

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КРЕЗЕМБА®

капсулы

100 мг

СвиссКо Сервисез АГ, Швейцария

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « ____ » ____ 20__ г.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.03.2023 № 4706
(Входящий МЗ №4233958)

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие <u>Список нежелательных реакций в виде таблицы</u> В таблице 1 приведен перечень нежелательных реакций при	Побочное действие <u>Список нежелательных реакций в виде таблицы</u> В таблице 1 приведен перечень нежелательных реакций при

применении изавуконозола при терапии инвазивных грибковых инфекций в зависимости от системно-органного класса и частоты. Частота нежелательных реакций определяется таким образом: очень частые явления ($\geq 1/10$); частые явления ($\text{от } \geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечастые явления ($\text{от } \geq 1/1000$ до $< 1/100$). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. Краткий обзор частоты возникновения нежелательных реакций по системно-органному классам словаря MedDRA

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения; тромбоцитопения [^] ; панцитопения; лейкопения [^] ; анемия [^]
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность [^]
Нарушения обмена веществ и питания	
Часто	Гипокалиемиа; пониженный аппетит
Нечасто	Гипомагниемиа; гипогликемиа; гипогальбуминемиа; недостаточность питания [^]
Нарушения со стороны психики	
Часто	Бред ^{^#}
Нечасто	Депрессия; бессонница [^]
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль; сонливость
Нечасто	Судороги [^] ; обморок; головокружение; парестезия [^] ;

применении изавуконозола при терапии инвазивных грибковых инфекций в зависимости от системно-органного класса и частоты. Частота нежелательных реакций определяется таким образом: очень частые явления ($\geq 1/10$); частые явления ($\text{от } \geq 1/100$ до $< 1/10$) и нечастые явления ($\text{от } \geq 1/1000$ до $< 1/100$); неизвестно (частота не может быть оценена по имеющимся данным). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 1. Краткий обзор частоты возникновения нежелательных реакций по системно-органному классам словаря MedDRA

Системно-органный класс	Нежелательные лекарственные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нечасто	Нейтропения; тромбоцитопения [^] ; панцитопения; лейкопения [^] ; анемия [^]
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто	Гиперчувствительность [^]
Неизвестно	Анафилактическая реакция*
Нарушения обмена веществ и питания	
Часто	Гипокалиемиа; пониженный аппетит
Нечасто	Гипомагниемиа; гипогликемиа; гипогальбуминемиа; недостаточность питания [^]
Нарушения со стороны психики	
Часто	Бред ^{^#}
Нечасто	Депрессия; бессонница [^]
Нарушения со стороны нервной системы	
Часто	Головная боль; сонливость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.03.2023 № 4706
(Входящий МЗ №4233958)

	энцефалопатия; предобморочное состояние; периферическая нейропатия; дисгвезия		Судороги [^] ; обморок; головокружение; парестезия [^] ;
	Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		энцефалопатия; предобморочное состояние; периферическая нейропатия; дисгвезия
	Нечасто	Вертиго	
	Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
	Нечасто	Фибрилляция предсердий; тахикардия; брадикардия [^] ; ощущение сердцебиения; трепетание предсердий; уменьшение интервала QT на электрокардиограмме; наджелудочковая тахикардия; желудочковая экстрасистолия; наджелудочковая экстрасистолия	Вертиго
	Нарушения со стороны сосудов		Нарушения со стороны сердца
	Часто	Тромбофлебит [^]	Нечасто
	Нечасто	Сосудистый коллапс; гипотензия	Нечасто
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны сосудов
	Часто	Одышка [^] ; острая дыхательная недостаточность [^]	Часто
	Нечасто	Бронхоспазм; тахипноэ; кровохарканье; носовое кровотечение	Нечасто
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
	Часто	Рвота; диарея; тошнота; боль в животе [^]	Часто
	Нечасто	Диспепсия; запор; вздутие живота	Нечасто
	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
	Часто	Повышение биохимических показателей функции печени ^{^#}	Часто
	Нечасто	Гепатомегалия; гепатит	Нечасто
	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
	Часто	Сыпь [^] ; зуд	Часто
	Нечасто	Петехии; алопеция; лекарственная сыпь; дерматит [^]	Нечасто
			Часто
			Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
			Часто

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.03.2023 № 4706
(Входящий МЗ №4233958)

<p>Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани</p>	<p>Нечасто</p>	<p>Петехии; алопеция; лекарственная сыпь; дерматит[^]</p>
<p>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</p>	<p>Нечасто</p>	<p>Боль в спине</p>
<p>Общие расстройства и нарушения в месте введения</p>	<p>Часто</p>	<p>Почечная недостаточность</p>
<p>Часто</p>	<p>Часто</p>	<p>Почечная недостаточность</p>
<p>Нечасто</p>	<p>Часто</p>	<p>Боль в грудной клетке[^]; повышенная утомляемость</p>
<p>[^] Указывает на группирование соответствующих предпочтительных терминов в одно медицинское явление. # См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.</p>	<p>Нечасто</p>	<p>Периферический отек[^]; недомогание; астения</p>
<p><u>Описание отдельных нежелательных реакций</u></p>	<p>Нечасто</p>	<p>Периферический отек[^]; недомогание; астения</p>
<p>Бред включает случаи спутанности сознания.</p>	<p>Нечасто</p>	<p>Периферический отек[^]; недомогание; астения</p>
<p>К повышению биохимических показателей функции печени относятся повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспаргатаминотрансферазы, 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, гипербилирубинемия, нарушение биохимических показателей функции печени и повышение активности трансаминаз.</p>	<p>Часто</p>	<p>Боль в грудной клетке[^]; повышенная утомляемость</p>
<p><u>Влияние на результаты лабораторных анализов</u></p>	<p>Часто</p>	<p>Боль в грудной клетке[^]; повышенная утомляемость</p>
<p>В двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании</p>	<p>Часто</p>	<p>Боль в грудной клетке[^]; повышенная утомляемость</p>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>с активным контролем 516 пациентов с инвазивным грибковым заболеванием, вызванным видами <i>Aspergillus</i> или другими мицелиальными грибами, на момент окончания исследуемого лечения сообщалось о повышении трансаминаз печени (аланинаминотрансферазы или аспаргатаминотрансферазы) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) у 4,4 % пациентов, получивших изавуконозол. Отмечено повышение трансаминаз > 10 × ВГН у 1,2 % пациентов, получавших изавуконозол.</p>	<p>активности трансаминаз.</p> <p><u>Влияние на результаты лабораторных анализов</u></p> <p>В двойном слепом, рандомизированном клиническом исследовании с активным контролем 516 пациентов с инвазивным грибковым заболеванием, вызванным видами <i>Aspergillus</i> или другими мицелиальными грибами, на момент окончания исследуемого лечения сообщалось о повышении трансаминаз печени (аланинаминотрансферазы или аспаргатаминотрансферазы) более чем в 3 раза относительно верхней границы нормы (ВГН) у 4,4 % пациентов, получивших изавуконозол. Отмечено повышение трансаминаз > 10 × ВГН у 1,2 % пациентов, получавших изавуконозол.</p>
<p>Особые указания</p> <p><i>Гиперчувствительность</i></p> <p>Следует с осторожностью назначать препарат КРЕЗЕМБА® пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам из группы азолов. Гиперчувствительность к изавуконозолу может привести к развитию нежелательных реакций, которые включают гипотензию, одышку, лекарственную сыпь, зуд и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). В случае анафилактической реакции прием изавуконозола следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.</p> <p>Поступали сообщения о появлении тяжелых нежелательных</p>	<p>Особые указания</p> <p><i>Гиперчувствительность</i></p> <p>Гиперчувствительность к изавуконозолу может привести к развитию нежелательных реакций, которые включают анафилактическую реакцию, гипотензию, дыхательную недостаточность, одышку, лекарственную сыпь, зуд и сыпь (см. раздел «Побочное действие»). В случае анафилактической реакции прием изавуконозола следует немедленно прекратить и начать соответствующее лечение.</p> <p>Следует с осторожностью назначать препарат КРЕЗЕМБА®</p>

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, при терапии противогрибковыми средствами из группы азолов. При появлении тяжелой нежелательной реакции со стороны кожи следует отменить препарат КРЕЗЕМБА®.</p> <p><i>Сердечно-сосудистая система</i></p> <p><i>Укорочение интервала QT</i></p> <p>Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укорочения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Необходимо соблюдать осторожность при назначении изавуконазола пациентам, принимающим препараты, которые приводят к укорочению интервала QT, таких как руфинамид.</p> <p><i>Повышение активности печеночных трансаминаз</i></p> <p>В клинических исследованиях сообщалось о повышении активности печеночных трансаминаз (см. раздел «Побочное действие»). Повышение активности печеночных трансаминаз редко требует прекращения применения изавуконазола. По клиническим показаниям следует осуществлять контроль печеночных ферментов. Сообщалось о случаях развития гепатита при применении противогрибковых препаратов из группы азолов, включая изавуконазол.</p> <p><i>Тяжелое нарушение функции печени</i></p>	<p>пациентам с гиперчувствительностью к другим противогрибковым средствам из группы азолов.</p> <p><i>Тяжелые кожные нежелательные реакции</i></p> <p>Поступали сообщения о появлении тяжелых нежелательных реакций со стороны кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона, при терапии противогрибковыми средствами из группы азолов. При появлении тяжелой нежелательной реакции со стороны кожи следует отменить препарат КРЕЗЕМБА®.</p> <p><i>Сердечно-сосудистая система</i></p> <p><i>Укорочение интервала QT</i></p> <p>Изавуконазол противопоказан пациентам с наследственным синдромом укорочения интервала QT (см. раздел «Противопоказания»).</p> <p>Необходимо соблюдать осторожность при назначении изавуконазола пациентам, принимающим препараты, которые приводят к укорочению интервала QT, таких как руфинамид.</p> <p><i>Повышение активности печеночных трансаминаз</i></p> <p>В клинических исследованиях сообщалось о повышении активности печеночных трансаминаз (см. раздел «Побочное действие»). Повышение активности печеночных трансаминаз редко требует прекращения применения изавуконазола. По клиническим показаниям следует осуществлять контроль печеночных</p>
---	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось. Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски.</p> <p>Следует проводить тщательный мониторинг состояния этих пациентов на предмет возможной токсичности препарата (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).</p> <p><u>Совместное применение с другими лекарственными препаратами</u></p> <p><i>Ингибиторы СУР3А4/5</i></p> <p>Кетоконазол противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Для мощного ингибитора СУР3А4/5 лопинавира / ритонавира наблюдалось двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов СУР3А4 / 5 можно ожидать менее выраженного эффекта. При одновременном применении с мощными ингибиторами СУР3А4 / 5 коррекции дозы изавуконазола не требуется, однако рекомендуется соблюдать осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Индукторы СУР3А4/5</i></p>	<p>ферментов. Сообщалось о случаях развития гепатита при применении противогрибковых препаратов из группы азолов, включая изавуконазол.</p> <p><i>Тяжелое нарушение функции печени</i></p> <p>Применение изавуконазола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось. Применение у таких пациентов не рекомендуется, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает возможные риски.</p> <p>Следует проводить тщательный мониторинг состояния этих пациентов на предмет возможной токсичности препарата (см. разделы «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).</p> <p><u>Совместное применение с другими лекарственными препаратами</u></p> <p><i>Ингибиторы СУР3А4/5</i></p> <p>Кетоконазол противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Для мощного ингибитора СУР3А4/5 лопинавира / ритонавира наблюдалось двукратное увеличение степени воздействия изавуконазола. В случае других мощных ингибиторов СУР3А4 / 5 можно ожидать менее выраженного эффекта. При одновременном применении с мощными ингибиторами СУР3А4 / 5 коррекции дозы изавуконазола не требуется, однако рекомендуется соблюдать</p>
--	---

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>Совместное применение со слабыми индукторами СУР3А4 / 5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному снижению концентрации изавуконазола в плазме крови. Следует избегать одновременного применения со слабыми индукторами СУР3А4/5, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Субстраты СУР3А4/5, включая иммунодепрессанты</i></p> <p>Изавуконазол можно считать умеренным ингибитором СУР3А4 / 5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых СУР3А4, может быть увеличено при совместном применении с изавуконазолом. Одновременное применение изавуконазола с субстратами СУР3А4, такими как иммунодепрессанты такролимус, сиролимус или циклоспорин, может увеличить системное воздействие этих лекарственных препаратов. При совместном применении может потребоваться осуществление соответствующего терапевтического лекарственного мониторинга и коррекция дозы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Субстраты СУР2В6</i></p> <p>Изавуконазол является индуктором СУР2В6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых</p>	<p>осторожность по причине возможного увеличения частоты нежелательных реакций (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Индукторы СУР3А4/5</i></p> <p>Совместное применение со слабыми индукторами СУР3А4 / 5, такими как апрепитант, преднизон и пиоглитазон, может привести к легкому или умеренному снижению концентрации изавуконазола в плазме крови. Следует избегать одновременного применения со слабыми индукторами СУР3А4/5, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает возможные риски (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Субстраты СУР3А4/5, включая иммунодепрессанты</i></p> <p>Изавуконазол можно считать умеренным ингибитором СУР3А4 / 5, и системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых СУР3А4, может быть увеличено при совместном применении с изавуконазолом. Одновременное применение изавуконазола с субстратами СУР3А4, такими как иммунодепрессанты такролимус, сиролимус или циклоспорин, может увеличить системное воздействие этих лекарственных препаратов. При совместном применении может потребоваться осуществление соответствующего терапевтического лекарственного мониторинга и коррекция дозы (см. раздел</p>
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>СУР2В6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Поэтому следует соблюдать осторожность, когда субстраты СУР2В6, особенно лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, такие как циклофосфамид, применяются совместно с изавуконазолом. Применение эфавиренза, субстрата СУР2В6, с изавуконазолом противопоказано, поскольку эфавиренз является умеренным индуктором СУР3А4 / 5 (см. раздел «Противопоказания»).</p>	<p>«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><i>Субстраты СУР2В6</i></p> <p>Изавуконазол является индуктором СУР2В6. Системное воздействие лекарственных препаратов, метаболизируемых СУР2В6, может уменьшаться при совместном применении с изавуконазолом. Поэтому следует соблюдать осторожность, когда субстраты СУР2В6, особенно лекарственные средства с узким терапевтическим индексом, такие как циклофосфамид, применяются совместно с изавуконазолом. Применение эфавиренза, субстрата СУР2В6, с изавуконазолом противопоказано, поскольку эфавиренз является умеренным индуктором СУР3А4 / 5 (см. раздел «Противопоказания»).</p>
<p><i>Субстраты P-gr</i></p> <p>Изавуконазол может увеличить воздействие препаратов, которые являются субстратами P-gr. Может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-gr, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин, колхицин и дабигатрана этексилат, при одновременном применении с изавуконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><u>Ограниченность клинических данных</u></p> <p>Клинические данные по применению изавуконазола при лечении муковисцидоза ограничены одним проспективным неконтролируемым клиническим исследованием, включившем 37 пациентов с доказанным или вероятным муковисцидозом, которые получили изавуконазол для первичного лечения или по причине</p>	<p><i>Субстраты P-gr</i></p> <p>Изавуконазол может увеличить воздействие препаратов, которые являются субстратами P-gr. Может потребоваться коррекция дозы лекарственных препаратов, являющихся субстратами P-gr, особенно лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом, таких как дигоксин, колхицин и дабигатрана этексилат, при одновременном применении с изавуконазолом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p><u>Ограниченность клинических данных</u></p> <p>Клинические данные по применению изавуконазола при лечении</p>

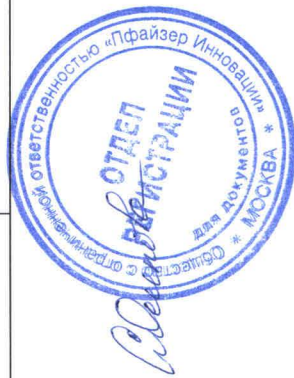
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 13.03.2023 № 4706

(Входящий МЗ №4233958)

<p>того, что применение других противогрибковых препаратов (преимущественно амфотерицин В) было неприемлемым. Для отдельных видов <i>Mucorales</i> данные по клинической эффективности очень ограничены, часто доступны для одного или двух пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»). Данные по чувствительности были доступны только в небольшом подмножестве случаев. Эти данные указывают на то, что концентрации изавуконозола, необходимые для <i>in vitro</i> ингибирования, сильно варьируют между родами / видами в пределах разновидностей <i>Mucorales</i> и, как правило, превышают концентрации, необходимые для ингибирования родов <i>Aspergillus</i>. Следует отметить, что при мукормикозе не было проведено исследования по определению дозы, и пациентам вводили такую же дозу изавуконозола, которая использовалась для лечения инвазивного аспергиллеза.</p>	<p>мукормикоза ограничены одним проспективным неконтролируемым клиническим исследованием, включавшем 37 пациентов с доказанным или вероятным мукормикозом, которые получили изавуконозол для первичного лечения или по причине того, что применение других противогрибковых препаратов (преимущественно амфотерицин В) было неприемлемым. Для отдельных видов <i>Mucorales</i> данные по клинической эффективности очень ограничены, часто доступны для одного или двух пациентов (см. раздел «Фармакодинамика»). Данные по чувствительности были доступны только в небольшом подмножестве случаев. Эти данные указывают на то, что концентрации изавуконозола, необходимые для <i>in vitro</i> ингибирования, сильно варьируют между родами / видами в пределах разновидностей <i>Mucorales</i> и, как правило, превышают концентрации, необходимые для ингибирования родов <i>Aspergillus</i>. Следует отметить, что при мукормикозе не было проведено исследования по определению дозы, и пациентам вводили такую же дозу изавуконозола, которая использовалась для лечения инвазивного аспергиллеза.</p>
--	--

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 13.03.2023 № 4706
(Входящий МЗ №4233958)



Руководитель отдела регистрации

Осипова С.А.