

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 200 mg isavuconazol (som 372,6 mg isavuconazoniumsulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til gult pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CRESEMBA er indiceret hos patienter fra 1 år og derover til behandling af

- invasiv aspergillose
- mucormycose hos patienter, som amphotericin B ikke er egnet til (se pkt. 4.4 og 5.1)

Man bør være opmærksom på de officielle retningslinier vedrørende korrekt brug af antisvampe midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tidlig målrettet behandling (forebyggende eller diagnostisk begrundet behandling) kan iværksættes, indtil der foreligger bekræftelse af sygdommen ved specifikke diagnostiske tests. Når disse resultater er klar, bør den antimykotiske behandling dog justeres i overensstemmelse dermed.

Detaljerede oplysninger om doseringsanbefalinger findes i følgende tabel:

Tabel 1 Doseringsanbefaling

	Belastningsdosis (hver 8. time i de første 48 timer) ¹	Vedligeholdelsesdosis (én gang dagligt) ²
Voksne	200 mg isavuconazol (1 hætteglas) ³	200 mg isavuconazol (1 hætteglas) ³
Pædiatriske patienter fra 1 år op til 18 år		
Kropsvægt ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (1 hætteglas) ³	200 mg isavuconazol (1 hætteglas) ³
Kropsvægt < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
¹ 6 administrationer i alt. ² Vedligeholdelsesdosis: Starter 12-24 timer efter den sidste belastningsdosis. ³ Efter rekonstitution og fortynding.		

Den maksimale dosis for en individuel belastningsdosis eller daglig vedligeholdelsesdosis, der må administreres til en pædiatrisk patient, er 200 mg isavuconazol. Behandlingens varighed bør fastlægges på baggrund af den kliniske respons (se pkt. 5.1).

Risk benefit-balance bør overvejes nøje (se pkt. 5.1 og 5.3) ved langtidsbehandling i mere end 6 måneder.

Skift til oral isavuconazol

CRESEMBA fås som 100 mg og 40 mg hårde kapsler. På baggrund af den høje orale biotilgængelighed (98%, se pkt. 5.2) kan der skiftes mellem intravenøs og oral administration, når det er klinisk indiceret. For detaljerede doseringsanbefalinger, se venligst afsnit 4.2 i produktresuméet for CRESEMBA 40 mg og 100 mg hårde kapsler.

Ældre

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter. Den kliniske erfaring med anvendelse til ældre patienter er imidlertid begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke foreligger nogen relevante data.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til voksne patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos voksne patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion, da der ikke foreligger nogen relevante data.

Pædiatrisk population

Isavuconazols sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 1 år er ikke klarlagt.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

CRESEMBA skal rekonstitueres og derefter yderligere fortyndes til en koncentration i et område på cirka 0,4 til 0,8 mg/ml isavuconazol inden administration som en intravenøs infusion i mindst 1 time for at reducere risikoen for infusionsrelaterede reaktioner. Højere koncentrationer bør undgås, da de kan forårsage lokalirritation på infusionsstedet. Infusionen skal indgives via et infusionsæt med et integreret filter med en mikroporøs membran af polyethersulfon (PES) og en porestørrelse på 0,2 µm til 1,2 µm. CRESEMBA må kun gives som en intravenøs infusion.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af CRESEMBA før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af ketoconazol (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af høje doser ritonavir (200 mg hver 12. time) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af potente CYP3A4/5-hæmmere såsom rifampicin, rifabutin, carbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (fx phenobarbital), phenytoin og Johannesurt eller af moderate CYP3A4/5-induktorer såsom efavirenz, nafcillin og etravirin (se pkt. 4.5).

Patienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Overfølsomhed over for isavuconazol kan medføre bivirkninger, som omfatter: anafylaktisk reaktion, hypotension, respirationsinsufficiens, dyspnø, udbrud i huden, pruritus og udslæt (se pkt. 4.8). I tilfælde af en anafylaktisk reaktion skal behandling med isavuconazol straks seponeres, og passende lægebehandling skal indledes.

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med ordination af isavuconazol til patienter med overfølsomhed over for andre azoler.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er indberettet infusionsrelaterede reaktioner under intravenøs administration af isavuconazol, herunder hypotension, dyspnø, svimmelhed, paræstesi, nausea og hovedpine (se pkt. 4.8). Hvis disse reaktioner opstår, skal infusionen afbrydes.

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er indberettet alvorlige kutane bivirkninger, for eksempel Stevens-Johnsons syndrom, under behandling med azoler. CRESEMBA skal seponeres, hvis patienten får en alvorlig kutan bivirkning.

Kardiovaskulære bivirkninger

Forkortet QT-interval

Isavuconazol er kontraindiceret til patienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.3). I et QT-studie med raske personer forkortede isavuconazol QTc-intervallet på en måde, der var forbundet med koncentrationen. For doseringsregimenet på 200 mg var forskellen i mindste kvadraters metode (LSM) i forhold til placebo 13,1 ms 2 timer efter dosering [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. En forhøjelse af dosis til 600 mg medførte en forskel i LSM i forhold til placebo på 24,6 ms 2 timer efter dosering [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Der bør udvises forsigtighed, hvis isavuconazol ordineres til patienter, der tager andre lægemidler, som vides at reducere QT-intervallet, for eksempel rufinamid.

Forhøjede levertransaminaser eller hepatitis

Der er indberettet forhøjede levertransaminaser fra kliniske studier (se pkt. 4.8). Kun i sjældne tilfælde krævede forhøjelserne i levertransaminaser seponering af isavuconazol. Monitorering af leverenzymmer bør overvejes som klinisk indiceret. Der er indberettet tilfælde af hepatitis ved behandling med antifungale azoler inklusive isavuconazol.

Stærkt nedsat leverfunktion

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen. Disse patienter bør monitoreres nøje for potentiel lægemiddeltoksicitet. Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Samtidig anvendelse med andre lægemidler

CYP3A4/5-hæmmere

Ketoconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). For den potente CYP3A4-hæmmer lopinavir/ritonavir blev der observeret en fordobling i eksponeringen af isavuconazol. En mindre udtalt virkning kan forventes for andre potente CYP3A4/5-hæmmere. Der er ikke behov for justering af dosis af CRESEMBA, når det administreres samtidig med potente CYP3A4/5-hæmmere. Der tilrådes dog til forsigtighed, da forekomsten af bivirkninger kan stige (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer såsom aprepitant, prednison og pioglitazon kan medføre milde til moderate fald i plasmaniveauerne af isavuconazol; samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-substrater, inkl. immunsupprimerende midler

Isavuconazol kan anses for at være en moderat hæmmer af CYP3A4/5, og den systemiske eksponering for lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, kan være forhøjet, når de administreres samtidig med isavuconazol. Samtidig anvendelse af isavuconazol og CYP3A4-substrater, for eksempel de immunsupprimerende midler tacrolimus, sirolimus eller ciclosporin, kan forhøje den systemiske eksponering for disse lægemidler. Relevant lægemiddelmonitorering og justering af dosis kan være nødvendig i forbindelse med samtidig administration (se pkt. 4.5).

CYP2B6-substrater

Isavuconazol er en induktor af CYP2B6. Den systemiske eksponering for lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, kan være reduceret, når de administreres samtidig med isavuconazol. Der tilrådes derfor til forsigtighed, når CYP2B6-substrater, herunder især lægemidler med et smalt terapeutisk indeks (fx cyclophosphamid), administreres samtidig med isavuconazol. Anvendelse af CYP2B6-substratet efavirenz sammen med isavuconazol er kontraindiceret, da efavirenz er en moderat induktor af CYP3A4/5 (se pkt. 4.3).

P-gp-substrater

Isavuconazol kan forhøje eksponeringen af lægemidler, som er P-gp-substrater. Der kan være behov for dosejustering af lægemidler, som er P-gp-substrater, især lægemidler med et smalt terapeutisk indeks, for eksempel digoxin, colchicin og dabigatranetexilat, hvis de administreres samtidig med isavuconazol (se pkt. 4.5).

De kliniske datas begrænsninger

De kliniske data for isavuconazol til behandlingen af mucormycose er begrænsede til et enkelt prospektivt ukontrolleret klinisk studie med 37 voksne patienter med påvist eller sandsynlig mucormycose, der fik isavuconazol i den primære behandling, eller fordi andre antimykotiske behandlinger (fortrinsvis amphotericin B) ikke var egnede.

De kliniske effektdatas er meget begrænsede, ofte til en eller to patienter, for individuelle *Mucorales*-arter (se pkt. 5.1). Følsomhedsdata var kun tilgængelige for en lille undergruppe af tilfælde. Disse data indikerer, at de koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for hæmning *in vitro*, varierer meget mellem slægter/arter inden for ordenen *Mucorales*, og er generelt højere end de koncentrationer, der er nødvendige for at hæmme *Aspergillus*-arter. Det bør bemærkes, at der ikke var nogen dosisbestemmende undersøgelse af mucormycose, at patienterne fik samme dosis isavuconazol som ved behandling af invasiv aspergillose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale for at påvirke isavuconazols farmakokinetik

Isavuconazol er et substrat af CYP3A4 og CYP3A5 (se pkt. 5.2). Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere af CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan forhøje plasmakoncentrationerne af isavuconazol. Samtidig administration af lægemidler, der er induktorer af CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4/5

Samtidig administration af isavuconazol og den potente CYP3A4/5-hæmmer ketoconazol er kontraindiceret, da dette lægemiddel kan forhøje plasmakoncentrationerne af isavuconazol markant (se pkt. 4.3 og 4.5).

For den potente CYP3A4-hæmmer lopinavir/ritonavir blev der observeret en fordobling i eksponeringen af isavuconazol. For andre potente CYP3A4-hæmmere, for eksempel clarithromycin, indinavir og saquinavir, kan der forventes en mindre udtalt effekt, baseret på deres relative styrke. Der er ikke behov for justering af dosis af isavuconazol, når det administreres samtidig med potente CYP3A4/5-hæmmere. Der tilrådes dog til forsigtighed, da forekomsten af bivirkninger kan stige (se pkt. 4.4).

Justering af dosis ved moderate til milde CYP3A4/5-hæmmere er ikke berettiget.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4/5

Samtidig administration af isavuconazol og potente CYP3A4/5-hæmmere såsom rifampicin, rifabutin, carbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (fx phenobarbital), phenytoin og Johannesurt eller med moderate CYP3A4/5-induktorer, såsom efavirenz, nafcillin og etravirin, er kontraindiceret, da disse lægemidler kan reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol markant (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer såsom aprepitant, prednison og pioglitazon kan medføre milde til moderate fald i plasmaniveauerne af isavuconazol, og samtidig-administration af milde CYP3A4/5-induktorer bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af højdosis-ritonavir (>200 mg to gange dagligt) er kontraindiceret, da høje doser ritonavir kan inducere CYP3A4/5 og reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol (se pkt. 4.3).

Isavuconazols potentiale for at påvirke andre lægemidlers eksponering

Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4/5

Isavuconazol er en moderat hæmmer af CYP3A4/5; samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af CYP3A4/5, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6

Isavuconazol er en mild CYP2B6-hæmmer; samtidig administration af isavuconazol kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af CYP2B6-substrater.

Lægemidler, der transporteres af P-gp i tarmene

Isavuconazol er en mild hæmmer af P-glykoprotein (P-gp); samtidig administration af isavuconazol kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af P-gp-substrater.

Lægemidler, der transporteres af BCRP

Isavuconazol er en hæmmer *in vitro* af BCRP, og plasmakoncentrationerne af substrater af BCRP kan derfor stige. Der tilrådes til forsigtighed, hvis isavuconazol administreres samtidig med substrater af BCRP.

Lægemidler, der udskilles renalt via transportproteiner

Isavuconazol er en mild hæmmer af den organiske kationtransportør 2 (OCT2). Samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af OCT2, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Substrater af uridin-diphosphat-glucuronosyltransferaser (UGT)

Isavuconazol er en mild hæmmer af UGT. Samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af UGT, kan medføre let forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Interaktionstabel

Interaktionerne mellem isavuconazol og samtidigt administrerede lægemidler vises i Tabel 2 (stigninger er vist som “↑”, fald som “↓”), inddelt efter terapeutisk klasse. Medmindre andet er oplyst, er studierne i Tabel 2 gennemført hos voksne med den anbefalede dosis af isavuconazol.

Tabel 2 Interaktioner

Samtidigt administrerede lægemidler inddelt efter terapeutisk område	Effekter på lægemiddelkoncentrationer / Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C _{max} (Virkemåde)	Anbefaling vedr. samtidig administration
Antikonvulsiva		
Carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (potente CYP3A4/5-induktorer)	Koncentrationerne af isavuconazol kan falde (induktion af CYP3A fra carbamazepin, phenytoin og langtidsvirkende barbiturater såsom phenobarbital).	Samtidig administration af isavuconazol og carbamazepin, phenytoin og langtidsvirkende barbiturater, fx phenobarbital, er kontraindiceret.
Antibakterielle midler		
Rifampicin (potent CYP3A4/5-induktor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og rifampicin er kontraindiceret.
Rifabutin (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og rifabutin er kontraindiceret.
Nafcillin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og nafcillin er kontraindiceret.
Clarithromycin (potent CYP3A4/5-hæmmer)	Ikke undersøgt.	Justering af isavuconazol dosis ikke nødvendig; der tilrådes til

	Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige.
Antimykotika		
Ketoconazol (potent CYP3A4/5-hæmmer)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5-hæmning)	Samtidig administration af isavuconazol og ketoconazol er kontraindiceret.
Naturlægemidler		
Johannesurt (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4-induktion).	Samtidig administration af isavuconazol og Johannesurt er kontraindiceret.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5-substrater)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitorering af plasmaniveauer og om nødvendigt relevant dosisjustering.
Mycophenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mycophenolsyre (MPA, aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. MMF: monitorering for MPA-relaterede toksicitet tilrådes.
Prednison (CYP3A4-substrat)	Prednisolon (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.

Opioider		
Korttidsvirkende opiater (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af de korttidsvirkende opiater kan stige. (CYP3A4/5-hæmning).	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Korttidsvirkende opiater (alfentanyl, fentanyl): nøje monitorering for eventuel forekomst af lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.
Methadon (CYP3A4/5-, 2B6- og 2C9-substrat)	S-methadon (inaktiv opiat-isomer) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% reduktion i terminal halveringstid R-methadon (aktiv opiat-isomer). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6-induktion)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Methadon: Justering af dosis ikke nødvendig.
Cancermidler		
Vinkaalkaloider (vincristin, vinblastin) (P-gp-substrater)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af vinkaalkaloider kan stige. (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Vinkaalkaloider: nøje monitorering for eventuel forekomst af lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.
Cyclophosphamid (CYP2B6-, CYP3A4-substrat)	Ikke undersøgt. Aktive metabolitter af cyclophosphamid kan stige eller falde. (CYP2B6-induktion, CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Cyclophosphamid: nøje monitorering for eventuel mangel på effekt eller øget toksicitet og om nødvendigt justering af dosis.
Methotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)	Methotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (mekanisme ukendt)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Methotrexat: Justering af dosis ikke nødvendig.
Andre cancermidler (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan) (BCRP-substrater)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron eller topotecan kan stige. (BCRP-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron eller topotecan: nøje monitorering for forekomst af eventuel lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.

Antiemetika		
Aprepitant (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- og MATE1-substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Metformin: Reduktion af dosis kan være nødvendig.
Repaglinid (CYP2C8- og OATP1B1-substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Repaglinid: Justering af dosis ikke nødvendig.
Pioglitazon (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.
Antikoagulantia		
Dabigatranetexilat (P-gp-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af dabigatranetexilat kan stige. (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Dabigatranetexilat har et smalt terapeutisk indeks og bør monitoreres. Om nødvendigt reduktion af dosis.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Warfarin: Justering af dosis ikke nødvendig.
Antiretrovirale midler		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (potente hæmmere og substrater af CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (mekanisme ukendt) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Lopinavir/ritonavir: Justering af dosis af lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg hver 12. time ikke nødvendig, men nøje monitorering for eventuel mangel på antiviral effekt.
Ritonavir (i doser på >200 mg hver 12. time) (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Ritonavir i høje doser kan reducere koncentrationerne af isavuconazol markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og høje doser ritonavir (>200 mg hver 12. time) er kontraindiceret.

Efavirenz (moderat CYP3A4/5-induktor og CYP2B6- substrat)	Ikke undersøgt. Efavirenz-koncentrationerne kan falde. (CYP2B6-induktion) Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og efavirenz er kontraindiceret.
Etravirin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5 -induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og etravirin er kontraindiceret.
Indinavir (potent CYP3A4/5-hæmmer og -substrat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (mekanisme ukendt) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Indinavir: nøje monitorering for eventuel mangel på antiviral effekt og om nødvendigt forhøjelse af dosis.
Saquinavir (potent CYP3A4-hæmmer)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af saquinavir kan falde (som det er set med lopinavir/ritonavir) eller stige. (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Saquinavir: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt.
Andre proteasehæmmere (fx fosamprenavir) (potente eller moderate hæmmere og substrater af CYP3A4/5)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af proteasehæmmeren kan falde (som det er set med lopinavir/ritonavir) eller stige. (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Proteasehæmmere: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt.
Andre NNRTI'er (fx nevirapin) (CYP3A4/5- og 2B6-induktorer og -substrater)	Ikke undersøgt. NNRTI-koncentrationerne kan falde (isavuconazols CYP2B6-induktion) eller stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. NNRTI'er: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt.

Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Esomeprazol: Justering af dosis ikke nødvendig.
Omeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Omeprazol: Justering af dosis ikke nødvendig.
Lipidsænkende midler		
Atorvastatin og andre statiner (CYP3A4-substrater, fx simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5- og/eller BCRP-substrater))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Andre statiner er ikke undersøgt. Koncentrationerne af statinet kan stige. (CYP3A4/5- eller BCRP-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Intet behov for justering af dosis af statinet, baseret på resultater med atorvastatin. Monitorering af bivirkninger, der er typiske for statiner, tilrådes.
Antiaritmika		
Digoxin (P-gp-substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Digoxin: Serumkoncentrationerne af digoxin bør monitoreres og bruges til titrering af digoxin-dosis.
Orale kontraceptiva		
Ethinyløstradiol og norethindron (CYP3A4/5-substrater)	Ethinyløstradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Ethinyløstradiol og norethindron: intet behov for justering af dosis.
Antitussiva		
Dextromethorphan (CYP2D6-substrat)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorphan (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Dextromethorphan: Justering af dosis ikke nødvendig.
Benzodiazepiner		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Oral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Midazolam: Nøje monitorering af kliniske tegn og symptomer anbefales og justering af dosis om nødvendigt.
Gigtmidler		
Colchicin (P-gp-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af colchicin kan stige. (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Colchicin har et smalt terapeutisk indeks og bør monitoreres. Om nødvendigt reduktion af dosis.
Naturlige produkter		

Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Koffein: Justering af dosis ikke nødvendig.
<i>Rygestopmidler</i>		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6-induktion)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Bupropion: om nødvendigt forhøjelse af dosis.

NNRTI'er, nonnukleoside reverse transkriptasehæmmere; P-gp, P-glycoprotein.

a) % fald i gennemsnitlige laveste værdier

b) Indinavir blev kun undersøgt efter en enkelt dosis isavuconazol på 400 mg.

AUC_{inf} = area under the plasma concentration time-profiler ekstrapoleret til uendelighed; AUC_{tau} = area under the plasma concentration time-profiler i det 24 timers interval ved steady-state; C_{max} = højeste plasmakoncentration; C_{min,ss} = laveste niveauer ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af CRESEMBA til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

CRESEMBA må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er til patienter med alvorlige eller potentielt livstruende svampeinfektioner, hvor isavuconazol kan anvendes, hvis de forventede fordele for moderen opvejer den mulige risiko for fostret.

Kvinder i den fertile alder

CRESEMBA bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at isavuconazol/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende effekten af isavuconazol på human fertilitet. Dyreforsøg viste ingen forringelse af fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Isavuconazol har moderat potentiale til at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal undgå at køre bil og betjene maskiner, hvis de har symptomerne konfusion, somnolens, synkope og/eller svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger hos voksne var forhøjede leverfunktionstest (7,9%), nausea (7,4%), opkastning (5,5%), dyspnø (3,2%), abdominalsmerter (2,7%), diarré (2,7%), reaktioner på injektionsstedet (2,2%), hovedpine (2,0%), hypokaliæmi (1,7%) og udslæt (1,7%).

De bivirkninger, der oftest førte til permanent seponering af behandling med isavuconazol hos voksne, var konfusion (0,7%), akut nyreinsufficiens (0,7%), forhøjet blodbilirubin (0,5%), kramper (0,5%), dyspnø (0,5%), epilepsi (0,5%), respirationsinsufficiens (0,5%) og opkastning (0,5%).

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Tabel 3 viser bivirkninger af isavuconazol i behandlingen af invasive svampeinfektioner hos voksne. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkningernes hyppighed defineres således: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 3 Oversigt over bivirkninger inddelt efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed

Systemorgan- klasse	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Neutropeni; thrombocytopeni [^] ; pancytopeni; leukopeni [^] ; anæmi [^]
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed [^]
Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion*
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypokaliæmi; nedsat appetit
Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi; hypoglykæmi; hypoalbuminæmi; fejlnæring [^] , hyponatriæmi
Psyriske forstyrrelser	
Almindelig	Delirium ^{^#}
Ikke almindelig	Depression; insomni [^]
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine; somnolens
Ikke almindelig	Kramper [^] ; synkope; svimmelhed; paræstesi [^] ; encephalopati; præsynkope; perifer neuropati; dysgeusi
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	
Ikke almindelig	Atriefibrillering; takykardi; bradykardi [^] ; palpitationer; atrieflagren; forkortet QT på elektrokardiogram; supraventrikulær takykardi; ventrikulære ekstrasystoler; supraventrikulære ekstrasystoler

Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Thrombophlebitis [^]
Ikke almindelig	Kredsløbskollaps; hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø [^] ; akut respirationsinsufficiens [^]
Ikke almindelig	Bronchospasmer; takypnø; hæmoptyse; epistaxis
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Opkastning; diarré; nausea; abdominalsmerter [^]
Ikke almindelig	Dyspepsi; obstipation; abdominal distension
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjede leverfunktionstest ^{^#}
Ikke almindelig	Hepatomegali; hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt [^] ; pruritus
Ikke almindelig	Petekkier; alopeci; udbrud i huden; dermatitis [^]
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Rygsmarter
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Nyreinsufficiens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Brystsmerter [^] ; træthed; reaktioner på injektionsstedet [^]
Ikke almindelig	Perifert ødem [^] ; utilpashed; asteni

[^] Viser, at de relevante foretrukne termer er grupperet i et enkelt medicinsk koncept.

* Bivirkning identificeret efter markedsføring.

Se nedenstående afsnit Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Delirium inkluderer reaktioner med konfusion.

Forhøjede leverfunktionstest omfatter hændelser med forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet leverenzymtal, unormal leverfunktion, hyperbilirubinæmi, unormale leverfunktionstest og forhøjede transaminaser.

Laboratorietest

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampesygd, der skyldtes *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse svampe, blev der indberettet forhøjede levertransaminaser (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase) > 3 × Upper Limit of Normal (ULN) efter afsluttet forsøgsbehandling hos 4,4% af de patienter, der fik isavuconazol. Udtalte forhøjelse af levertransaminaser på > 10 × ULN opstod hos 1,2% af de patienter, der fik isavuconazol.

Pædiatrisk population

Isavuconazols kliniske sikkerhed blev vurderet hos 77 pædiatriske patienter, som modtog mindst én dosis intravenøst eller oralt isavuconazol. Dette inkluderede 46 pædiatriske patienter, som modtog isavuconazol som en enkelt dosis, og som også modtog andre antimykotika til profylakse, samt

31 patienter med formodet eller bekræftet invasiv aspergillose eller mucormycose, som modtog isavuconazol som primær behandling i op til 181 dage. Generelt svarede sikkerhedsprofilen for isavuconazol hos den pædiatriske population til den for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer, der blev indberettet oftere ved supratherapeutiske doser af isavuconazol (svarende til isavuconazol 600 mg/dag) end i gruppen, der fik den terapeutiske dosis (svarende til isavuconazol 200 mg/dag), omfattede: hovedpine, svimmelhed, paræstesi, somnolens, opmærksomhedsforstyrrelser, dysgeusi, mundtørhed, diarré, oral hypoæstesi, opkastning, hestigninger, angst, uro, palpitationer, takykardi, fotofobi og arthralgi i et QT-studie.

Behandling af overdosering

Isavuconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der findes ingen specifik antidot mod isavuconazol. I tilfælde af overdosering skal supportiv behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazol- og tetrazolderivater, ATC-kode: J02AC05.

Virkningsmekanisme

Isavuconazol er den aktive del, der dannes efter oral eller intravenøs administration af isavuconazoniumsulfat (se pkt. 5.2).

Isavuconazol udviser fungicid-effekter ved at blokere ergosterol-syntesen, som er en vigtig bestanddel af svampecellemembranen, ved at hæmme det cytochrom P 450-afhængige enzym lanosterol 14- α -demethylase, der er ansvarlig for omdannelsen af lanosterol til ergosterol. Dette medfører akkumulering af methylerede sterolforstadier og depletering af ergosterol inde i svampecellemembranen, så cellemembranens struktur og funktion svækkes.

Mikrobiologi

I dyremodeller af dissemineret og pulmonal aspergillose er det farmakodynamiske indeks, som er vigtigt for effekten, eksponering divideret med minimum inhibitory concentration (MIC) (AUC/MIC). Der kunne ikke fastlægges nogen tydelig sammenhæng mellem MIC *in vitro* og den kliniske respons for de forskellige arter (*Aspergillus* og *Mucorales*).

De koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for at hæmme *Aspergillus*-arter og slægter/arter af ordenen *Mucorales in vitro*, variere meget. Generelt er de koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for at hæmme *Mucorales*, højere end dem, der er nødvendige for at hæmme størstedelen af *Aspergillus*-arterne.

Den kliniske effekt er påvist for følgende *Aspergillus*-arter: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (se yderligere herunder).

Resistensmekanisme(r)

Nedsat følsomhed over for triazol-antimykotika har været forbundet med mutationer i de fungale *cyp51A*- og *cyp51B*-gener, der koder for målproteinet lanosterol 14- α -demethylase, som er involveret i ergosterols biosyntese. Der er rapporteret om svampestammer med nedsat følsomhed over for isavuconazol *in vitro*, og krydsresistens med voriconazol og andre triazol-antimykotika kan ikke udelukkes.

Tabel 4 EUCASTs breakpoints

Aspergillus-arter	Minimal inhibitory concentration (MIC) breakpoint (mg/l)	
	≤S (følsom)	>R (resistent)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Der er aktuelt ikke tilstrækkelige data til at fastlægge de kliniske breakpoints for andre *Aspergillus*-arter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af invasiv aspergillose

Isavuconazols sikkerhed og virkning i behandlingen af voksne patienter med invasiv aspergillose blev undersøgt i et dobbeltblindt, aktiv-kontrolleret klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampesygdom, der skyldtes *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse svampe. I intent-to-treat-populationen (ITT-populationen) fik 258 patienter isavuconazol, og 258 patienter fik voriconazol. Isavuconazol blev administreret intravenøst (svarende til 200 mg isavuconazol) hver 8. time i de første 48 timer efterfulgt af intravenøs eller oral behandling én gang dagligt (svarende til 200 mg isavuconazol). Den protokoldefinerede maksimale behandlingsvarighed var 84 dage. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 45 dage.

Den samlede respons ved EOT (end-of-treatment) i myITT-populationen (patienter med påvist og sandsynlig invasiv aspergillose baseret på cytologi, histolog, dyrkning eller galactomannan-test) blev vurderet af en uafhængig, blindet Data Review Committee. MyITT-populationen omfattede 123 patienter, der fik isavuconazol, og 108 patienter, der fik voriconazol. Den samlede respons i denne population var $n = 43$ (35%) for isavuconazol og $n = 42$ (38,9%) for voriconazol. Den justerede behandlingsdifference (voriconazol–isavuconazol) var 4,0% (95% konfidensinterval: -7,9; 15,9).

All-cause-mortaliteten på dag 42 i denne population var 18,7% for isavuconazol og 22,2% for voriconazol. Den justerede behandlingsdifference (isavuconazol–voriconazol) var -2,7 % (95% konfidensinterval: -12,9; 7,5).

Behandling af mucormycose

I et åbent, ukontrolleret studie fik 37 voksne patienter med påvist eller sandsynlig mucormycose isavuconazol i samme doseringsregimen som det, der blev brugt til behandling af invasiv aspergillose. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 84 dage for den samlede population med mucormycose-patienter og 102 dage for de 21 patienter, der ikke tidligere var behandlet for mucormycose. For patienter med sandsynlig eller påvist mucormycose, som det er defineret af den uafhængige Data Review Committee (DRC), var all-cause-mortaliteten på dag 84 43,2% (16/37) for den samlede patientpopulation, 42,9% (9/21) for mucormycose-patienter, der fik isavuconazol som primær

behandling, og 43,8% (7/16) for mucormycose-patienter, der fik isavuconazol, og som var refraktære eller intolerante over for tidligere antimykotisk behandling (fortrinsvis amphotericin B-baserede behandlinger). Den af DRC-vurderede overordnede succesrate ved behandlingens afslutning (EOT) var 11/35 (31,4%), hvor 5 patienter blev anset for at være helt helbredt og 6 patienter delvis helbredt. Der blev observeret en stabil respons hos yderligere 10/35 patienter (28,6%). Ud af 9 patienter med mucormycose på grund af *Rhizopus* spp. viste 4 patienter gunstig respons på isavuconazol. Hos 5 patienter med mucormycose på grund af *Rhizomucor* spp. blev der ikke observeret nogen gunstig respons. Den kliniske erfaring med andre arter er meget begrænset (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pædiatrisk population

Isavuconazols kliniske sikkerhed blev vurderet hos 77 pædiatriske patienter, som modtog mindst én dosis intravenøst eller oralt isavuconazol, inklusive 31 pædiatriske patienter, som modtog isavuconazol i et klinisk studie til behandling af invasiv aspergillose eller mucormycose. Isavuconazol var sikkert og veltolereret til behandling af invasiv aspergillose og mucormycose i de tilsigtede behandlingsvarigheder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Isavuconazoniumsulfat er et vandopløseligt prodrug, der kan administreres som en intravenøs infusion eller oralt som hårde kapsler. Efter administration hydrolyseres isavuconazoniumsulfat hurtigt af plasmaesteraser til den aktive del isavuconazol. Plasmakoncentrationerne af prodrug'et er meget lave og kun påviselige i kort tid efter intravenøs dosering.

Absorption

Efter oral administration af CRESEMBA til raske voksne personer absorberes den aktive del, isavuconazol, og når de maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) cirka 2-3 timer efter enkelte og flere doser (se Tabel 5).

Tabel 5 Farmakokinetiske parametre ved steady state for isavuconazol efter oral administration af CRESEMBA hos raske voksne

Parameter Statistik	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Gennemsnit	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (t)		
Gennemsnit	3,0	4,0
Interval	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0
AUC (t•mg/l)		
Gennemsnit	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Som vist i nedenstående Tabel 6 er den absolutte biotilgængelighed af isavuconazol 98% efter oral administration af en enkelt dosis CRESEMBA. Baseret på disse resultater kan intravenøs og oral dosering anvendes indbyrdes udskifteligt.

Tabel 6 Farmakokinetisk sammenligning af oral og intravenøs dosis (gennemsnit) hos voksne

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg i.v.
AUC (t•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (t)	110	115

Fødevarers virkning på absorptionen

Oral administration af CRESEMBA svarende til 400 mg isavuconazol med et fedtholdigt måltid reducerede isavuconazols $C_{\max}$ med 9% og forhøjede AUC med 9%. CRESEMBA kan tages med eller uden mad.

Fordeling

Isavuconazol distribueres i omfattende grad med en gennemsnitlig steady state-distributionsvolumen (V_{ss}) på cirka 450 l. Isavuconazol er kraftigt proteinbundet (> 99%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis til albumin.

Biotransformation

Studier *in vitro/in vivo* viser, at CYP3A4, CYP3A5 og efterfølgende uridin-diphosphat-glucuronosyltransferaser (UGT) er involveret i metabolismen for isavuconazol.

Efter enkelte doser [cyano- ^{14}C] -isavuconazonium og [pyridinylmethyl- ^{14}C] -isavuconazoniumsulfat til mennesker blev der identificeret et antal mindre metabolitter udover den aktive del (isavuconazol) og det inaktive spaltningsprodukt. Bortset fra den aktive del, isavuconazol, blev der ikke observeret nogen individuelle metabolitter med et AUC på > 10% af det samlede radioaktivt mærkede materiale.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket isavuconazoniumsulfat til raske personer blev gennemsnitligt 46,1% af den radioaktive dosis udskilt i fæces, og 45,5% blev udskilt i urin.

Udskillelse via nyrerne af uændret isavuconazol var mindre end 1% af den administrerede dosis.

Det inaktive spaltningsprodukt elimineres fortrinsvis gennem metabolisme og efterfølgende udskillelse af metabolitterne via nyrerne.

Linearitet/non-linearitet

Studier med raske personer har vist, at isavuconazols farmakokinetik er proportionel op til 600 mg pr. dag.

Farmakokinetikken i specielle populationer

Pædiatrisk population

De pædiatriske doseringsregimener blev bekræftet ved brug af en populationsfarmakokinetisk (PK-) model, som var udviklet ved brug af data fra tre kliniske studier (N=97); to kliniske studier (N=73) blev udført hos pædiatriske patienter (1 til < 18 år), hvoraf 31 modtog isavuconazol til behandling af invasiv aspergillose eller mucormycose.

De forventede eksponeringer for isavuconazol for pædiatriske patienter ved steady-state baseret på forskellige aldersgrupper, vægt, administrationsvej, og dosis er vist i Tabel 7.

Tabel 7 AUC-værdier ($\text{h}\cdot\text{mg/l}$) for isavuconazol ved steady-state efter aldersgruppe, vægt, administrationsvej, og dosis

Aldersgruppe (år)	Administrationsvej	Kropsvægt (kg)	Dosis	AUC _{ss} ($\text{h}\cdot\text{mg/l}$)
1 – < 3	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenøs og oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)

≥ 18	Intravenøs og oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)
------	--------------------	------	--------	----------------

De forventede eksponeringer for pædiatriske patienter, uanset administrationsvej og aldersgruppe, var sammenlignelige med eksponeringer ved steady-state (AUC_{ss}) fra et klinisk studie, der blev udført hos voksne patienter med infektioner forårsaget af *Aspergillus*-arter og andre filamentøse svampe (gennemsnitlig AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l med standardafvigelse (SD) = 55,9), se tabel 7.

De forventede eksponeringer under det pædiatriske doseringsregimen var mindre end eksponeringerne af voksne, som modtog flere daglige supraterapeutiske doser på 600 mg isavuconazol (Tabel 5), hvor der var en større forekomst af bivirkninger (se pkt. 4.9).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i total C_{max} og AUC for isavuconazol hos voksne personer med mild, moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Ud af de 403 patienter, der fik isavuconazol i fase 3-studierne, havde 79 (20%) en estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på under 60 ml/min./1,73 m². Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet. Isavuconazol er ikke umiddelbart dialyserbart (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Efter at en enkelt dosis isavuconazol på 100 mg blev administreret til 32 voksne patienter med mild (Child-Pugh-klasse A) nedsat leverfunktion og 32 patienter med moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion (16 intravenøse og 16 orale patienter iht. Child-Pugh-klasse), steg den gennemsnitlige systemiske eksponering (mindste kvadraters metode) (AUC) 64% i gruppen fra Child-Pugh-klasse A og 84% i gruppe fra Child Pugh-klasse B i forhold til 32 raske personer, der passede sammen alders- og vægtemæssigt, og som havde normal leverfunktion. De gennemsnitlige plasmakoncentrationer (C_{max}) var 2% lavere i gruppen fra Child-Pugh-klasse A og 30% lavere i gruppen fra Child-Pugh-klasse B. Undersøgelsen af isavuconazols populationsfarmakokinetik på raske personer og patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion viste, at populationerne med mild og moderat nedsat leverfunktion havde henholdsvis 40% og 48% lavere clearance-værdier (CL) af isavuconazol end den raske population.

Justering af dosis er ikke nødvendig til voksne patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos voksne patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos rotter og kaniner var isavuconazol ved systemiske eksponeringer under det terapeutiske niveau forbundet med dosisrelaterede stigninger i forekomsten af knogleanomalier (rudimentære ribben) hos afkommet. Hos rotter blev der hos afkommet også bemærket en dosisrelateret stigning i forekomsten af kindbuefusion (se pkt. 4.6).

Administration af isavuconazoniumsulfat til rotter i en dosis på 90 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol) under drægtighed i afvænningsperioden viste øget perinatal mortalitet hos ungerne. Eksponering *in utero* til den aktive del, isavuconazol, havde ingen virkning på de overlevende ungers fertilitet eller normale udvikling.

Intravenøs administration af ^{14}C -mærket isavuconazoniumsulfat til diende rotter medførte udskillelse af radioaktivt mærket stof i mælken.

Isavuconazol påvirkede ikke fertiliteten hos hun- eller hanrotter, der blev behandlet med orale doser på op til 90 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol).

Isavuconazol har intet registrerbart mutagent eller genotoksisk potentiale. Isavuconazol var negativ i en bakteriel tilbagemutationstest, var svagt klastogen ved cytotoxiske koncentrationer i L5178Y tk+/- muselymfom-kromosomaberrationsanalysen og viste ingen biologisk relevant eller statistisk signifikant stigning i hyppigheden af mikronuklei i en mikronukleustest *in vivo* på rotter.

Isavuconazol har vist karcinogent potentiale i 2-årige karcinogenicitetsstudier med gnavere. Lever- og thyroideatumorer er sandsynligvis forårsaget af en gnaverspecifik mekanisme, der ikke er relevant for mennesker. Der sås fibromer i huden og fibrosarkomer hos hanrotter. Mekanismerne bag denne effekt kendes ikke. Emdometriske adenomer og karcinomer i livmoderen sås hos hunrotter og skyldtes sandsynligvis en hormonel forstyrrelse. Der er ingen sikkerhedsmargin for disse effekter. Relevansen af tumorerne i huden og livmoderen for mennesker kan ikke udelukkes.

Isavuconazol hæmmede hERG-kaliumkanalen og L-type-calciumkanalen med en IC_{50} på henholdsvis 5,82 μM og 6,57 μM (henholdsvis 34 og 38 gange det humane ikke-proteinbundne C_{max} ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD]). De 39-ugers studier *in vivo* af toksiciteten efter gentagne doser på aber viste ingen QTcF-forlængelse ved doser på op til 40 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol).

Forsøg med unge dyr

Administration af isavuconazoniumsulfat til unge rotter viste en toksikologisk profil, som svarede til den, der blev observeret hos voksne dyr. Hos unge rotter blev der observeret behandlingsrelateret toksicitet, som blev anset for at være gnaverspecifik, i leveren og thyroidea. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante. Baseret på niveauet uden observerede bivirkninger hos unge rotter var sikkerhedsmarginerne for isavuconazoniumsulfat ca. 0,2 til 0,5 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til pædiatriske patienter, hvilket svarede til dem, der blev observeret hos voksne rotter.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurdering har vist, at isavuconazol kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mannitol (E421)
Svovlsyre (til pH-justering)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler, bortset fra dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning og efter rekonstitution og fortynding er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved stuetemperatur.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens eget ansvar og bør ikke være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ét 10 ml type I-hætteglas med gummiprop og aluminiumshætte med plastforsegling.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Rekonstitution

Ét hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes ved tilsætning af 5 ml vand til injektion i hætteglasset. Det rekonstituerede koncentrat indeholder 40 mg isavuconazol pr. ml. Hætteglasset skal omrystes, så pulveret opløses helt. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres visuelt for tegn på partikler og misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat skal være klart og fri for synlige partikler. Det skal fortyndes yderligere inden administration.

Fortynding

Voksne og pædiatriske patienter med en kropsvægt fra 37 kg:

Efter rekonstitution skal hele indholdet af det rekonstituerede koncentrat fjernes fra hætteglasset og tilsættes i en infusionspose, der indeholder 250 ml enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5%) dextroseopløsning. Infusionsvæsken indeholder cirka 0,8 mg isavuconazol pr. ml.

Pædiatriske patienter med en kropsvægt på under 37 kg:

Den endelige koncentration af infusionsvæsken skal være i området fra 0,4 til 0,8 mg isavuconazol pr. ml. Højere koncentrationer bør undgås, da de kan forårsage lokalirritation på infusionsstedet. For at opnå den endelige koncentration skal den korrekte mængde af det rekonstituerede koncentrat baseret på pædiatriske doseringsanbefalinger (se pkt. 4.2) fjernes fra hætteglasset og tilsættes i en infusionspose, der indeholder den korrekte mængde af fortynder. Den korrekte mængde i infusionsposen beregnes som følger:

$$[\text{Påkrævet dosis (mg)/endelig koncentration (mg/ml)}] - \text{mængden af koncentratet (ml)}$$

Koncentratet kan fortyndes med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning, eller 50 mg/ml (5 %) dextroseopløsning.

Administration

Når det rekonstituerede koncentrat er yderligere fortyndet, kan den fortyndede opløsning fremstå med fine hvide til gennemsigtige partikler af isavuconazol, der ikke sedimenterer (men fjernes med et rækkefilter). Den fortyndede opløsning skal blandes forsigtigt, eller posen skal rulles for at minimere dannelsen af partikler. Unødvendige vibrationer eller kraftig omrystning af opløsningen skal undgås.

Infusionsvæsken skal administreres via et infusionssæt med et rækkefilter (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm), der er fremstillet af polyethersulfon (PES). Der kan anvendes infusionspumper, og de skal anbringes før infusionssættet. Uanset størrelsen af den anvendte beholder til infusionsvæsken skal hele mængden i beholderen administreres for at sikre, at den fulde dosis administreres.

Isavuconazol må ikke infunderes i samme slange eller kanyler som andre intravenøse produkter.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Den intravenøse administration af isavuconazol skal om muligt gennemføres inden for 6 timer efter rekonstitution og fortynding ved stuetemperatur. Hvis det ikke er muligt, skal infusionsvæsken sættes i køleskab straks efter fortynding, og infusionen skal gennemføres inden for 24 timer. Yderligere information om opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

En eksisterende intravenøs slange skal skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5%) dextroseopløsning.

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug. Delvis brugte hætteglas skal kasseres.

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1036/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 oktober 2015

Dato for seneste fornyelse: 13 august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver CRESEMBA 40 mg hård kapsel indeholder 40 mg isavuconazol (som 74,5 mg isavuconazoniumsulfat).

Hver CRESEMBA 100 mg hård kapsel indeholder 100 mg isavuconazol (som 186,3 mg isavuconazoniumsulfat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

CRESEMBA 40 mg hård kapsel: Rødbrune kapsler mærket "CR40" på kapselhætten i sort farve. Kapsellængde: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg hård kapsel: Rødbrun kapselyderside mærket "100" i sort farve og en hvid hætte mærket "C" i sort farve. Kapsellængde: 24,2 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

CRESEMBA hårde kapsler er indiceret hos voksne og hos pædiatriske patienter fra 6 år til behandling af

- invasiv aspergillose
- mucormycose hos patienter, som amphotericin B ikke er egnet til (se pkt. 4.4 og 5.1)

Man bør være opmærksom på de officielle retningslinier vedrørende korrekt brug af antisvampe midler.

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler er beregnet til pædiatriske patienter.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Tidlig målrettet behandling (forebyggende eller diagnostisk begrundet behandling) kan iværksættes, indtil der foreligger bekræftelse af sygdommen ved specifikke diagnostiske tests. Når disse resultater er klar, bør den antimykotiske behandling dog justeres i overensstemmelse dermed.

Behandling

Detaljeret information om doseringsanbefalinger er angivet i følgende tabeller:

Tabel 1 Anbefalet dosering af CRESEMBA til voksne patienter

Belastningsdosis (tre gange dagligt) ¹	Vedligeholdelsesdosis (én gang dagligt) ²
--	---

hver 8. time i løbet af dag 1 og 2	samlet daglig dosis i løbet af dag 1 og 2	
To 100 mg kapsler	Seks 100 mg kapsler	To 100 mg kapsler
¹ Seks administrationer i alt.		
² Startes 12 til 24 timer efter den sidste belastningsdosis.		

Tabel 2 Anbefalet dosering af CRESEMBA til pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til under 18 år

Kropsvægt (kg)	Belastningsdosis (tre gange dagligt) ¹		Vedligeholdelsesdosis (én gang dagligt) ²
	hver 8. time i løbet af dag 1 og 2	samlet daglig dosis i løbet af dag 1 og 2	
16 kg til < 18 kg	To 40 mg kapsler	Seks 40 mg kapsler	To 40 mg kapsler
18 kg til < 25 kg	Tre 40 mg kapsler	Ni 40 mg kapsler	Tre 40 mg kapsler
25 kg til < 32 kg	Fire 40 mg kapsler	Tolv 40 mg kapsler	Fire 40 mg kapsler
32 kg to < 37 kg	En 100 mg kapsel og to 40 mg kapsler	Tre 100 mg kapsler og seks 40 mg kapsler	En 100 mg kapsel og to 40 mg kapsler
≥ 37 kg	Fem 40 mg kapsler eller to 100 mg kapsler	Femten 40 mg kapsler eller seks 100 mg kapsler	Fem 40 mg kapsler eller to 100 mg kapsler
¹ Seks administrationer i alt.			
² Startes 12 til 24 timer efter den sidste belastningsdosis.			

Den maksimale dosis for en individuel belastningsdosis eller daglig vedligeholdelsesdosis, der må administreres til en patient, er 200 mg isavuconazol.

Alle kapsler pr. dosis skal tages på samme tid.

Behandlingens varighed bør fastlægges på baggrund af den kliniske respons (se pkt. 5.1).

Risk benefit-balance bør overvejes nøje (se pkt. 5.1 og 5.3) ved langtidsbehandling i mere end 6 måneder.

Ældre

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter. Den kliniske erfaring med anvendelse til ældre patienter er imidlertid begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 5.2).

Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, da der ikke foreligger nogen relevante data.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til voksne patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A og B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos voksne patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Der kan ikke gives nogen dosisanbefaling for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion, da der ikke foreligger nogen relevante data.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter i alderen fra 1 til under 6 år eller med en kropsvægt på under 16 kg, eller som ikke er i stand til at synke CRESEMBA hårde kapsler, kan modtage CRESEMBA som intravenøs infusion.

Brug af CRESEMBA 100 mg kapsler er imidlertid ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

CRESEMBA's sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter under 1 år er ikke klarlagt.

Skift til intravenøs infusion

CRESEMBA fås også som pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, indeholdende 200 mg isavuconazol.

På baggrund af den høje orale biotilgængelighed (98 %, se pkt. 5.2) kan der skiftes mellem intravenøs og oral administration, når det er klinisk indiceret.

Administration

CRESEMBA kapsler kan tages med eller uden mad.

CRESEMBA kapsler skal synkes hele. Kapslerne må ikke tygges, knuses, opløses eller åbnes.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af ketoconazol (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af høje doser ritonavir (200 mg hver 12. time) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af potente CYP3A4/5-hæmmere såsom rifampicin, rifabutin, carbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (fx phenobarbital), phenytoin og Johannesurt eller af moderate CYP3A4/5-induktorer såsom efavirenz, nafcillin og etravirin (se pkt. 4.5).

Patienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhed

Overfølsomhed over for isavuconazol kan medføre bivirkninger, som omfatter: anafylaktisk reaktion, hypotension, respirationsinsufficiens, dyspnø, udbrud i huden, pruritus og udslæt (se pkt. 4.8). I tilfælde af en anafylaktisk reaktion skal behandling med isavuconazol straks seponeres, og passende lægebehandling skal indledes.

Der skal udvises forsigtighed i forbindelse med ordination af isavuconazol til patienter med overfølsomhed over for andre azoler.

Alvorlige kutane bivirkninger

Der er indberettet alvorlige kutane bivirkninger, for eksempel Stevens-Johnsons syndrom, under behandling med azoler. CRESEMBA skal seponeres, hvis patienten får en alvorlig kutan bivirkning.

Kardiovaskulære bivirkninger

Forkortet QT-interval

Isavuconazol er kontraindiceret til patienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.3).

I et QT-studie med raske personer forkortede isavuconazol QTc-intervallet på en måde, der var forbundet med koncentrationen. For doseringsregimenet på 200 mg var forskellen i mindste kvadraters metode (LSM) i forhold til placebo 13,1 ms 2 timer efter dosering [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. En forhøjelse af dosis til 600 mg medførte en forskel i LSM i forhold til placebo på 24,6 ms 2 timer efter dosering [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Der bør udvises forsigtighed, hvis isavuconazol ordineres til patienter, der tager andre lægemidler, som vides at reducere QT-intervallet, for eksempel rufinamid.

Forhøjede levertransaminaser eller hepatitis

Der er indberettet forhøjede levertransaminaser fra kliniske studier (se pkt. 4.8). Kun i sjældne tilfælde krævede forhøjelserne i levertransaminaser seponering af isavuconazol. Monitorering af leverenzzymer bør overvejes som klinisk indiceret. Der er indberettet tilfælde af hepatitis ved behandling med antifungale azoler inklusive isavuconazol.

Stærkt nedsat leverfunktion

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen. Disse patienter bør monitoreres nøje for potentiel lægemiddeltoksicitet (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

Pædiatrisk population

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Pædiatriske patienter i alderen fra 6 år til mindre end 18 år og med en kropsvægt på mindst 32 kg kan modtage CRESEMBA 100 mg kapsler. Brug af CRESEMBA 100 mg kapsler er imidlertid ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter.

Samtidig anvendelse med andre lægemidler

CYP3A4/5-hæmmere

Ketoconazol er kontraindiceret (se pkt. 4.3). For den potente CYP3A4-hæmmer lopinavir/ritonavir blev der observeret en fordobling i eksponeringen af isavuconazol. En mindre udtalt virkning kan forventes for andre potente CYP3A4/5-hæmmere. Der er ikke behov for justering af dosis af isavuconazol, når det administreres samtidig med potente CYP3A4/5-hæmmere. Der tilrådes dog til forsigtighed, da forekomsten af bivirkninger kan stige (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer såsom aprepitant, prednison og pioglitazon kan medføre milde til moderate fald i plasmaniveauerne af isavuconazol; samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-substrater, inkl. immunsupprimerende midler

Isavuconazol kan anses for at være en moderat hæmmer af CYP3A4/5, og den systemiske eksponering for lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, kan være forhøjet, når de administreres samtidig med isavuconazol. Samtidig anvendelse af isavuconazol og CYP3A4-substrater, for eksempel de immunsupprimerende midler tacrolimus, sirolimus eller ciclosporin, kan forhøje den systemiske eksponering for disse lægemidler. Relevant lægemiddelmonitorering og justering af dosis kan være nødvendig i forbindelse med samtidig administration (se pkt. 4.5).

CYP2B6-substrater

Isavuconazol er en induktor af CYP2B6. Den systemiske eksponering for lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6, kan være reduceret, når de administreres samtidig med isavuconazol. Der tilrådes derfor til forsigtighed, når CYP2B6-substrater, herunder især lægemidler med et smalt terapeutisk indeks (fx cyclophosphamid), administreres samtidig med isavuconazol. Anvendelse af CYP2B6-substratet efavirenz sammen med isavuconazol er kontraindiceret, da efavirenz er en moderat induktor af CYP3A4/5 (se pkt. 4.3).

P-gp-substrater

Isavuconazol kan forhøje eksponeringen af lægemidler, som er P-gp-substrater. Der kan være behov for dosejustering af lægemidler, som er P-gp-substrater, især lægemidler med et smalt terapeutisk indeks, for eksempel digoxin, colchicin og dabigatranetexilat, hvis de administreres samtidig med isavuconazol (se pkt. 4.5).

De kliniske datas begrænsninger

De kliniske data for isavuconazol til behandlingen af mucormycose er begrænsede til et enkelt prospektivt ukontrolleret klinisk studie med 37 voksne patienter med påvist eller sandsynlig mucormycose, der fik isavuconazol i den primære behandling, eller fordi andre antimykotiske behandlinger (fortrinsvis amphotericin B) ikke var egnede.

De kliniske effektdata er meget begrænsede, ofte til en eller to patienter, for individuelle *Mucorales*-arter (se pkt. 5.1). Følsomhedsdata var kun tilgængelige for en lille undergruppe af tilfælde. Disse data indikerer, at de koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for hæmning *in vitro*, varierer meget mellem slægter/arter inden for ordenen *Mucorales*, og er generelt højere end de koncentrationer, der er nødvendige for at hæmme *Aspergillus*-arter. Det bør bemærkes, at der ikke var nogen dosisbestemmende undersøgelse af mucormycose, at patienterne fik samme dosis isavuconazol som ved behandling af invasiv aspergillose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers potentiale for at påvirke isavuconazols farmakokinetik

Isavuconazol er et substrat af CYP3A4 og CYP3A5 (se pkt. 5.2). Samtidig administration af lægemidler, der er hæmmere af CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan forhøje plasmakoncentrationerne af isavuconazol. Samtidig administration af lægemidler, der er induktorer af CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4/5

Samtidig administration af isavuconazol og den potente CYP3A4/5-hæmmer ketoconazol er kontraindiceret, da dette lægemiddel kan forhøje plasmakoncentrationerne af isavuconazol markant (se pkt. 4.3 og 4.5).

For den potente CYP3A4-hæmmer lopinavir/ritonavir blev der observeret en fordobling i eksponeringen af isavuconazol. For andre potente CYP3A4-hæmmere, for eksempel clarithromycin, indinavir og saquinavir, kan der forventes en mindre udtalt effekt, baseret på deres relative styrke. Der er ikke behov for justering af dosis af isavuconazol, når det administreres samtidig med potente CYP3A4/5-hæmmere. Der tilrådes dog til forsigtighed, da forekomsten af bivirkninger kan stige (se pkt. 4.4).

Justering af dosis ved moderate til milde CYP3A4/5-hæmmere er ikke berettiget.

Lægemidler, der inducerer CYP3A4/5

Samtidig administration af isavuconazol og potente CYP3A4/5-hæmmere såsom rifampicin, rifabutin, carbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (fx phenobarbital), phenytoin og Johannesurt eller med

moderate CYP3A4/5-induktorer, såsom efavirenz, nafcillin og etravirin, er kontraindiceret, da disse lægemidler kan reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol markant (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af milde CYP3A4/5-induktorer såsom aprepitant, prednison og pioglitazon kan medføre milde til moderate fald i plasmaniveauerne af isavuconazol, og samtidig-administration af milde CYP3A4/5-induktorer bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen (se pkt. 4.4).

Samtidig administration af højdosis-ritonavir (>200 mg to gange dagligt) er kontraindiceret, da høje doser ritonavir kan inducere CYP3A4/5 og reducere plasmakoncentrationerne af isavuconazol (se pkt. 4.3).

Isavuconazol potentiale for at påvirke andre lægemidlers eksponering

Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4/5

Isavuconazol er en moderat hæmmer af CYP3A4/5; samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af CYP3A4/5, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Lægemidler, der metaboliseres af CYP2B6

Isavuconazol er en mild CYP2B6-hæmmer; samtidig administration af isavuconazol kan medføre reducerede plasmakoncentrationer af CYP2B6-substrater.

Lægemidler, der transporteres af P-gp i tarmene

Isavuconazol er en mild hæmmer af P-glykoprotein (P-gp); samtidig administration af isavuconazol kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af P-gp-substrater.

Lægemidler, der transporteres af BCRP

Isavuconazol er en hæmmer *in vitro* af BCRP, og plasmakoncentrationerne af substrater af BCRP kan derfor stige. Der tilrådes til forsigtighed, hvis isavuconazol administreres samtidig med substrater af BCRP.

Lægemidler, der udskilles renalt via transportproteiner

Isavuconazol er en mild hæmmer af den organiske kationtransportør 2 (OCT2). Samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af OCT2, kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Substrater af uridin-diphosphat-glucuronosyltransferaser (UGT)

Isavuconazol er en mild hæmmer af UGT. Samtidig administration af isavuconazol og lægemidler, som er substrater af UGT, kan medføre let forhøjede plasmakoncentrationer af disse lægemidler.

Interaktionstabel

Interaktionerne mellem isavuconazol og samtidigt administrerede lægemidler vises i Tabel 3 (stigninger er vist som “↑”, fald som “↓”), inddelt efter terapeutisk klasse. Medmindre andet er oplyst, er studierne i Tabel 3 gennemført med den anbefalede dosis af isavuconazol.

Tabel 3 Interaktioner

Samtidigt administrerede lægemidler inddelt efter terapeutisk område	Effekter på lægemiddelkoncentrationer / Geometrisk gennemsnitsændring (%) i AUC, C _{max} (Virkemåde)	Anbefaling vedr. samtidig administration
<i>Antikonvulsiva</i>		

Carbamazepin, phenobarbital og phenytoin (potente CYP3A4/5-induktorer)	Koncentrationerne af isavuconazol kan falde (induktion af CYP3A fra carbamazepin, phenytoin og langtidsvirkende barbiturater såsom phenobarbital).	Samtidig administration af isavuconazol og carbamazepin, phenytoin og langtidsvirkende barbiturater, fx phenobarbital, er kontraindiceret.
Antibakterielle midler		
Rifampicin (potent CYP3A4/5-induktor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og rifampicin er kontraindiceret.
Rifabutin (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og rifabutin er kontraindiceret.
Nafcillin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og nafcillin er kontraindiceret.
Clarithromycin (potent CYP3A4/5-hæmmer)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige.
Antimykotika		
Ketoconazol (potent CYP3A4/5-hæmmer)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5-hæmning)	Samtidig administration af isavuconazol og ketoconazol er kontraindiceret.
Naturlægemidler		
Johannesurt (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4-induktion).	Samtidig administration af isavuconazol og Johannesurt er kontraindiceret.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5-substrater)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitorering af plasmaniveauer og om nødvendigt relevant dosisjustering.
Mycophenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mycophenolsyre (MPA, aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. MMF: monitorering for MPA-relaterede toksicitet tilrådes.

	(UGT-hæmning)	
Prednison (CYP3A4-substrat)	Prednisolon (aktiv metabolit): AUC_{inf} : ↑ 8% C_{max} : ↓ 4% (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.
Opioider		
Korttidsvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af de korttidsvirkende opiat kan stige. (CYP3A4/5-hæmning).	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Korttidsvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl): nøje monitorering for eventuel forekomst af lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.
Methadon (CYP3A4/5-, 2B6- og 2C9-substrat)	S-methadon (inaktiv opiat-isomer) AUC_{inf} : ↓ 35% C_{max} : ↑ 1% 40% reduktion i terminal halveringstid R-methadon (aktiv opiat-isomer). AUC_{inf} : ↓ 10% C_{max} : ↑ 4% (CYP2B6-induktion)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Methadon: Justering af dosis ikke nødvendig.
Cancermidler		
Vinkaalkaloider (vincristin, vinblastin) (P-gp-substrater)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af vinkaalkaloider kan stige. (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Vinkaalkaloider: nøje monitorering for eventuel forekomst af lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.
Cyclophosphamid (CYP2B6-, CYP3A4-substrat)	Ikke undersøgt. Aktive metabolitter af cyclophosphamid kan stige eller falde. (CYP2B6-induktion, CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol dosis ikke nødvendig. Cyclophosphamid: nøje monitorering for eventuel mangel på effekt eller øget toksicitet og om nødvendigt justering af dosis.
Methotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)	Methotrexat: AUC_{inf} : ↓ 3% C_{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolit: AUC_{inf} : ↑ 29% C_{max} : ↑ 15% (mekanisme ukendt)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Methotrexat: Justering af dosis ikke nødvendig.
Andre cancermidler (daunorubicin, doxorubicin,	Ikke undersøgt.	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig.

imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan) (BCRP-substrater)	Koncentrationerne af daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron eller topotecan kan stige. (BCRP-hæmning)	Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron eller topotecan: nøje monitorering for forekomst af eventuel lægemiddeltoksicitet og om nødvendigt reduktion af dosis.
Antiemetika		
Aprepitant (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- og MATE1-substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Metformin: Reduktion af dosis kan være nødvendig.
Repaglinid (CYP2C8- og OATP1B1-substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Repaglinid: Justering af dosis ikke nødvendig.
Pioglitazon (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration bør undgås, medmindre den potentielle fordel anses for at opveje risikoen.
Antikoagulantia		
Dabigatranetexilat (P-gp-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af dabigatranetexilat kan stige. (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Dabigatranetexilat har et smalt terapeutisk indeks og bør monitoreres. Om nødvendigt reduktion af dosis.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Warfarin: Justering af dosis ikke nødvendig.
Antiretrovirale midler		
Lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg (potente hæmmere og substrater af CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^a Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (mekanisme ukendt) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Lopinavir/ritonavir: Justering af dosis af lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg hver 12. time ikke nødvendig, men nøje monitorering for eventuel mangel på antiviral effekt.

	(CYP3A4/5-hæmning)	
Ritonavir (i doser på >200 mg hver 12. time) (potent CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Ritonavir i høje doser kan reducere koncentrationerne af isavuconazol markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og høje doser ritonavir (>200 mg hver 12. time) er kontraindiceret.
Efavirenz (moderat CYP3A4/5-induktor og CYP2B6- substrat)	Ikke undersøgt. Efavirenz-koncentrationerne kan falde. (CYP2B6-induktion) Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og efavirenz er kontraindiceret.
Etravirin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøgt. Isavuconazol-koncentrationerne kan falde markant. (CYP3A4/5 -induktion)	Samtidig administration af isavuconazol og etravirin er kontraindiceret.
Indinavir (potent CYP3A4/5-hæmmer og -substrat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (mekanisme ukendt) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Indinavir: nøje monitorering for eventuel mangel på antiviral effekt og om nødvendigt forhøjelse af dosis.
Saquinavir (potent CYP3A4-hæmmer)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af saquinavir kan falde (som det er set med lopinavir/ritonavir) eller stige. (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig; der tilrådes til forsigtighed, da forekomsten af lægemiddelbivirkninger kan stige. Saquinavir: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt
Andre proteasehæmmere (fx fosamprenavir) (potente eller moderate hæmmere og substrater af CYP3A4/5)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af proteasehæmmeren kan falde (som det er set med lopinavir/ritonavir) eller stige. (CYP3A4-hæmning) Isavuconazol-koncentrationerne kan stige. (CYP3A4/5-hæmning)	Justering af isavuconazol-dosis ikke nødvendig. Proteasehæmmere: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt.
Andre NNRTI'er (fx nevirapin)	Ikke undersøgt.	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig.

(CYP3A4/5- og 2B6-induktorer og -substrater)	NNRTI-koncentrationerne kan falde (isavuconazols CYP2B6-induktion) eller stige. (CYP3A4/5-hæmning)	NNRTI'er: nøje monitorering for forekomst af lægemiddeltoksicitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosisjustering om nødvendigt.
Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Esomeprazol: Justering af dosis ikke nødvendig.
Omeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Omeprazol: Justering af dosis ikke nødvendig.
Lipidsænkende midler		
Atorvastatin og andre statiner (CYP3A4-substrater, fx simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5- og/eller BCRP-substrater))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Andre statiner er ikke undersøgt. Koncentrationerne af statinet kan stige. (CYP3A4/5- eller BCRP-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Intet behov for justering af dosis af statinet, baseret på resultater med atorvastatin. Monitorering af bivirkninger, der er typiske for statiner, tilrådes.
Antiarytmika		
Digoxin (P-gp-substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Digoxin: Serumkoncentrationerne af digoxin bør monitoreres og bruges til titrering af digoxin-dosis.
Orale kontraceptiva		
Ethinyløstradiol og norethindron (CYP3A4/5-substrater)	Ethinyløstradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Ethinyløstradiol og norethindron: intet behov for justering af dosis.
Antitussiva		
Dextromethorphan (CYP2D6-substrat)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrorphan (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Dextromethorphan: Justering af dosis ikke nødvendig.
Benzodiazepiner		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Oral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4-hæmning)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Midazolam: Nøje monitorering af kliniske tegn og symptomer anbefales og justering af dosis om nødvendigt.
Gigtmidler		
Colchicin (P-gp-substrat)	Ikke undersøgt. Koncentrationerne af colchicin kan stige.	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Colchicin har et smalt

	(P-gp-hæmning)	terapeutisk indeks og bør monitoreres. Om nødvendigt reduktion af dosis.
Naturlige produkter		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Koffein: Justering af dosis ikke nødvendig.
Rygestopmidler		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6-induktion)	Justering af isavuconazol -dosis ikke nødvendig. Bupropion: om nødvendigt forhøjelse af dosis.

NNRTI'er, nonnukleoside reverse transkriptasehæmmere; P-gp, P-glycoprotein.

a) % fald i gennemsnitlige laveste værdier

b) Indinavir blev kun undersøgt efter en enkelt dosis isavuconazol på 400 mg.

AUC_{inf} = area under the plasma concentration time-profiler ekstrapoleret til uendelighed; AUC_{tau} = area under the plasma concentration time-profiler i det 24 timers interval ved steady-state; C_{max} = højeste plasmakonzentration; C_{min,ss} = laveste niveauer ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af CRESEMBA til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

CRESEMBA må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er til patienter med alvorlige eller potentielt livstruende svampeinfektioner, hvor isavuconazol kan anvendes, hvis de forventede fordele for moderen opvejer den mulige risiko for fostret.

Kvinder i den fertile alder

CRESEMBA bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at isavuconazol/metabolitter udskilles i mælk (se pkt. 5.3 for detaljer).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal ophøre under behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende effekten af isavuconazol på human fertilitet. Dyreforsøg viste ingen forringelse af fertiliteten hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Isavuconazol har moderat potentiale til at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal undgå at køre bil og betjene maskiner, hvis de har symptomerne konfusion, somnolens, synkope og/eller svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige behandlingsrelaterede bivirkninger hos voksne var forhøjede leverfunktionstest (7,9%), nausea (7,4%), opkastning (5,5%), dyspnø (3,2%), abdominalsmerter (2,7%), diarré (2,7%), reaktioner på injektionsstedet (2,2%), hovedpine (2,0%), hypokaliæmi (1,7%) og udslæt (1,7%).

De bivirkninger, der oftest førte til permanent seponering af behandling med isavuconazol hos voksne, var konfusion (0,7%), akut nyreinsufficiens (0,7%), forhøjet blodbilirubin (0,5%), kramper (0,5%), dyspnø (0,5%), epilepsi (0,5%), respirationsinsufficiens (0,5%) og opkastning (0,5%).

Tabelinddelt liste over bivirkninger

Tabel 4 viser bivirkninger af isavuconazol i behandlingen af invasive svampeinfektioner hos voksne. Bivirkningerne er inddelt efter systemorganklasse og hyppighed.

Bivirkningernes hyppighed defineres således: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først.

Tabel 4 Oversigt over bivirkninger inddelt efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed

Systemorgan- klasse	Bivirkninger
Blod og lymfesystem	
Ikke almindelig	Neutropeni; thrombocytopeni [^] ; pancytopeni; leukopeni [^] ; anæmi [^]
Immunsystemet	
Ikke almindelig	Overfølsomhed [^]
Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion*
Metabolisme og ernæring	
Almindelig	Hypokaliæmi; nedsat appetit
Ikke almindelig	Hypomagnesiæmi; hypoglykæmi; hypoalbuminæmi; fejlnæring [^] , hyponatriæmi
Psykkiske forstyrrelser	
Almindelig	Delirium ^{^#}
Ikke almindelig	Depression; insomni [^]
Nervesystemet	
Almindelig	Hovedpine; somnolens
Ikke almindelig	Kramper [^] ; synkope; svimmelhed; paræstesi [^] ; encephalopati; præsynkope; perifer neuropati; dysgeusi

Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Vertigo
Hjerte	
Ikke almindelig	Atriefibrillering; takykardi; bradykardi [^] ; palpitationer; atrieflagren; forkortet QT på elektrokardiogram; supraventrikulær takykardi; ventrikulære ekstrasystoler; supraventrikulære ekstrasystoler
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Thrombophlebitis [^]
Ikke almindelig	Kredsløbskollaps; hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	
Almindelig	Dyspnø [^] ; akut respirationsinsufficiens [^]
Ikke almindelig	Bronchospasmer; takypnø; hæmoptyse; epistaxis
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Opkastning; diarré; nausea; abdominalsmerter [^]
Ikke almindelig	Dyspepsi; obstipation; abdominal distension
Lever og galdeveje	
Almindelig	Forhøjede leverfunktionstest ^{^#}
Ikke almindelig	Hepatomegali; hepatitis
Hud og subkutane væv	
Almindelig	Udslæt [^] ; pruritus
Ikke almindelig	Petekkier; alopeci; udbrud i huden; dermatitis [^]
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Ikke almindelig	Rygsmarter
Nyrer og urinveje	
Almindelig	Nyreinsufficiens
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Brystsmerter [^] ; træthed
Ikke almindelig	Perifert ødem [^] ; utilpashed; asteni

[^] Viser, at de relevante foretrukne termer er grupperet i et enkelt medicinsk koncept.

* Bivirkning identificeret efter markedsføring.

Se nedenstående afsnit Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Delirium inkluderer reaktioner med konfusion.

Forhøjede leverfunktionstest omfatter hændelser med forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjet laktatdehydrogenase i blodet, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet leverenzymtal, unormal leverfunktion, hyperbilirubinæmi, unormale leverfunktionstest og forhøjede transaminaser.

Laboratorietest

I et dobbeltblindt, randomiseret, aktiv-kontrolleret klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampesygdom, der skyldtes *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse svampe, blev der indberettet forhøjede levertransaminaser (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase) $> 3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) efter afsluttet forsøgsbehandling hos 4,4% af de patienter, der fik

isavuconazol. Udtalte forhøjelse af levertransaminaser på $> 10 \times \text{ULN}$ opstod hos 1,2% af de patienter, der fik isavuconazol.

Pædiatrisk population

Isavuconazols kliniske sikkerhed blev vurderet hos 77 pædiatriske patienter, som modtog mindst én dosis intravenøst eller oralt isavuconazol. Dette inkluderede 46 pædiatriske patienter, som modtog isavuconazol som en enkelt dosis, og som også modtog andre antimykotika til profylakse, samt 31 patienter med formodet eller bekræftet invasiv aspergillose eller mucormyose, som modtog isavuconazol som primær behandling i op til 181 dage. Generelt svarede sikkerhedsprofilen for isavuconazol hos den pædiatriske population til den for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer, der blev indberettet oftere ved supratherapeutiske doser af isavuconazol (svarende til isavuconazol 600 mg/dag) end i gruppen, der fik den terapeutiske dosis (svarende til isavuconazol 200 mg/dag), omfattede: hovedpine, svimmelhed, paræstesi, somnolens, opmærksomhedsforstyrrelser, dysgeusi, mundtørhed, diarré, oral hypoæstesi, opkastning, hestigninger, angst, uro, palpitationer, takykardi, fotofobi og arthralgi i et QT-studie

Behandling af overdosering

Isavuconazol fjernes ikke ved hæmodialyse. Der findes ingen specifik antidot mod isavuconazol. I tilfælde af overdosering skal supportiv behandling iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk anvendelse, triazol- og tetrazolderivater, ATC-kode: J02AC05.

Virkningsmekanisme

Isavuconazol er den aktive del, der dannes efter oral eller intravenøs administration af isavuconazoniumsulfat (se pkt. 5.2).

Isavuconazol udviser fungicid-effekter ved at blokere ergosterol-syntesen, som er en vigtig bestanddel af svampecellemembranen, ved at hæmme det cytochrom P 450-afhængige enzym lanosterol 14- α -demethylase, der er ansvarlig for omdannelsen af lanosterol til ergosterol. Dette medfører akkumulering af methylerede sterolforstadier og depletering af ergosterol inde i svampecellemembranen, så cellemembranens struktur og funktion svækkes.

Mikrobiologi

I dyremodeller af dissemineret og pulmonal aspergillose er det farmakodynamiske indeks, som er vigtigt for effekten, eksponering divideret med minimum inhibitory concentration (MIC) (AUC/MIC).

Der kunne ikke fastlægges nogen tydelig sammenhæng mellem MIC *in vitro* og den kliniske respons for de forskellige arter (*Aspergillus* og *Mucorales*).

De koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for at hæmme *Aspergillus*-arter og slægter/arter af ordenen *Mucorales in vitro*, variere meget. Generelt er de koncentrationer af isavuconazol, der er nødvendige for at hæmme *Mucorales*, højere end dem, der er nødvendige for at hæmme størstedelen af *Aspergillus*-arterne.

Den kliniske effekt er påvist for følgende *Aspergillus*-arter: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (se yderligere herunder).

Resistensmekanisme(r)

Nedsat følsomhed over for triazol-antimykotika har været forbundet med mutationer i de fungale *cyp51A*- og *cyp51B*-gener, der koder for målproteinet lanosterol 14- α -demethylase, som er involveret i ergosterols biosyntese. Der er rapporteret om svampestammer med nedsat følsomhed over for isavuconazol *in vitro*, og krydsresistens med voriconazol og andre triazol-antimykotika kan ikke udelukkes.

Tabel 5 EUCASTs breakpoints

Aspergillus-arter	Minimal inhibitory concentration (MIC) breakpoint (mg/l)	
	≤S (følsom)	>R (resistent)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Der er aktuelt ikke tilstrækkelige data til at fastlægge de kliniske breakpoints for andre *Aspergillus*-arter.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af invasiv aspergillose

Isavuconazols sikkerhed og virkning i behandlingen af voksne patienter med invasiv aspergillose blev undersøgt i et dobbeltblindt, aktiv-kontrolleret klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampesygdom, der skyldtes *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse svampe. I intent-to-treat-populationen (ITT-populationen) fik 258 patienter isavuconazol, og 258 patienter fik voriconazol. isavuconazol blev administreret intravenøst (svarende til 200 mg isavuconazol) hver 8. time i de første 48 timer efterfulgt af intravenøs eller oral behandling én gang dagligt (svarende til 200 mg isavuconazol). Den protokoldefinerede maksimale behandlingsvarighed var 84 dage. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 45 dage.

Den samlede respons ved EOT (end-of-treatment) i myITT-populationen (patienter med påvist og sandsynlig invasiv aspergillose baseret på cytologi, histolog, dyrkning eller galactomannan-test) blev vurderet af en uafhængig, blindet Data Review Committee. MyITT-populationen omfattede 123 patienter, der fik isavuconazol, og 108 patienter, der fik voriconazol. Den samlede respons i denne population var n = 43 (35%) for isavuconazol og n = 42 (38,9%) for voriconazol. Den justerede behandlingsdifference (voriconazol–isavuconazol) var 4,0% (95% konfidensinterval: -7,9; 15,9).

All-cause-mortaliteten på dag 42 i denne population var 18,7% for isavuconazol og 22,2% for voriconazol. Den justerede behandlingsdifference (isavuconazol–voriconazol) var -2,7 % (95% konfidensinterval: -12,9; 7,5).

Behandling af mucormycose

I et åbent, ukontrolleret studie fik 37 voksne patienter med påvist eller sandsynlig mucormycose isavuconazol i samme doseringsregimen som det, der blev brugt til behandling af invasiv aspergillose. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed var 84 dage for den samlede population med mucormycose-patienter og 102 dage for de 21 patienter, der ikke tidligere var behandlet for mucormycose. For patienter med sandsynlig eller påvist mucormycose, som det er defineret af den uafhængige Data Review Committee (DRC), var all-cause-mortaliteten på dag 84 43,2% (16/37) for den samlede patientpopulation, 42,9% (9/21) for mucormycose-patienter, der fik isavuconazol som primær behandling, og 43,8% (7/16) for mucormycose-patienter, der fik isavuconazol, og som var refraktære eller intolerante over for tidligere antimykotisk behandling (fortrinsvis amphotericin B-baserede behandlinger). Den af DRC-vurderede overordnede succesrate ved behandlingens afslutning (EOT) var 11/35 (31,4%), hvor 5 patienter blev anset for at være helt helbredt og 6 patienter delvis helbredt. Der blev observeret en stabil respons hos yderligere 10/35 patienter (28,6%). Ud af 9 patienter med mucormycose på grund af *Rhizopus* spp. viste 4 patienter gunstig respons på isavuconazol. Hos 5 patienter med mucormycose på grund af *Rhizomucor* spp. blev der ikke observeret nogen gunstig respons. Den kliniske erfaring med andre arter er meget begrænset (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pædiatrisk population

Isavuconazols kliniske sikkerhed blev vurderet hos 77 pædiatriske patienter, som modtog mindst én dosis intravenøst eller oralt isavuconazol, inklusive 31 pædiatriske patienter, som modtog isavuconazol i et klinisk studie til behandling af invasiv aspergillose eller mucormycose. Isavuconazol var sikkert og veltolereret til behandling af invasiv aspergillose og mucormycose i de tilsigtede behandlingsvarigheder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Isavuconazoniumsulfat er et vandopløseligt prodrug, der kan administreres som en intravenøs infusion eller oralt som hårde kapsler. Efter administration hydrolyseres isavuconazoniumsulfat hurtigt af plasmaesteraser til den aktive del isavuconazol. Plasmakoncentrationerne af prodrug'et er meget lave og kun påviselige i kort tid efter intravenøs dosering.

Absorption

Efter oral administration af CRESEMBA til raske voksne personer absorberes den aktive del, isavuconazol, og når de maksimale plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) cirka 2-3 timer efter enkelte og flere doser (se Tabel 6).

Tabel 6 Farmakokinetiske parametre ved steady state for isavuconazol efter oral administration af CRESEMBA hos raske voksne

Parameter Statistik	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Gennemsnit	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (t)		
Gennemsnit	3,0	4,0
Interval	2,0 - 4,0	2,0 - 4,0
AUC (t•mg/l)		
Gennemsnit	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Som vist i nedenstående Tabel 7 er den absolutte biotilgængelighed af isavuconazol 98% efter oral administration af en enkelt dosis CRESEMBA. Baseret på disse resultater kan intravenøs og oral dosering anvendes indbyrdes udskifteligt.

Tabel 7 Farmakokinetisk sammenligning af oral og intravenøs dosis (gennemsnit) hos voksne

	Isavuconazol 400 mg oral	Isavuconazol 400 mg i.v.
AUC (t•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (t)	110	115

Fødevarers virkning på absorptionen

Oral administration af CRESEMBA svarende til 400 mg isavuconazol med et fedtholdigt måltid reducerede isavuconazols $C_{\max}$ med 9% og forhøjede AUC med 9%. CRESEMBA kan tages med eller uden mad.

Fordeling

Isavuconazol distribueres i omfattende grad med en gennemsnitlig steady state-distributionsvolumen (V_{ss}) på cirka 450 l. Isavuconazol er kraftigt proteinbundet (> 99%) til humane plasmaproteiner, fortrinsvis til albumin.

Biotransformation

Studier *in vitro/in vivo* viser, at CYP3A4, CYP3A5 og efterfølgende uridin-diphosphat-glucuronosyltransferaser (UGT) er involveret i metabolismen for isavuconazol.

Efter enkelte doser [cyano- ^{14}C] -isavuconazonium og [pyridinylmethyl- ^{14}C] -isavuconazoniumsulfat til mennesker blev der identificeret et antal mindre metabolitter udover den aktive del (isavuconazol) og det inaktive spaltningsprodukt. Bortset fra den aktive del, isavuconazol, blev der ikke observeret nogen individuelle metabolitter med et AUC på > 10% af det samlede radioaktivt mærkede materiale.

Elimination

Efter oral administration af radioaktivt mærket isavuconazoniumsulfat til raske personer blev gennemsnitligt 46,1% af den radioaktive dosis udskilt i fæces, og 45,5% blev udskilt i urin.

Udskillelse via nyrerne af uændret isavuconazol var mindre end 1% af den administrerede dosis.

Det inaktive spaltningsprodukt elimineres fortrinsvis gennem metabolisme og efterfølgende udskillelse af metabolitterne via nyrerne.

Linearitet/non-linearitet

Studier med raske personer har vist, at isavuconazols farmakokinetik er proportionel op til 600 mg pr. dag.

Farmakokinetikken i specielle populationer

Pædiatrisk population

De pædiatriske doseringsregimener blev bekræftet ved brug af en populationsfarmakokinetisk (PK-) model, som var udviklet ved brug af data fra tre kliniske studier (N=97); to kliniske studier (N=73) blev udført hos pædiatriske patienter (1 til < 18 år), hvoraf 31 modtog isavuconazol til behandling af invasiv aspergillose eller mucormycose.

De forventede eksponeringer for isavuconazol for pædiatriske patienter ved steady-state baseret på forskellige aldersgrupper, vægt, administrationsvej, og dosis, er vist i Tabel 8

Tabel 8 AUC-værdier (t•mg/l) for isavuconazol ved steady-state efter aldersgruppe, vægt, administrationsvej

Aldersgruppe (år)	Administrationsvej	Kropsvægt (kg)	Dosis	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intravenøs	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Oral	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Oral	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Oral	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Oral	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intravenøs og oral	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intravenøs og oral	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

De forventede eksponeringer for pædiatriske patienter, uanset administrationsvej og aldersgruppe, var sammenlignelige med eksponeringer ved steady-state (AUCss) fra et klinisk studie, der blev udført hos voksne patienter med infektioner forårsaget af *Aspergillus*-arter og andre filamentøse svampe (gennemsnitlig AUCss = 101,2 h•ng/ml med standardafvigelse (SD) = 55,9), se Tabel 8.

De forventede eksponeringer under det pædiatriske doseringsregimen var mindre end eksponeringerne af voksne, som modtog flere daglige supratherapeutiske doser på 600 mg isavuconazol (Tabel 6), hvor der var en større forekomst af bivirkninger (se pkt. 4.9).

Nedsat nyrefunktion

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante ændringer i total C_{max} og AUC for isavuconazol hos voksne personer med mild, moderat eller stærkt nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Ud af de 403 patienter, der fik isavuconazol i fase 3-studierne, havde 79 (20%) en estimeret glomerulær filtrationsrate (GFR) på under 60 ml/min./1,73 m². Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, herunder patienter med nyresygdom i slutstadiet. Isavuconazol er ikke umiddelbart dialyserbart (se pkt. 4.2).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Efter at en enkelt dosis isavuconazol på 100 mg blev administreret til 32 voksne patienter med mild (Child-Pugh-klasse A) nedsat leverfunktion og 32 patienter med moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion (16 intravenøse og 16 orale patienter iht. Child-Pugh-klasse), steg den gennemsnitlige systemiske eksponering (mindste kvadraters metode) (AUC) 64% i gruppen fra Child-Pugh-klasse A og 84% i gruppe fra Child Pugh-klasse B i forhold til 32 raske personer, der passede sammen alders- og vægtnæssigt, og som havde normal leverfunktion. De gennemsnitlige plasmakoncentrationer (C_{max}) var 2% lavere i gruppen fra Child-Pugh-klasse A og 30% lavere i gruppen fra Child-Pugh-klasse B. Undersøgelsen af isavuconazols populationsfarmakokinetik på raske personer og patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion viste, at populationerne med mild og moderat nedsat leverfunktion havde henholdsvis 40% og 48% lavere clearance-værdier (CL) af isavuconazol end den raske population.

Justering af dosis er ikke nødvendig til voksne patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion.

Isavuconazol er ikke blevet undersøgt hos voksne patienter med stærkt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C). Anvendelse til disse patienter anbefales ikke, medmindre den potentielle fordel opvejer risikoen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Der foreligger ingen data for pædiatriske patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos rotter og kaniner var isavuconazol ved systemiske eksponeringer under det terapeutiske niveau forbundet med dosisrelaterede stigninger i forekomsten af knogleanomalier (rudimentære ribben) hos

afkommet. Hos rotter blev der hos afkommet også bemærket en dosisrelateret stigning i forekomsten af kindbuefusion (se pkt. 4.6).

Administration af isavuconazoniumsulfat til rotter i en dosis på 90 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol) under drægtighed i afvænningsperioden viste øget perinatal mortalitet hos ungerne. Eksponering *in utero* til den aktive del, isavuconazol, havde ingen virkning på de overlevende ungers fertilitet eller normale udvikling.

Intravenøs administration af ¹⁴C-mærket isavuconazoniumsulfat til diende rotter medførte udskillelse af radioaktivt mærket stof i mælken.

Isavuconazol påvirkede ikke fertiliteten hos hun- eller hanrotter, der blev behandlet med orale doser på op til 90 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol).

Isavuconazol har intet registrerbart mutagent eller genotoksisk potentiale. Isavuconazol var negativ i en bakteriel tilbagemutationstest, var svagt klastogen ved cytotoxiske koncentrationer i L5178Y tk+/- muselymfom-kromosomaberrationsanalysen og viste ingen biologisk relevant eller statistisk signifikant stigning i hyppigheden af mikronuklei i en mikronukleustest *in vivo* på rotter.

Isavuconazol har vist karcinogent potentiale i 2-årige karcinogenicitetsstudier med gnavere. Lever- og thyroideatumorer er sandsynligvis forårsaget af en gnaverspecifik mekanisme, der ikke er relevant for mennesker. Der sås fibromer i huden og fibrosarkomer hos hanrotter. Mekanismerne bag denne effekt kendes ikke. Emdometriske adenomer og karcinomer i livmoderen sås hos hunrotter og skyldtes sandsynligvis en hormonel forstyrrelse. Der er ingen sikkerhedsmargin for disse effekter. Relevansen af tumorerne i huden og livmoderen for mennesker kan ikke udelukkes.

Isavuconazol hæmmede hERG-kaliumkanalen og L-type-calciumkanalen med en IC₅₀ på henholdsvis 5,82 µM og 6,57 µM (henholdsvis 34 og 38 gange det humane ikke-proteinbundne C_{max} ved den maksimale anbefalede humane dosis [MRHD]). De 39-ugers studier *in vivo* af toksiciteten efter gentagne doser på aber viste ingen QTcF-forlængelse ved doser på op til 40 mg/kg/dag (ca. 1,0 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til mennesker på 200 mg isavuconazol).

Forsøg med unge dyr

Administration af isavuconazoniumsulfat til unge rotter viste en toksikologisk profil, som svarede til den, der blev observeret hos voksne dyr. Hos unge rotter blev der observeret behandlingsrelateret toksicitet, som blev anset for at være gnaverspecifik, i leveren og thyroidea. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante. Baseret på niveauet uden observerede bivirkninger hos unge rotter var sikkerhedsmarginerne for isavuconazoniumsulfat ca. 0,2 til 0,5 gange den systemiske eksponering ved den kliniske vedligeholdelsesdosis til pædiatriske patienter, hvilket svarede til dem, der blev observeret hos voksne rotter.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurdering har vist, at isavuconazol kan udgøre en risiko for vandmiljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler:

Kapselindhold

magnesiumcitrat (vandfri)
mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
talkum (E 553b)
kolloid vandfri silica
stearinsyre

Kapselskal

hypromellose
rød jernoxid (E 172)
titandioxid (E 171)

Blækfarve

Shellak (E 904)
propylenglycol (E 1520)
kaliumhydroxid
sort jernoxid (E 172)

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler:

Kapselindhold

magnesiumcitrat (vandfri)
mikrokrystallinsk cellulose (E 460)
talkum (E 553b)
kolloid vandfri silica
stearinsyre

Kapselskal

hypromellose
rød jernoxid (E 172) (kun kapselydersiden)
titandioxid (E 171)
gellangummi
kaliumacetat
dinatriumedetat
natriumlaurilsulfat

Blækfarve

Shellak (E 904)
propylenglycol (E 1520)
kaliumhydroxid
sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler:

35 hårde kapsler (i fem aluminiumblisterkort), hvor hver kapsellomme er forbundet med en lomme med tørremiddel.

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler:

14 hårde kapsler (i to aluminiumblisterkort), hvor hver kapsellomme er forbundet med en lomme med tørremiddel.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler: EU/1/15/1036/003
CRESEMBA 100 mg hårde kapsler: EU/1/15/1036/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler:

Dato for første markedsføringstilladelse: 22 august 2024
Dato for seneste fornyelse:

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler:

Dato for første markedsføringstilladelse: 15 oktober 2015
Dato for seneste fornyelse: 13 august 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til hætteglas til 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
isavuconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 200 mg isavuconazol (som 372,6 mg isavuconazoniumsulfat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpestoffer: mannitol (E 421) og svovlsyre

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse efter rekonstitution og fortynding.
Brug et rækkefilter ved infusionen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1036/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket på hætteglas til 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

CRESEMBA 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

isavuconazol

I.v. anvendelse efter rekonstitution og fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

200 mg

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til 100 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler
isavuconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 100 mg isavuconazol (som 186,3 mg isavuconazoniumsulfat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Blisterkortet indeholder også tørremiddel. Tørremidlet må ikke synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1036/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister til 100 mg hårde kapsler****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

CRESEMBA 100 mg hårde kapsler
isavuconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Tørremidlet må ikke synkes.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Karton til 40 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler
isavuconazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 40 mg isavuconazol (som 74,5 mg isavuconazoniumsulfat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

35 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Blisterkortet indeholder også tørremiddel. Tørremidlet må ikke synkes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares over 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1036/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister til 40 mg hårde kapsler

1. LÆGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler
isavuconazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Basilea

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Tørremidlet må ikke synkes

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Cresemba 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning isavuconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cresemba
3. Sådan skal du bruge Cresemba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Cresemba?

Cresemba er et svampedræbende lægemiddel, der indeholder det aktive stof isavuconazol.

Hvordan virker Cresemba?

Isavuconazol virker ved at dræbe eller standse væksten af den svamp, der forårsager infektionen.

Hvad bruges Cresemba til?

Cresemba bruges til patienter fra 1 år og derover til behandling af følgende svampeinfektioner:

- invasiv aspergillose, der skyldes en svamp i gruppen 'Aspergillus';
- mucormycose, der skyldes en svamp i gruppen 'Mucorales', til patienter, hvis behandling med amphotericin B ikke er egnet.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Cresemba

Brug ikke Cresemba:

- hvis du er allergisk over for isavuconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit punkt 6).
- hvis du har problemer med hjerterytmen, der kaldes for 'familiær tilstand med kort QT-syndrom',
- **hvis du bruger et eller flere af følgende lægemidler:**
 - ketoconazol, der bruges mod svampeinfektioner
 - høje doser ritonavir (mere end 200 mg hver 12. time), der bruges til behandling af hiv
 - rifampicin, rifabutin, der bruges til behandling af tuberkulose
 - carbamazepin, der bruges til behandling af epilepsi
 - barbiturat-lægemidler såsom phenobarbital, der bruges til behandling af epilepsi og søvnforstyrrelser
 - phenytoin, der bruges til behandling af epilepsi
 - Johannesurt - et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression
 - efavirenz, etravirin, der bruges til behandling af hiv

- nafcillin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Cresemba:

- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion over for andre behandlinger med 'azol-svampemidler', for eksempel ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol eller posaconazol
- hvis du har en alvorlig leversygdom. Din læge vil holde øje med, om du får nogen bivirkninger.

Hold øje med bivirkninger

Hold op med at bruge Cresemba og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig forekomst af hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet, på læberne, i munden eller på tungen, alvorlig kløe, sveden, svimmelhed eller besvimelse, hurtig hjerterytme eller hamren i brystet – disse bivirkninger kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi).

Problemer, der kan opstå, mens Cresemba gives som drop i en vene

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- lavt blodtryk, stakåndethed, kvalme, svimmelhed, hovedpine, prikken. Din læge vil muligvis beslutte, at infusionen skal afbrydes.

Ændringer i leverfunktion

Cresemba kan sommetider påvirke leverfunktionen. Lægen vil muligvis tage nogle blodprøver, mens du får dette lægemiddel.

Hudproblemer

Fortæl det straks til lægen, hvis du får kraftig blæredannelse i huden, munden, øjnene eller på kønsorganerne.

Børn og unge

Giv ikke Cresemba til børn på under 1 år, da der ikke findes nogen informationer om anvendelse til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Cresemba

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Cresemba virker på, eller Cresemba kan påvirke den måde, lægemidlerne virke på, hvis de tages samtidigt.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet og lad være med at tage dette lægemiddel, hvis du bruger et af nedenstående lægemidler:

- ketoconazol, der bruges mod svampeinfektioner
- høje doser ritonavir (mere end 200 mg hver 12. time), der bruges til behandling af hiv
- rifampicin, rifabutin, der bruges til behandling af tuberkulose
- carbamazepin, der bruges til behandling af epilepsi
- barbiturat-lægemidler såsom phenobarbital, der bruges til behandling af epilepsi og søvnforstyrrelser
- phenytoin, der bruges til behandling af epilepsi
- Johannesurt - et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression
- efavirenz, etravirin, der bruges til behandling af hiv
- nafcillin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet og lad være med at tage dette lægemiddel, medmindre din læge har oplyst andet, hvis du bruger et af nedenstående lægemidler:

- rufinamid eller andre lægemidler, der nedsætter QT-intervallet på elektrokardiogram (ekg)
- aprepitant, der bruges til at forebygge kvalme og opkastning efter kræftbehandling

- prednison, der bruges til behandling af leddegigt (rheumatoid arthritis)
- pioglitazon, der bruges til behandling af diabetes

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da der kan være behov for justering af dosis eller ekstra kontroller for at se, om lægemidlerne stadig har den ønskede virkning:

- ciclosporin, tacrolimus og sirolimus, der bruges til at forebygge afstødning efter en transplantation
- cyclophosphamid, der bruges til behandling af kræft
- digoxin, der bruges til behandling af hjertesvigt eller uregelmæssig hjerterytme
- colchicin, der bruges til behandling af urinsyregigt
- dabigatranetexilat, der bruges til at standse blodpropper efter en operation med udskiftning af hofte eller knæ
- clarithromycin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, lopinavir/ritonavir-kombination, der bruges til behandling af hiv
- alfentanil, fentanyl, der bruges mod kraftige smerter
- vincristin, vinblastin, der bruges til behandling af kræft
- mycophenolatmofetil (MMF), der bruges til transplantationspatienter
- midazolam, der bruges til behandling af alvorlig søvnløshed og stress
- bupropion, der bruges til behandling af depression
- metformin, der bruges til behandling af diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan, der bruges til behandling af forskellige former for kræft

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Tag ikke Cresemba, hvis du er gravid, medmindre din læge har sagt, at du skal. Det skyldes, at man ikke ved, om det kan påvirke eller skade det ufødte barn.

Lad være med at amme, hvis du tager Cresemba.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig forvirret, træt eller søvnig, når du bruger Cresemba. Du kan også besvime. Derfor skal du være meget forsigtig, hvis du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du bruge Cresemba

Cresemba vil blive givet til dig af en læge eller sygeplejerske.

Den anbefalede dosis er som følger:

	Startdosis i de første to dage (hver 8. time i de første 48 timer) ¹	Vedligeholdelsesdosis efter de første to dage (én gang om dagen) ²
Voksne	200 mg isavuconazol (1 hætteglas)	200 mg isavuconazol (1 hætteglas)
Unge og børn i alderen fra 1 år til under 18 år		
Kropsvægt < 37 kg	5,4 mg/kg isavuconazol	5,4 mg/kg isavuconazol
Kropsvægt ≥ 37 kg	200 mg isavuconazol (1 hætteglas)	200 mg isavuconazol (1 hætteglas)
¹ Seks administrationer i alt.		
² Denne dosis startes 12 til 24 timer efter din sidste startdosis.		

Du vil få denne dosis, indtil din læge siger andet. Behandlingen med Cresemba kan vare mere end 6 måneder, hvis lægen anser det for at være nødvendigt.

Lægemidlet gives af lægen eller sygeplejersken som et drop i en vene.

Hvis du har brugt for meget Cresemba

Fortæl det straks til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du mener, du har fået for meget Cresemba.

Du kan få flere bivirkninger såsom:

- hovedpine, svimmelhed, uro eller søvnighed
- prikken, nedsat berørings- eller følesans i munden
- opmærksomhedsforstyrrelser, hestigninger, angst, ledsmerter
- ændringer i smagssansen, mundtørhed, diarré, opkastning
- tydeligt mærkbare hjerteslag, hurtigere hjerterytme, lysfølsomhed

Hvis du har glemt at bruge Cresemba

Da du vil få dette lægemiddel under nøje opsyn, er det usandsynligt, at en dosis bliver glemt. Du skal dog fortælle det til lægen eller sundhedspersonalet, hvis du mener, at en dosis er blevet glemt.

Hvis du holder op med at bruge Cresemba

Behandlingen med Cresemba vil fortsætte så længe, som lægen har sagt, at den skal. Det er for at sikre, at svampeinfektionen er væk.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at bruge Cresemba og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi) såsom pludselig forekomst af hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet, på læberne, i munden eller på tungen, alvorlig kløe, sveden, svimmelhed eller besvimelse, hurtig hjerterytme eller hamren i brystet.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- kraftig blæredannelse i hud, mund, øjne eller på kønsorganerne.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelig: kan ramme op til 1 ud af 10 personer

- lavt indhold af kalium i blodet
- nedsat appetit
- forvirring (delirium)
- hovedpine
- søvnighed
- betændelse i venerne, som kan føre til blodpropper
- stakåndethed eller pludseligt, alvorligt vejrtrækningsbesvær
- kvalme (nausea), opkastning, diarré, mavesmerter
- ændringer i blodprøver af leverfunktionen
- udslæt, kløe
- nyresvigt (symptomerne kan omfatte hævede ben)
- brystmerter, træthed eller søvnighed
- reaktioner på det sted, hvor injektionen er givet

Ikke almindelig: kan ramme op til 1 ud af 100 personer

- nedsat antal hvide blodlegemer, som kan forhøje risikoen for infektion og feber
- nedsat antal af de blodlegemer, der kaldes for blodplader. Dette kan forhøje risikoen for blødning og blodudtrædninger
- nedsat antal røde blodlegemer. Dette kan medføre, at du føler dig svækket eller stakåndet, eller at du bliver bleg i huden
- kraftigt fald i antal blodlegemer, som kan give en følelse af svækkelse, medføre blodudtrædninger eller større risiko for infektioner
- udslæt, hævelse på læberne, i munden, på tungen eller i halsen sammen med vejrtrækningsbesvær (overfølsomhedsreaktion)
- lave blodsukkerniveauer
- lave niveauer af magnesium i blodet
- lave niveauer i blodet af et protein, der hedder 'albumin'
- fejlnæring
- lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- depression, søvnproblemer
- krampeanfald, besvimelse eller ørhed, svimmelhed
- en prikkende, snurrende eller stikkende følelse i huden (paræstesi)
- ændret mental tilstand (encephalopati)
- ændringer i smagssans (dysgeusi)
- en 'snurrende' følelse eller svimmelhed (vertigo)
- problemer med hjerterytmen, som kan være for hurtig eller uregelmæssig. Dette kan ses på elektrokardiogram (ekg)
- problemer med blodcirkulationen
- lavt blodtryk
- hvæsende vejrtrækning, meget hurtig vejrtrækning, hoste med blod eller blodpletet indhold, næseblod
- fordøjelsesbesvær
- forstoppelse
- oppustethed (abdominal distension)
- forstørret lever
- leverbetændelse
- hudproblemer, røde eller violette knopper på huden (petekkier), betændt hud (dermatitis), hårtab
- rygsmerter
- hævelse på arme og ben
- svækkelse, udtalt træthed eller søvnighed eller generel utilpashed

Bivirkninger for hvilke hyppigheden ikke er kendt:

- anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse foranstaltninger er med til at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cresemba indeholder

- Aktivt stof: isavuconazol. Hvert hætteglas indeholder 372,6 mg isavuconazoniumsulfat, svarende til 200 mg isavuconazol.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E 421) og svovlsyre.

Udseende og pakningsstørrelser

Cresemba 200 mg fås i et hætteglas til engangsbrug som et pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

Fremstiller:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Cresemba, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedica Pharma AB
Tlf.: +46 (0) 10-130 99 50

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer PHARMA PFE GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB

Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB

Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

--

Nedenstående oplysninger er tilsundhedspersoner:

Cresemba 200 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal rekonstitueres og fortyndes inden infusion.

Rekonstitution

Ét hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, skal fortyndes ved tilsætning af 5 ml vand til injektion i hætteglasset. Det rekonstituerede koncentrat indeholder 40 mg isavuconazol pr. ml. Hætteglasset skal omrystes, så pulveret opløses helt. Den rekonstituerede opløsning skal inspiceres

visuelt for tegn på partikler og misfarvning. Det rekonstituerede koncentrat skal være klart og fri for synlige partikler. Det skal fortyndes yderligere inden administration.

Fortynding

Voksne og pædiatriske patienter med en kropsvægt fra 37 kg:

Efter rekonstitution skal hele indholdet af det rekonstituerede koncentrat fjernes fra hætteglasset og tilsættes i en infusionspose, der indeholder 250 ml enten natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5%) dextroseopløsning. Infusionsvæsken indeholder cirka 0,8 mg isavuconazol pr. ml.

Pædiatriske patienter med en kropsvægt på under 37 kg:

Den endelige koncentration af infusionsvæsken skal være i området fra 0,4 til 0,8 mg isavuconazol pr. ml. Højere koncentrationer bør undgås, da de kan forårsage lokalirritation på infusionsstedet. For at opnå den endelige koncentration skal den korrekte mængde af det rekonstituerede koncentrat baseret på pædiatriske doseringsanbefalinger (se afsnit 3) fjernes fra hætteglasset og tilsættes i en infusionspose, der indeholder den korrekte mængde af fortynder. Den korrekte mængde i infusionsposen beregnes som følger:

$$[\text{Påkrævet dosis (mg)/endelig koncentration (mg/ml)}] - \text{mængden af koncentratet (ml)}$$

Koncentratet kan fortyndes med enten 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid-injektionsvæske, opløsning, eller 50 mg/ml (5 %) dextroseopløsning.

Administration

Når det rekonstituerede koncentrat er yderligere fortyndet, kan den fortyndede opløsning fremstå med fine hvide til gennemsigtige partikler af isavuconazol, der ikke sedimenterer (men fjernes med et rækkefilter). Den fortyndede opløsning skal blandes forsigtigt, eller posen skal rulles for at minimere dannelsen af partikler. Unødvendige vibrationer eller kraftig omrystning af opløsningen skal undgås. Infusionsvæsken skal administreres via et infusionssæt med et rækkefilter (porestørrelse 0,2 µm til 1,2 µm), der er fremstillet af polyethersulfon (PES). Der kan anvendes infusionspumper, og de skal anbringes før infusionssættet. Uanset størrelsen af den anvendte beholder til infusionsvæsken skal hele mængden i beholderen administreres for at sikre, at den fulde dosis administreres.

Isavuconazol må ikke infunderes i samme slange eller kanyler som andre intravenøse produkter.

Den kemiske og fysiske stabilitet efter åbning og efter rekonstitution og fortynding er blevet påvist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C eller 6 timer ved stuetemperatur.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser efter åbning brugerens eget ansvar og bør ikke være mere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre rekonstitution og fortynding er sket under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Den intravenøse administration af isavuconazol skal om muligt gennemføres inden for 6 timer efter rekonstitution og fortynding ved stuetemperatur. Hvis det ikke er muligt, skal infusionsvæsken sættes i køleskab straks efter fortynding, og infusionen skal gennemføres inden for 24 timer.

En eksisterende intravenøs slange skal skylles med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske eller 50 mg/ml (5%) dextroseopløsning.

Dette lægemiddel er kun beregnet til engangsbrug. Delvis brugte hætteglas skal kasseres.

Indlægsseddel: Information til patienten

CRESEMBA 40 mg hårde kapsler CRESEMBA 100 mg hårde kapsler isavuconazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cresemba
3. Sådan skal du tage Cresemba
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Cresemba?

Cresemba er et svampedræbende lægemiddel, der indeholder det aktive stof isavuconazol.

Hvordan virker Cresemba?

Isavuconazol virker ved at dræbe eller standse væksten af den svamp, der forårsager infektionen.

Hvad bruges Cresemba til?

Cresemba bruges til voksne og til pædiatriske patienter fra 6 år til behandling af følgende svampeinfektioner:

- invasiv aspergillose, der skyldes en svamp i gruppen 'Aspergillus';
- mucormycose, der skyldes en svamp i gruppen 'Mucorales', til patienter, hvis behandling med amphotericin B ikke er egnet.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cresemba

Tag ikke Cresemba:

- hvis du er allergisk over for isavuconazol eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit punkt 6).
- hvis du har problemer med hjerterytmen, der kaldes for 'familiær tilstand med kort QT-syndrom',
- **hvis du bruger et eller flere af følgende lægemidler:**
 - ketoconazol, der bruges mod svampeinfektioner
 - høje doser ritonavir (mere end 200 mg hver 12. time), der bruges til behandling af hiv
 - rifampicin, rifabutin, der bruges til behandling af tuberkulose
 - carbamazepin, der bruges til behandling af epilepsi
 - barbiturat-lægemidler såsom phenobarbital, der bruges til behandling af epilepsi og søvnforstyrrelser
 - phenytoin, der bruges til behandling af epilepsi

- Johannesurt - et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression
- efavirenz, etravirin, der bruges til behandling af hiv
- nafcillin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Cresemba:

- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion over for andre behandlinger med 'azol-svampemidler', for eksempel ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol eller posaconazol
- hvis du har en alvorlig leversygdom. Din læge vil holde øje med, om du får nogen bivirkninger.

Hold øje med bivirkninger

Hold op med at tage Cresemba og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- pludselig forekomst af hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet, på læberne, i munden eller på tungen, alvorlig kløe, sveden, svimmelhed eller besvimelse, hurtig hjerterytme eller hamren i brystet – disse bivirkninger kan være tegn på en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi).

Ændringer i leverfunktion

Cresemba kan sommetider påvirke leverfunktionen. Lægen vil muligvis tage nogle blodprøver, mens du får dette lægemiddel.

Hudproblemer

Fortæl det straks til lægen, hvis du får kraftig blæredannelse i huden, munden, øjnene eller på kønsorganerne.

Børn og unge

Giv ikke Cresemba kapsler til børn mellem 1 år og 6 år, da denne form af lægemidlet ikke er blevet testet i denne aldersgruppe. Lægen kan ordinere Cresemba 100 mg kapsler til børn over 6 år og unge, som vejer mindst 32 kg. Andre former af dette lægemiddel er mere egnet til børn og unge, som ikke kan synke kapsler. Drøft det med lægen eller apotekspersonalet.

Brug af anden medicin sammen med Cresemba

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Nogle lægemidler kan påvirke den måde, Cresemba virker på, eller Cresemba kan påvirke den måde, lægemidlerne virke på, hvis de tages samtidigt.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet og lad være med at tage dette lægemiddel, hvis du bruger et af nedenstående lægemidler:

- ketoconazol, der bruges mod svampeinfektioner
- høje doser ritonavir (mere end 200 mg hver 12. time), der bruges til behandling af hiv
- rifampicin, rifabutin, der bruges til behandling af tuberkulose
- carbamazepin, der bruges til behandling af epilepsi
- barbiturat-lægemidler såsom phenobarbital, der bruges til behandling af epilepsi og søvnforstyrrelser
- phenytoin, der bruges til behandling af epilepsi
- Johannesurt - et naturlægemiddel, der bruges til behandling af depression
- efavirenz, etravirin, der bruges til behandling af hiv
- nafcillin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet og lad være med at tage dette lægemiddel, medmindre din læge har oplyst andet, hvis du bruger et af nedenstående lægemidler:

- rufinamid eller andre lægemidler, der nedsætter QT-intervallet på elektrokardiogram (ekg)
- aprepitant, der bruges til at forebygge kvalme og opkastning efter kræftbehandling
- prednison, der bruges til behandling af leddegigt (rheumatoid arthritis)

- pioglitazon, der bruges til behandling af diabetes

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af nedenstående lægemidler, da der kan være behov for justering af dosis eller ekstra kontroller for at se, om lægemidlerne stadig har den ønskede virkning:

- ciclosporin, tacrolimus og sirolimus, der bruges til at forebygge afstødning efter en transplantation
- cyclophosphamid, der bruges til behandling af kræft
- digoxin, der bruges til behandling af hjertesvigt eller uregelmæssig hjerterytme
- colchicin, der bruges til behandling af urinsyreghigt
- dabigatranetexilat, der bruges til at standse blodpropper efter en operation med udskiftning af hofte eller knæ
- clarithromycin, der bruges til behandling af bakterieinfektioner
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, lopinavir/ritonavir-kombination, der bruges til behandling af hiv
- alfentanil, fentanyl, der bruges mod kraftige smerter
- vincristin, vinblastin, der bruges til behandling af kræft
- mycophenolatmofetil (MMF), der bruges til transplantationspatienter
- midazolam, der bruges til behandling af alvorlig søvnløshed og stress
- bupropion, der bruges til behandling af depression
- metformin, der bruges til behandling af diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantron, topotecan, der bruges til behandling af forskellige former for kræft

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Tag ikke Cresemba, hvis du er gravid, medmindre din læge har sagt, at du skal. Det skyldes, at man ikke ved, om det kan påvirke eller skade det ufødte barn.

Lad være med at amme, hvis du tager Cresemba.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig forvirret, træt eller søvnig, når du bruger Cresemba. Du kan også besvime. Derfor skal du være meget forsigtig, hvis du fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du tage Cresemba

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er som følger:

Voksne patienter		
Startdosis: (tre gange dagligt) ¹		Den sædvanlige dosis efter de første to dage: Én gang om dagen ²
hver 8. time i løbet af dag 1 og 2	samlet daglig dosis i løbet af dag 1 og 2	
To 100 mg kapsler	Seks 100 mg kapsler	To 100 mg kapsler
¹ Seks doser i alt.		
² Denne dosis startes 12 til 24 timer efter din sidste startdosis.		

Pædiatriske patienter fra 6 år til under 18 år

Kropsvægt (kg)	Startdosis: (tre gange dagligt) ¹		Den sædvanlige dosis efter de første to dage: Én gang om dagen ²
	hver 8. time i løbet af dag 1 og 2	samlet daglig dosis i løbet af dag 1 og 2	
16 kg til < 18 kg	To 40 mg kapsler	Seks 40 mg kapsler	To 40 mg kapsler
18 kg til < 25 kg	Tre 40 mg kapsler	Ni 40 mg kapsler	Tre 40 mg kapsler
25 kg til < 32 kg	Fire 40 mg kapsler	Tolv 40 mg kapsler	Fire 40 mg kapsler
32 kg to < 37 kg	En 100 mg kapsel og to 40 mg kapsler	Tre 100 mg kapsler og seks 40 mg kapsler	En 100 mg kapsel og to 40 mg kapsler
≥ 37 kg	Fem 40 mg kapsler eller to 100 mg kapsler	Femten 40 mg kapsler eller seks 100 mg kapsler	Fem 40 mg kapsler eller to 100 mg kapsler
¹ Seks doser i alt.			
² Denne dosis startes 12 til 24 timer efter din sidste startdosis.			

Brug til børn og unge

Brug af Cresemba 100 mg kapsler til børn og unge er ikke blevet undersøgt. Lægen kan give Cresemba 100 mg kapsler til børn og unge, som vejer mindst 32 kg.

Andre former af dette lægemiddel er egnet til børn og unge, som ikke kan synke kapsler. Drøft det med lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage denne dosis, indtil din læge siger andet. Behandlingen med Cresemba kan vare mere end 6 måneder, hvis lægen anser det for at være nødvendigt.

Kapslerne kan tages med eller uden mad. Kapslerne skal synkes hele. Kapslerne må ikke tygges, knuses, opløses eller åbnes.

Hvis du har taget for meget Cresemba

Søg straks læge eller tag på hospitalet, hvis du har taget mere Cresemba, end du skulle. Tag lægemiddelpakningen med, så lægen kan se, hvad du har taget.

Du kan få flere bivirkninger såsom:

- hovedpine, svimmelhed, uro eller søvnighed
- prikken, nedsat berørings- eller følesans i munden
- opmærksomhedsforstyrrelser, hestigninger, angst, ledsmerter
- ændringer i smagssansen, mundtørhed, diarré, opkastning
- tydeligt mærkbare hjerteslag, hurtigere hjerterytme, lysfølsomhed

Hvis du har glemt at tage Cresemba

Tag kapslerne, så snart du kommer i tanke om det. Du skal dog springe den glemte dosis over, hvis det er tæt på tidspunktet for næste dosis.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Cresemba

Du må ikke holde op med at tage Cresemba, medmindre din læge har sagt, at du skal. Det er vigtigt, at du bliver ved med at tage dette lægemiddel, så længe som din læge har sagt, at du skal gøre det. Det er for at sikre, at svampeinfektionen er væk.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage Cresemba og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- en alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi) såsom pludselig forekomst af hvæsende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelse i ansigtet, på læberne, i munden eller på tungen, alvorlig kløe, sveden, svimmelhed eller besvimelse, hurtig hjerterytme eller hamren i brystet.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

- kraftig blæredannelse i hud, mund, øjne eller på kønsorganerne.

Andre bivirkninger

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Almindelig: kan ramme op til 1 ud af 10 personer

- lavt indhold af kalium i blodet
- nedsat appetit
- forvirring (delirium)
- hovedpine
- søvnighed
- betændelse i venerne, som kan føre til blodpropper
- stakåndethed eller pludseligt, alvorligt vejrtrækningsbesvær
- kvalme (nausea), opkastning, diarré, mavesmerter
- ændringer i blodprøver af leverfunktionen
- udslæt, kløe
- nyresvigt (symptomerne kan omfatte hævede ben)
- brystsmarter, træthed eller søvnighed

Ikke almindelig: kan ramme op til 1 ud af 100 personer

- nedsat antal hvide blodlegemer, som kan forhøje risikoen for infektion og feber
- nedsat antal af de blodlegemer, der kaldes for blodplader. Dette kan forhøje risikoen for blødning og blodudtrædninger
- nedsat antal røde blodlegemer. Dette kan medføre, at du føler dig svækket eller stakåndet, eller at du bliver bleg i huden
- kraftigt fald i antal blodlegemer, som kan give en følelse af svækkelse, medføre blodudtrædninger eller større risiko for infektioner
- udslæt, hævelse på læberne, i munden, på tungen eller i halsen sammen med vejrtrækningsbesvær (overfølsomhedsreaktion)
- lave blodsukterniveauer
- lave niveauer af magnesium i blodet
- lave niveauer i blodet af et protein, der hedder 'albumin'
- fejlnæring
- lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi)
- depression, søvnproblemer
- krampeanfald, besvimelse eller ørhed, svimmelhed
- en prikkende, snurrende eller stikkende følelse i huden (paræstesi)
- ændret mental tilstand (encefalopati)
- ændringer i smagssans (dysgeusi)
- en 'snurrende' følelse eller svimmelhed (vertigo)
- problemer med hjerterytmen, som kan være for hurtig eller uregelmæssig. Dette kan ses på elektrokardiogram (ekg)
- problemer med blodcirkulationen
- lavt blodtryk
- hvæsende vejrtrækning, meget hurtig vejrtrækning, hoste med blod eller blodpletet indhold, næseblod

- fordøjelsesbesvær
- forstoppelse
- oppustethed (abdominal distension)
- forstørret lever
- leverbetændelse
- hudproblemer, røde eller violette knopper på huden (petekkier), betændt hud (dermatitis), hårtab
- rygsmerter
- hævelse på arme og ben
- svækkelse, udtalt træthed eller søvnighed eller generel utilpashed

Bivirkninger for hvilke hyppigheden ikke er kendt:

- anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion).

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares over 30°C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Disse foranstaltninger er med til at beskytte miljøet.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cresemba indeholder

- Aktivt stof: isavuconazol. Hver kapsel indeholder enten 74,5 mg isavuconazoniumsulfat, svarende til 40 mg isavuconazol (for Cresemba 40 mg hårde kapsler), eller 186,3 mg isavuconazoniumsulfat, svarende til 100 mg isavuconazol (for Cresemba 100 mg hårde kapsler).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselindhold: magnesiumcitrat (vandfri), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), talkum (E 553b), kolloid vandfri silica, stearinsyre.
 - Kapselskal for Cresemba 40 mg hårde kapsler: hypromellose, rød jernoxid (E 172), titandioxid (E 171).
 - Kapselskal for Cresemba 100 mg hårde kapsler: hypromellose, rød jernoxid (E 172) (kun kapselydersiden), titandioxid (E 171), gellangummi, kaliumacetat, dinatriumedetat, natriumlaurilsulfat.
 - Blækfarve: shellak (E 904), propylenglycol (E 1520), kaliumhydroxid, sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Cresemba 40 mg hårde kapsler er rødbrune kapsler med en hætte mærket "CR40" i sort farve.

Cresemba 100 mg hårde kapsler er kapsler med en rødbrun yderside mærket "100" i sort farve og en hvid hætte mærket "C" i sort farve.

Cresemba 40 mg hårde kapsler fås i pakninger med 35 kapsler. Hver pakning indeholder syv aluminiumblisterkort med 5 kapsler i hver.

Cresemba 100 mg hårde kapsler fås i pakninger med 14 kapsler. Hver pakning indeholder 2 aluminiumblisterkort med 7 kapsler i hver.

Hver kapsellomme er forbundet med en lomme, der indeholder et tørremiddel, som beskytter kapslen mod fugt.

Der må ikke prikkes hul på blisteren med tørremidlet.

Tørremidlet må ikke synkes eller bruges.

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Tyskland

Fremstiller:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Nordirland)

Hvis De ønsker yderligere oplysninger om Cresemba, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САПЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedica Pharma AB
Tlf.: +46 (0) 10-130 99 50

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Deutschland

Pfizer PHARMA PFE GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB

Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB

Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for isavuconazol er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om hyponatriæmi fra kliniske forsøg, litteraturen, spontane rapporter, herunder 23 tilfælde med en tæt tidsmæssig sammenhæng, 11 tilfælde med *positiv de-challenge* og 1 tilfælde med *positiv re-challenge*, er PRAC af den opfattelse, at en årsagssammenhæng mellem isavuconazol og hyponatriæmi i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder isavuconazol, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for isavuconazol er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende isavuconazol forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.