 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 оценивалась у 77 пациентов детского возраста, которым внутривенно вводили или которые перорально принимали по меньшей мере одну дозу изавуконазола, включая 31 пациента детского возраста, получавшего изавуконазол в рамках клинического исследования для лечения инвазивного аспергиллеза или мукормикоза. Изавуконазол характеризовался безопасностью и переносимостью при лечении инвазивного аспергиллеза и мукормикоза с определенной длительностью.

#### 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 приема препарата Креземба у здоровых взрослых

Параметр	Изавуконазол 200 мг	Изавуконазол 600 мг
Статистика	$(\mathbf{n} = 37)$	$(\mathbf{n} = 32)$
Стах (мг/ммл)		
Среднее	7,5	20,0
CO	1,9	3,6
KB %	25,2	17,9
t <sub>max</sub> (ч)		
Медиана	3,0	4,0
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 перорально	Изавуконазол 400 мг внутривенно
AUC (ч·мг/л)	189,5	194,0
KB (%)	36,5	37,2
Период полувыведения (ч)	110	115

#### Влияние приема пиши на всасывание

Пероральный прием препарата Креземба (количество, эквивалентное 400 мг 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.

#### **Распределение**

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

#### **Биотрансформация**

Исследования *in vitro/in vivo* свидетельствуют о том, что в метаболизме изавуконазола задействованы CYP3A4, CYP3A5, и затем — 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.

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 м<sup>2</sup>. 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 пациентов 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<sub>тах</sub>) 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 изи 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).

Данных о пациентах детского возраста с нарушением функции печени нет (см. разделы 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 в возрасте от 1 года 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

Возрастная	Путь введения	Масса тела	Доза	AUCss (ч·мг/л)
группа (годы)		(кг)		
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 <sup>14</sup>С-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  $C_{\text{max}}$  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

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

Маннитол

Серная кислота (для коррекции рН)

#### 6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

#### 6.3. Срок годности (срок хранения)

#### Невскрытый флакон

4 года.

#### Приготовленный раствор

Восстановленный раствор стабилен в течение 24 ч при хранении в холодильнике при температуре 2-8 °С или в течение 6 ч при хранении при комнатной температуре.

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

#### 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °C.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг действующего вещества в стеклянные флаконы (тип I Евр.Ф.), закрытые бутиловой резиновой пробкой, закрытой сверху алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой («флип-офф»).

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в картонную с контролем первого вскрытия пачку.

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

#### Восстановление

Содержимое одного флакона с лиофилизатом для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий следует восстанавливать, прибавляя во флакон 5 мл воды для инъекций. В одном миллилитре восстановленного концентрата содержится 40 мг изавуконазола. Флакон следует встряхивать до полного растворения лиофилизата. Восстановленный раствор необходимо осмотреть на отсутствие механических включений и изменения цвета. Восстановленный раствор должен быть прозрачным и не содержать видимых включений. Перед введением необходимо провести его дальнейшее разведение.

#### Разведение

Взрослые и пациенты детского возраста с массой тела от 37 кг

После восстановления все содержимое флакона с восстановленным концентратом следует извлечь из флакона и ввести в инфузионный пакет, содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора декстрозы. Раствор для инфузии содержит приблизительно 0,8 мг изавуконазола в мл.

Пациенты детского возраста с массой тела менее 37 кг

Конечная концентрация изавуконазола в растворе для инфузий должна составлять 0,4—0,8 мг/мл. Следует избегать применения препарата в более высоких концентрациях в связи с риском местного раздражения в месте инфузии.

Для достижения упомянутой конечной концентрации необходимо удалить из флакона соответствующий объем восстановленного концентрата исходя из рекомендаций по дозированию для пациентов детского возраста (см. раздел 4.2) и ввести его в инфузионный пакет, содержащий соответствующее количество разбавителя.

Соответствующий объем инфузионного пакета рассчитывается следующим образом:

(Требуемая доза (мг) / Конечная концентрация (мг/мл)) — Объем концентрата (мл)

Концентрат можно разбавить раствором натрия хлорида для инъекций с концентрацией 9 мг/мл (0.9%) или раствором декстрозы с концентрацией 50 мг/мл (5%).

#### Способ применения

После дальнейшего разведения восстановленного концентрата в растворе могут наблюдаться мелкие белые или прозрачные частички изавуконазола, которые не осаждаются (но будут удалены потоковой фильтрацией). Для минимизации образования частиц следует плавно перемешивать разведенный раствор или перекатывать пакет. Следует избегать излишних вибраций или интенсивного встряхивания раствора. Раствор для инфузий необходимо вводить с помощью инфузионной системы со встроенным фильтром (размер пор от 0.2 до 1.2 мкм), изготовленным из полиэфирсульфона (ПЭС). Можно использовать инфузионные насосы, которые необходимо непосредственно перед началом инфузии. Независимо от размера используемого контейнера инфузионного пакета с инфузионным раствором, следует вводить весь объем, чтобы гарантировать введение полной дозы.

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

В случае использования ранее установленной внутривенной системы ее следует промыть 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы.

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

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

#### 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 №(003832-(РГ-RU)

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.11.2023

#### 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.