

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin ampulli sisältää 200 mg isavukonatsolia (vastaa 372,6 mg isavukonatsoniumsulfaattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
Valkoinen tai kellertävä jauhe

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Cresemba on tarkoitettu aikuisten

- invasiivisen aspergilloosin hoitoon
- mukormykoosin hoitoon potilailla, joille amfoterisiini B ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Varhainen kohdennettu hoito (ennaltaehkäisevä tai diagnostiikkaan perustuva hoito) voidaan aloittaa odotettaessa taudin varmistusta erityisistä diagnostisista testeistä. Kun tulokset ovat saatavilla, sienilääkehoitoa on säädettävä näiden tulosten mukaan.

#### *Alkuannos*

Suosittelun alkuannos on yksi käyttökuntoon saatettu ja laimennettu ampulli (vastaa 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan (yhteensä 6 annosta).

#### *Ylläpitoannos*

Suosittelun ylläpitoannos on yksi käyttökuntoon saatettu ja laimennettu ampulli (vastaa 200 mg isavukonatsolia) kerran vuorokaudessa alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.

Hoidon kesto on määritettävä kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.1).

Yli 6 kuukauden pitkäaikaishoitoa varten on hyöty–riski-tasapainoa arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

#### *Vaihto suun kautta otettavaan isavukonatsoliin*

Cresemba on saatavana myös kovina kapsuleina, jotka sisältävät 100 mg isavukonatsolia.

Koska hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (98 %, ks. kohta 5.2), vaihto suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelun välillä on mahdollista, kun se on kliinisesti aiheellista.

### *Vanhukset*

Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuspotilailla, kliinistä kokemusta vanhuspotilailla käytöstä on kuitenkin vähän.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokat A ja B) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Cresemban turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suonensisäinen käyttö.

### *Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Cresemba on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava sitten edelleen pitoisuuteen, joka vastaa suunnilleen 0,8 mg/ml isavukonatsolia, ennen suonensisäisen infuusion antamista vähintään 1 tunnin aikana infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Infuusio on annettava infuusiolaitteistolla, jossa on letkunsisäinen huokoinen polyeetterisulfonisuodatin (PES-suodatin) suodatin, jonka huokoskoko on 0,2–1,2 µm. Cresemba voidaan antaa vain suonensisäisenä infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 lisäohjeet Cresemban saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen antaminen ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen suuren-ritonaviiriannoksen (>200 mg 12 tunnin välein) kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoiden, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoiden, kuten efavirentsin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyys

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoliryhmän sienilääkkeille. Yliherkkyys isavukonatsolille voi aiheuttaa muun muassa seuraavia haittavaikutuksia: hypotensio, hengitysvaikeudet, hengenahdistus, lääkeihottuma, kutina ja ärsytys.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Isavukonatsolin suonensisäisen antamisen aikana on havaittu infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien hypotensiota, hengenahdistusta, heitehuimausta, parestesiaa, pahoinvointia ja päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Infuusio on lopetettava, jos näitä reaktioita ilmenee.

#### Vakavat ihon haittavaikutukset

Atsoliryhmän sienilääkehoidon aikana on havaittu vakavia ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vakava ihon haittavaikutus, Cresemban käyttö on lopetettava.

#### Sydän ja verisuonisto

##### *QT-ajan lyheneminen*

Isavukonatsoli on vasta-aiheinen potilailla, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä QT-tutkimuksessa isavukonatsoli lyhensi QTc-aikaa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. 200 mg annostelussa pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) ero lumelääkkeeseen oli 13,1 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 17,1; 9,1 millisekuntia]. Kun annosta lisättiin 600 mg:aan, LSM-ero lumelääkkeeseen nähden oli 24,6 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 28,7; 20,4 millisekuntia].

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka nauttivat muita lääkevalmisteita (esim. rufinamidi), joiden tiedetään lyhentävän QT-aikaa.

#### Kohonneet maksan transaminaasit tai hepatiitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita maksan transaminaaseja (ks. kohta 4.8). Kohonneet maksan transaminaasit edellyttivät harvoin isavukonatsolin käytön lopettamista. Maksan entsyymien tarkkailua on harkittava, jos siihen on kliinisesti aihetta. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, kuten isavukonatsolin, käytön yhteydessä on havaittu hepatiittia.

#### Vakava maksan vajaatoiminta

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti lääkeaineen mahdollisen toksisuuden suhteen. Ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2.

#### Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

##### *CYP3A4/5:n estäjät*

Ketokonatsolin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsoli-altistuksessa. Muilla voimakkailta CYP3A4/5:n estäjillä voidaan odottaa lievempää vaikutusta. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.5).

##### *CYP3A4/5:n indusoiijat*

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusioijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitatsonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista antamista lievien CYP3A4/5:n indusioijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.5).

#### *CYP3A4/5:n substraattit mukaan lukien immunosuppressiiviset lääkkeet*

Isavukonatsolia voidaan pitää CYP3A4/5:n lievänä estäjänä, ja systeeminen altistus CYP3A4/5:n metaboloimille lääkevalmisteille voi lisääntyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Isavukonatsolin samanaikainen käyttö CYP3A4/5:n substraattien, kuten immunosuppressiivisten lääkkeiden takrolimuusin, sirolimuusin tai siklosporiinin, kanssa saattaa lisätä systeemistä altistusta näille lääkevalmisteille. Asianmukainen lääkehoidon seuranta ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeellista lääkkeiden samanaikaisen antamisen aikana (ks. kohta 4.5).

#### *CYP2B6:n substraattit*

Isavukonatsoli on CYP2B6:n indusioija. Systeeminen altistus CYP2B6:n metaboloimille lääkevalmisteille voi vähentyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun CYP2B6:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteita, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten syklofosfamidi, annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. CYP2B6:n substraatin efavirensin käyttö on vasta-aiheista, koska efavirensi on kohtalainen CYP3A4/5:n indusioija (ks. kohta 4.3).

#### *P-glykoproteiinin (P-gp) substraattit*

Isavukonatsoli saattaa lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Lääkevalmisteiden, jotka ovat P-gp:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteiden, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten digoksiini, kolkisiini ja dabigatranieteksilatti, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeellista, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

### Kliinisten tietojen rajoitukset

Isavukonatsolia koskevat kliiniset tiedot mukormykoosin hoidossa rajoittuvat yhteen prospektiiviseen kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen. Tutkimus tehtiin 37 potilaalla, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi ja jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona tai koska muut sienilääkehoidot (etupäässä amfoterisiini B) eivät soveltuneet.

Yksittäisiä *Mucorales*-lajeja koskevat kliiniset tehokkuustiedot ovat hyvin vähäisiä ja ne rajoittuvat usein yhteen tai kahteen potilaaseen (ks. kohta 5.1). Herkkyystietoja oli saatavissa vain pienestä osasta tapauksia. Nämä tiedot osoittavat, että *in vitro* -inhibitioon edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet vaihtelevat suuresti *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien välillä ja ovat yleensä suurempia kuin *Aspergillus*-lajien inhibitioon edellytetyt pitoisuudet. On huomioitava, että annoshakututkimusta mukormykoosissa ei ole tehty, ja että potilaille annettiin sama annos isavukonatsolia kuin mitä käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus isavukonatsolin farmakokinetiikkaan

Isavukonatsoli on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti (ks. kohta 5.2). Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n estäjiä, samanaikainen -antaminen saattaa lisätä isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n indusioijia, samanaikainen antaminen saattaa pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa.

### Lääkevalmisteet, jotka estävät CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän ketokonatsolin kanssa on vasta-aiheista, koska tämä lääkevalmiste voi lisätä merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten klaritromysiini, indinaviiri ja sakinaviiri, voidaan odottaa lievempää vaikutusta niiden suhteellisen voimakkuuden perusteella. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista kohtalaisten ja lievien CYP3A4/5:n estäjien kanssa.

#### Lääkevalmisteet, jotka indusoivat CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten efavirensin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa on vasta-aiheista, koska nämä lääkevalmisteet voivat pienentää merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitazonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista -antamista lievien CYP3A4/5:n indusoidijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen suuren ritonaviiriannoksen (>200 mg kahdesti vuorokaudessa) antaminen on vasta-aiheista, sillä suurina annoksina ritonaviiri saattaa indusoida CYP3A4/5:tä ja pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

#### Isavukonatsolin mahdollinen vaikutus muiden lääkeaineiden metaboliaan

##### CYP3A4/5:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on kohtalainen CYP3A4/5:n estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4/5:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### CYP2B6:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä CYP2B6:n indusoiija; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa CYP2B6:n substraattien pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa P-gp:n substraattien lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### BCRP:n kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on BCRP:n estäjä *in vitro*, ja BCRP:n substraattien plasmapitoisuudet saattavat siksi lisääntyä. Kehotetaan varovaisuuteen, kun isavukonatsolia annetaan samanaikaisesti BCRP:n substraattien kanssa.

##### Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on orgaanisen kationinkuljettajan 2 (OCT2) lievä estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT2:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

## Uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasin (UGT) substraatit

Isavukonatsoli on lievä UGT:n estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lievästi lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Yhteisvaikutustaulukko

Isavukonatsolin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 1, joka on järjestetty lääkeryhmittäin (“↑” osoittaa lisääystä, “↓” vähennystä). Jollei muutoin ole ilmoitettu, taulukossa 1 selostetut tutkimukset on suoritettu suositetulla isavukonatsoliannoksella.

### Taulukko 1 Yhteisvaikutukset

<b>Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste lääkeryhmittäin</b>	<b>Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin / AUC-arvon, C<sub>max</sub>-arvon muutoksen geometrinen keskiarvo (%) (Vaikutustapa)</b>	<b>Suosituksot samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b><i>Antikonvulsantit</i></b>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (voimakkaat CYP3A4/5:n indusoijat)	Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä (karbamatsepiinin, fenytoiinin ja -pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin aikaansaama CYP3A:n induktio).	Samanaikainen isavukonatsolin ja karbamatsepiinin, fenytoiinin ja pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin antaminen on vasta-aiheista.
<b><i>Bakteerilääkkeet</i></b>		
Rifampisiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90 % C <sub>max</sub> : ↓ 75 %  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Rifabutiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifabutiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Nafsilliini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja nafsilliinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Klaritromysiini (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
<b><i>Sienilääkkeet</i></b>		
Ketokonatsoli (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422 % C <sub>max</sub> : ↑ 9 %  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsolin ja ketokonatsolin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<b><i>Yrttilääkkeet</i></b>		

Mäkikuisma (voimakas CYP3A4/5:n indusuoja)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4:n induktio).	Isavukonatsolin ja mäkikuisman samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<b>Immunosuppressiiviset lääkkeet</b>		
Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi (CYP3A4/5:n substraattit)	Siklosporiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 % C <sub>max</sub> : ↑ 6 %  Sirolimuusi: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84 % C <sub>max</sub> : ↑ 65 %  Takrolimuusi: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125 % C <sub>max</sub> : ↑ 42 %  (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi: plasmatasojen tarkkailu ja tarvittaessa asianmukainen annoksen muuttaminen.
Mykofenolaattimofetiili (MMF) (UGT:n substraatti)	Mykofenolihappo (MPA, aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↓ 11 %  (UGT:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. MMF: kehotetaan tarkkailemaan MPA:han liittyviä toksisuuksia.
Prednisoni (CYP3A4:n substraatti)	Prednisoloni (aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 % C <sub>max</sub> : ↓ 4 %  (CYP3A4:n esto)  Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<b>Morfiinijohdokset</b>		
Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili) (CYP3A4/5:n substraatti)	Ei tutkittu. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdospitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili): huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Metadoni (CYP3A4/5:n, 2B6:n ja 2C9:n substraatti)	S-metadoni (inaktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35 % C <sub>max</sub> : ↑ 1 % Terminaalinen puoliintumisaika lyheni 40 % R-metadoni (aktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10 % C <sub>max</sub> : ↑ 4 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metadoni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.



	(CYP2B6:n induktio)	
<b><i>Syöpälääkkeet</i></b>		
Vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini) (P-gp:n substraatit)	Ei tutkittu. Vinka-alkaloidien pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Vinka-alkaloidit: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Syklofosfamidi (CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Syklofosfamidipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Syklofosfamidi: huolellinen tarkkailu lääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Metotreksaatti (BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n substraatti)	Metotreksaatti: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3 % C <sub>max</sub> : ↓ 11 %  7-hydroksimetaboliitti: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 %  (Mekanismi tuntematon)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metotreksaatti: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Muut syöpälääkkeet (daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani) (BCRP:n substraatit)	Ei tutkittu. Daunorubisiinin, doksorubisiinin, imatinibin, irinotekaanin, lapatinibin, mitoksantronin, topotekaanin pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni tai topotekaani: huolellinen tarkkailu mahdollisten lääkeaineiden toksisuuksien suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
<b><i>Antiemetit</i></b>		
Aprepitanti (lievä CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<b><i>Verensokeria alentavat aineet</i></b>		
Metformiini (OCT1:n, OCT2:n ja MATE1:n substraatti)	Metformiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52 % C <sub>max</sub> : ↑ 23 %  (OCT2:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metformiini: voi edellyttää annoksen pienentämistä.
Repaglinidi (CYP2C8:n ja OATP1B1:n substraatti)	Repaglinidi: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Repaglinidi: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Antikoagulantit</i></b>		
Dabigatraanieteksilaatti (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dabigatraanieteksilaatin hoitoindeksi on kapea ja sitä on tarkkailtava, sekä tarvittaessa

		pienennettävä annosta.
Varfariini (CYP2C9:n substraatti)	S-varfariini AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11 % C <sub>max</sub> : ↓ 12 % R-varfariini AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 7 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Varfariini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
Lopinaviiri 400 mg / Ritonaviiri 100 mg (CYP3A4/5:n voimakkaat estäjät ja substraatit)	Lopinaviiri: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 % C <sub>min, ss</sub> : ↓ 16 % <sup>a</sup> ) Ritonaviiri: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 33 %  (Mekanismi tuntematon)  Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 74 %  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.  Lopinaviiri/ritonaviiri: annoksen muuttamista ei edellytetä, jos annetaan lopinaviiria 400 mg / ritonaviiria 100 mg 12 tunnin välein, mutta huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen.
Ritonaviiri (>200 mg:n annoksina 12 tunnin välein) (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Ritonaviiri saattaa suurina annoksina pienentää merkittävästi isavukonatsolipitoisuuksia.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikainen isavukonatsolin ja suurien ritonaviiriannosten (>200 mg 12 tunnin välein) antaminen on vasta-aiheista.
Efavirentsi (CYP3A4/5:n kohtalainen indusoija ja CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Efavirentsipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP2B6:n induktio)  Isavukonatsolilääkkeen pitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja efavirentsin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Etraviriini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja etraviriinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Indinaviiri (CYP3A4/5:n voimakas estäjä ja substraatti)	Indinaviiri: <sup>b</sup> AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36 % C <sub>max</sub> : ↓ 52 %  (Mekanismi tuntematon)  Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Indinaviiri: huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Sakinaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä)	Ei tutkittu. Sakinaviiripitoisuudet saattavat	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista;

	<p>pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4:n esto)</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.</p> <p>Sakinaviiri: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen</p>
<p>Muut proteaasineistäjät (esim. fosamprenaviiri) (CYP3A4/5:n voimakkaat tai kohtalaiset estäjät ja substraatit)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>Proteaasineistäjän pitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4:n esto)</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Proteaasineistäjät: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.</p>
<p>Muut NNRTI-lääkkeet (esim. nevirapiini) (CYP3A4/5:n ja 2B6:n indusioijat ja substraatit)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>NNRTI-pitoisuudet saattavat pienentyä (isavukonatsolin aikaansaama CYP2B6:n induktio) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>NNRTI-lääkkeet: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.</p>
<b>Antasidit</b>		
<p>Esomepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)</p>	<p>Isavukonatsoli: AUC<sub>tau</sub>: ↑ 8 % C<sub>max</sub>: ↑ 5 %</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Esomepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p>
<p>Omepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)</p>	<p>Omepratsoli: AUC<sub>inf</sub>: ↓ 11 % C<sub>max</sub>: ↓ 23 %</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Omepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p>
<b>Lipidejä alentavat aineet</b>		
<p>Atorvastatiini ja muut statiinit (CYP3A4:n substraatit esim. simvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini) (CYP3A4/5:n ja/tai BCRP:n substraatit)</p>	<p>Atorvastatiini : AUC<sub>inf</sub>: ↑ 37 % C<sub>max</sub>: ↑ 3 % Muita statiineja ei tutkittu. Statiinipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n tai BCRP:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Atorvastatiinilla saatujen tulosten perusteella statiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Kehotetaan tarkkailemaan statiineille tyypillisiä haittavaikutuksia.</p>
<p>Pioglitasoni (lievä CYP3A4/5:n indusioija)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n induktio)</p>	<p>Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.</p>
<b>Rytmihäiriölääkkeet</b>		
<p>Digoksiini</p>	<p>Digoksiini:</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen</p>

(P-gp:n substraatti)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25 % C <sub>max</sub> : ↑ 33 %  (P-gp:n esto)	muuttaminen ei ole tarpeellista. Digoksiini: seerumin digoksiinipitoisuuksia on tarkkailtava ja käytettävä digoksiiniannoksen titraukseen.
<b><i>Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet</i></b>		
Etinyyliestradioli ja noretisteroni (CYP3A4/5:n substraatit)	Etinyyliestradioli AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 % C <sub>max</sub> : ↑ 14 % Noretisteroni AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16 % C <sub>max</sub> : ↑ 6 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Etinyyliestradioli ja noretisteroni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Yskänlääkkeet</i></b>		
Dekstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti)	Dekstrometorfaani: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18 % C <sub>max</sub> : ↑ 17 % Dekstrorfaani (aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 % C <sub>max</sub> : ↓ 2 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dekstrometorfaani: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Bentsodiatsepiinit</i></b>		
Midatsolaami (CYP3A4/5:n substraatti)	Oraalinen midatsolaami: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103 % C <sub>max</sub> : ↑ 72 %  (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Midatsolaami: suositellaan kliinisten merkkien ja oireiden huolellista tarkkailua ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.
<b><i>Kihtilääkkeet</i></b>		
Kolkisiini (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Kolkisiinipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kolkisiinilla on kapea hoitoindeksi ja sitä on tarkkailtava, tarvittaessa pienennettävä annosta.
<b><i>Luontaistuotteet</i></b>		
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	Kofeiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 % C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kofeiini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Tupakoinnin lopettamislääkkeet</i></b>		
Bupropioni (CYP2B6:n substraatti)	Bupropioni: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42 % C <sub>max</sub> : ↓ 31 %  (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Bupropioni: tarvittaessa annoksen lisäys.

NNRTI, ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymi estäjä; P-gp, P-glykoproteiini.

<sup>a)</sup> jäännöspitoisuuksien keskiarvon pienenemis-%

<sup>b)</sup> Indinaviiria tutkittiin vain yhden 400 mg:n isavukonatsoliannoksen jälkeen.

AUC<sub>inf</sub> = plasmapitoisuus-aika -profileissa äärettömyyteen ekstrapoloitu alue ; AUC<sub>tau</sub> = alue plasmapitoisuus-aika -profileissa vakaan tilan 24 h aikana; C<sub>max</sub> = plasmapitoisuuden huippu; C<sub>min,ss</sub> = jäännöspitoisuudet vakaassa tilassa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

Cresemban käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Cresembaa ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi potilailla, joilla on vakavia tai mahdollisesti hengenvaarallisia sieni-infektioita. Heillä voidaan käyttää isavukonatsolia, jos odotetut hyödyt kumoavat mahdolliset riskit sikiölle.

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Cresembaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

#### Imetys

Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimillä ovat osoittaneet isavukonatsolin/metaboliittien erittymisen maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Imetys on keskeytettävä Cresemba-hoidon ajaksi.

#### Hedelmällisyys

Isavukonatsolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä koiras- tai naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Isavukonatsolilla on mahdollisesti kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on vältettävä ajamista tai koneiden käyttöä, jos ilmenee oireita: sekavuustila, uneliaisuus, pyörtyminen ja/tai heitehuimaus.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tavallisimmat hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat kohonneet maksa-arvot (7,9 %), pahoinvointi (7,4 %), oksentaminen (5,5 %), hengenahdistus (3,2 %), vatsakipu (2,7 %), ripuli (2,7 %), injektiokohdan reaktio (2,2 %), päänsärky (2,0 %), hypokalemia (1,7 %) ja ihottuma (1,7 %).

Haittavaikutukset, jotka useimmin aiheuttivat isavukonatsolihoitoon keskeyttämisen pysyvästi, olivat sekavuustila (0,7 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (0,7 %), veren bilirubiinin lisääntyminen (0,5 %), kouristus (0,5 %), hengenahdistus (0,5 %), epilepsia (0,5 %), hengitysvajaus (0,5 %) ja oksentaminen (0,5 %).

#### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 2 on esitetty isavukonatsolin haittavaikutukset invasiivisten sieni-infektioiden hoidossa elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2 Haittavaikutusten yhteenveto MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan**

<b>Elinjärjestelmä luokitus</b>	<b>Lääkeaineiden haittavaikutukset</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
melko harvinainen	neutropenia, trombosytopenia <sup>^</sup> , pansytopenia, leukopenia <sup>^</sup> , anemia <sup>^</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
melko harvinainen	yliherkkyys <sup>^</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
yleinen	hypokalemia, alentunut ruokahalu
melko harvinainen	hypomagnesemia, hypoglykemia, hypoalbuminemia, virheravitsemus <sup>^</sup> ,
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
yleinen	hourailu <sup>^#</sup> ;
melko harvinainen	masennus, unettomuus <sup>^</sup>
<b>Hermosto</b>	
yleinen	päänsärky, uneliaisuus
melko harvinainen	kouristus <sup>^</sup> , pyörtyminen, heitehuimaus, parestesia <sup>^</sup> , enkefalopatia, pyöritys, ääreishermoston sairaus, dysgeusia,
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
melko harvinainen	huimaus
<b>Sydän</b>	
melko harvinainen	eteisvärinä, takykardia, bradykardia <sup>^</sup> , sydämentykytykset eteislepatus, elektrokardiogrammin lyhentynyt QT, supraventrikulaarinen takykardia, kammiolisäyönnit, eteislisäyönnit

<b>Verisuonisto</b>	
yleinen	tromboflebiitti <sup>^</sup>
melko harvinainen	verenkierron kollapsi, hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
yleinen	hengenahdistus <sup>^</sup> , akuutti hengitysvajaus <sup>^</sup>
melko harvinainen	bronkospasmi, tiheä hengitys, veriyskä, nenäverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleinen	oksentaminen, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu <sup>^</sup> ,
melko harvinainen	dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus
<b>Maksa ja sappi</b>	
yleinen	kohonneet maksa-arvot <sup>^#</sup>
melko harvinainen	Hepatomegalia, hepatiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
yleinen	ihottuma <sup>^</sup> , kutina
melko harvinainen	petekia, kaljuus, lääkeihottuma, dermatiitti <sup>^</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
melko harvinainen	selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
yleinen	munuaisten vajaatoiminta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
yleinen	rintakipu <sup>^</sup> , väsymys, injektiokohdan reaktio <sup>^</sup>
melko harvinainen	perifeerinen turvotus <sup>^</sup> , huonovointisuus, astenia

<sup>^</sup> Osoittaa, että asianomaiset suositellut termit (ns. "preferred terms") ryhmittäytyivät yhdeksi lääketieteelliseksi käsitteeksi.

<sup>#</sup> Ks. tuonnempana kohta Eräiden hättävääikutusten kuvaus

### Eräiden hättävääikutusten kuvaus

Hourailu sisältä sekavuustilareaktiot.

Kohonneisiin maksa-arvoihin sisältyvät tapahtumat: alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, veren bilirubiinin lisääntyminen, veren laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen, gamma-glutamyyli-transferaasin lisääntyminen, maksaentsyymien lisääntyminen, epänormaali maksan toiminta, hyperbilirubinemia, epänormaali maksan toimintatesti ja transaminaasien lisääntyminen.

### Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Satunnaistetussa aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti, kohonneet maksan transaminaasiarvot (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi) olivat > 3 x normaaliarvon yläraja (ULN) tutkimuksen lopussa 4,4 %:lla isavukonatsolia saaneista potilaista. Isavukonatsoli aiheutti huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista (> 10 x ULN) 1,2 %:lla potilaista.

### Epäillyistä hättävääikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävääikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävääikutuksista

seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Isavukonatsolin supratherapeuttisia annoksia (vastaa 600 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) on arvioitu QT-tutkimuksessa ja havaittu terapeuttiseen annosryhmään (vastaa annosta 200 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) verrattuna yleisemmin mm. oireita: päänsärky, heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus, huomiokyvyn häiriöt, dysgeusia, kuiva suu, ripuli, suun hypestesia, oksentaminen, kuumat aallot, ahdistus, levottomuus, sydämentykytykset, takykardia, valonarkuus ja nivelkipu

### Yliannostuksen hoito

Hemodialyysi ei poista isavukonatsolia. Isavukonatsolille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sienilääke systeemiseen käyttöön, ATC-koodi: J02AC05

### Vaikutusmekanismi

Isavukonatsoli on aktiivinen muoto, joka muodostuu suun kautta tai suonensisäisen isavukonatsoniumsulfaatin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Isavukonatsolilla vaikuttaa fungisidisesti estämällä sienien solukalvon avainkomponentin ergosterolin synteesiä estämällä sytokromi P450 -riippuvaista entsyymiä lanosteroli-14-alfademetylaasia, joka vastaa lanosterolin muuttamisesta ergosteroliksi. Tämä johtaa metyloitujen steroliesiasteiden kasautumiseen ja ergosterolin loppumiseen solukalvossa, mikä heikentää siten sienisolukalvon rakennetta ja toimintaa.

### Mikrobiologia

Disseminoituneen ja keuhko aspergilloosin eläinmalleissa tehokkuudessa tärkeä farmakodynaaminen indeksi (PD) saadaan jakamalla pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala pienimmällä estävällä pitoisuudella (MIC) (AUC/MIC).

*In vitro* MIC:n ja kliinisen vasteen välillä ei voitu todeta selvää korrelaatiota eri lajeilla (*Aspergillus* ja *Mucorales*).

*Aspergillus*-lajien ja *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet *in vitro* ovat vaihdelleet suuresti. Yleensä *Mucorales*-lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet ovat suurempia kuin mitä edellytetään useimpien *Aspergillus*-lajien estämiseksi.

Kliininen tehokkuus on osoitettu seuraaville *Aspergillus*-lajeille: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (ks. tarkemmin alla).



## Resistenssimekanismi (resistenssimekanismit)

Alentunut herkkyys triatsolisienilääkkeille on liitetty mutaatioihin sienen *cyp51A*- ja *cyp51B*-geneissä, jotka koodaavat ergosterolin biosynteesiin liittyvää kohdeproteiinia lanosteroli-14-alfademetylaasia. On havaittu sienikantoja, joiden herkkyys isavukonatsolille on alentunut *in vitro*, eikä ristiresistenssiä vorikonatsolin ja muiden triatsolisienilääkkeiden kanssa voida poissulkea.

## Raja-arvot

EUCASTin MIC -raja-arvot on määritelty seuraaville lajeille (herkkä S, resistentti R):

- *Aspergillus fumigatus*: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: S ≤ 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi muille *Aspergillus*-lajeille.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### *Invasiivisen aspergilloosin hoito*

Isavukonatsolin turvallisuutta ja tehoa potilaiden hoitamiseksi, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, on arvioitu aktiivisesti -kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti. Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT, intention-to-treat) 258 potilasta sai isavukonatsolia ja 258 potilasta sai vorikonatsolia. Isavukonatsolia annettiin suonensisäisesti (vastasi 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan, mitä seurasi suonensisäinen tai suun kautta tapahtunut hoito kerran vuorokaudessa (vastasi 200 mg isavukonatsolia). Tutkimussuunnitelman mukainen hoidon maksimikesto oli 84 vuorokautta. Hoidon keston mediaani oli 45 vuorokautta.

Kokonaisvastetta hoidon päättyessä (EOT, end-of-treatment) myITT-populaatiossa (potilaat, joilla oli todettu ja todennäköinen invasiivinen aspergilloosi perustuen sytologiseen testaukseen, histologiseen testaukseen, viljelytestaukseen tai galaktomannaanin testaukseen) arvioi riippumaton sokkoutettu arviointikomitea. MyITT-populaatio koostui 123 potilaasta, jotka saivat isavukonatsolia, ja 108 potilaasta, jotka saivat vorikonatsolia. Kokonaisvaste tässä populaatiossa oli n = 43 (35 %) isavukonatsolin ja n = 42 (38,9 %) vorikonatsolin suhteen. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 4,0% (95 % luottamusväli: -7,9; 15,9).

Yleinen kuolleisuus vuorokautena 42 tässä populaatiossa oli 18,7 % isavukonatsolille ja 22,2 % vorikonatsolille. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 2,7 (95 % luottamusväli: -12,9; 7,5).

### *Mukormykoosin hoito*

Avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 37 potilasta, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi, saivat isavukonatsolia saman annostusohjeen mukaan kuin käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon. Hoidon keston mediaani oli 84 vuorokautta mukormykoosipotilasjoukossa kokonaisuudessaan ja 102 vuorokautta 21 potilaalla, joita ei ollut aiemmin hoidettu mukormykoosin suhteen. Potilailla, joilla oli riippumattoman arviointikomitean (DRC) määrittelemä todennäköinen tai todettu mukormykoosi, yleinen kuolleisuus vuorokautena 84 oli 43,2 % (16/37) kokonaispotilasjoukossa, 42,9 % (9/21) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona ja 43,8 % (7/16) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ja joiden oli todettu reagoivan huonosti aiempaan sienilääkehoitoon tai jotka eivät sietäneet aiempaa sienilääkehoitoa (etupäässä amfoterisiini B- -pohjaisia hoitoja). DRC:n arvioima hoidon kokonaisuonnistuminen sen päättyessä oli 11/35 (31,4 %), kun 5 potilasta arvioitiin kokonaan parantuneiksi ja 6 potilasta osittain parantuneiksi. Vakaa vaste havaittiin lisäksi 10/35 potilaalla (28,6 %). *Rhizopus* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista neljällä potilaalla yhdeksästä oli suotuinen

vaste isavukonatsoliin. *Rhizomucor* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista yhdelläkään viidestä potilaasta ei havaittu suotuisia vasteita. Kliininen kokemus on hyvin vähäistä muilla lajeilla (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cresemba-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien invasiivisen aspergilloosin ja mukormykoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Isavukonatsoniumsulfaatti on vesiliukoinen aihiolääke (prodrug), joka voidaan antaa suonensisäisenä infuusiona tai suun kautta kovina kapseleina. Antamisen jälkeen plasman esteraasit hydrolysoivat isavukonatsoniumin nopeasti aktiivisen muodon isavukonatsoliksi. Aihiolääkkeen pitoisuudet plasmassa on erittäin pienet ja havaittavissa vain lyhyen ajan suonensisäisen annostelun jälkeen.

#### Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä aktiivisen muodon isavukonatsoli imeytyy ja saavuttaa plasman maksimipitoisuudet ( $C_{max}$ ) suunnilleen 2–3 tuntia yksittäisen ja usean annostelun (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3 Isavukonatsolin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit Cresemban suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen**

Parametri	Isavukonatsoli 200 mg (n = 37)	Isavukonatsoli 600 mg (n = 32)
<b>Tilastotiedot</b>		
<b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b>		
Keskiarvo	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
<b>t<sub>max</sub> (h)</b>		
Mediaani	3,0	4,0
Väli	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>		
Keskiarvo	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Kuten alla olevassa taulukossa 4 on esitetty, isavukonatsolin absoluuttinen hyötyosuus on 98 % yhden suun kautta otetun Cresemba-annoksen antamisen jälkeen. Näiden havaintojen perusteella voidaan vaihtaa suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelu välillä.

**Taulukko 4 Suun kautta tapahtuvan ja suonensisäisen annostelun välinen farmakokineettinen vertailu (keskiarvo)**

	ISA 400 mg suun kautta	ISA 400 mg i.v.
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Puoliintumisaika (h)	110	115

#### *Ruuan vaikutus imeytymiseen*

Cresemban antaminen suun kautta (vastaa 400 mg isavukonatsolia) runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi isavukonatsolin  $C_{max}$  -arvoa 9 %:lla ja lisäsi AUC-arvoa 9 %:lla. Cresembaa voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Isavukonatsoli jakautuu laajasti niin että vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) oli suunnilleen 450 l. Isavukonatsoli sitoutuu ihmisen plasmaproteiineihin (> 99 %), etupäässä albumiiniin.

### Biotransformaatio

*In vitro*- / *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4, CYP3A5 ja sitten uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasit (UGT) liittyvät isavukonatsolin metaboliaan.

Yksittäisten [syaani- $^{14}C$ ] isavukonatsolin- ja [pyridinyylimetyyli- $^{14}C$ ] isavukonatsolin sulfaattiannosten jälkeen ihmisillä tunnistettiin aktiivisen muodon (isavukonatsoli) ja inaktiivisen pilkkoutumistuotteen lisäksi monia vähäisempiä metaboliitteja. Aktiivisen muodon isavukonatsolia lukuun ottamatta yksittäisiä metaboliitteja ei havaittu AUC-arvolla > 10 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaisuutena.

### Eliminaatio

Radioaktiivisesti leimatun isavukonatsolin sulfaatin suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen terveille koehenkilöille ulosteesta otettiin talteen keskimäärin 46,1 % radioaktiivisesta annoksesta ja 45,5 % otettiin talteen virtsasta.

Munuaisten erittämä puhdas isavukonatsoli oli vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta.

Inaktiivinen pilkkoutumistuote eliminoituu etupäässä aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit sitten munuaisten erittämänä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimukset terveillä koehenkilöillä ovat osoittaneet, että isavukonatsolin farmakokinetiikka on suhteellista 600 mg:n vuorokausiannokseen asti.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu pediatrisilla (< 18 vuoden ikäisillä) potilailla. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Isavukonatsolin kokonais- $C_{max}$ - ja -AUC-arvoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia koehenkilöillä, joilla oli lievä, kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Faasin 3 tutkimuksissa isavukonatsolia saaneista 403 potilaasta 79:llä (20 %) munuaiskerästen suodatusnopeus (GFR) arvioitiin pienemmäksi kuin 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien ne potilaat, joilla on krooninen munuaissairaus. Isavukonatsolia ei voida dialysoida helposti (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Sen jälkeen kun 100 mg:n annos isavukonatsolia annettiin 32 potilaalle, joilla oli lievä (Child-Pugh -luokka A) maksan vajaatoiminta, ja 32 potilaalle, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (16 suonensisäistä ja 16 oraalista potilasta Child-Pugh -luokkaa kohti), pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 64 % Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 84 % Child-Pugh -luokan B ryhmässä suhteessa 32 ikä- ja painotäsmätyyn terveeseen koehenkilöön, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskimääräiset plasmapitoisuudet ( $C_{max}$ ) olivat 2 % pienempiä Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 30 % pienempiä Child-Pugh -luokan B ryhmässä. Farmakokineettinen populaatioarviointi terveillä koehenkilöillä ja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, osoitti, että lievän ja kohtalaisen häiriön populaatioissa oli 40 % ja 48 % pienemmät isavukonatsolin poistuma-arvot (CL), vastaavasti, kuin terveessä populaatiossa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaneilla isavukonatsolin systeemiset altistukset terapeutin tason alapuolella lisäsivät annokseen liittyen luuston epämuodostumien (ylimääräisiä surkastuneita kylkiluita) insidenssiä jälkeläisissä. Rotilla jälkeläisissä havaittiin myös poskiluiden fuusion insidenssin lisäys annokseen liittyen (ks. kohta 4.6).

Isavukonatsiumsulfaatin antaminen rotilla annoksella 90 mg/kg/vuorokausi (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]) raskauden aikana ja vieroitukseen asti lisäsi pentujen perinataalia kuolleisuutta. *In utero* -altistuksella aktiiviselle muodolle, isavukonatsinille, ei ollut vaikutusta elonjääneiden pentujen hedelmällisyyteen.

<sup>14</sup>C-leimatun isavukonatsiumsulfaatin antaminen suonensisäisesti imettäville rotille johti radioaktiivisen leiman talteenottoon maidosta.

Isavukonatsoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen koiras- tai naarasrotilla, joita hoidettiin suun kautta annokseen 90 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Isavukonatsolilla ei ole havaittavia mutageenisia tai genotoksisia ominaisuuksia. Isavukonatsoli oli negatiivinen käänteismutaatiotestissä bakteereilla, heikosti klastogeeninen sytotoksisilla pitoisuuksilla L5178Y tk+/- hiiren lymfooman kromosomihajoamistestissä, eikä se lisännyt biologisesti merkittävästi tai tilastollisesti merkitsevästi mikrotumien esiintyvyyttä *in vivo* -mikrotumatestissä rotilla.

Isavukonatsoli on osoittautunut karsinogeeniseksi jyrsijöillä suoritetuissa kaksivuotuisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksan ja kilpirauhasen kasvaimet johtuvat todennäköisesti jyrsijöille ominaisesta mekanismista, jolla ei katsovan olevan merkitystä ihmisille. Urosrotilla havaittiin ihon fibroomia ja fibrosarkoomia. Tämän vaikutuksen taustamekanismeja ei tunneta. Naarasrotilla havaittiin endometriumin adenoomia ja kohdun karsinoomia, jotka todennäköisesti johtuvat hormonitoiminnan häiriintymisestä. Näillä vaikutuksilla ei ole turvallisuusmarginaalia. Ihon ja kohdun kasvainten merkitystä ihmisille ei voida poissulkea.

Isavukonatsoli esti hERG-kaliumkanavaa ja L-tyypin kalsiumkanavaa, kun IC<sub>50</sub> oli 5,82 µM ja 6,57 µM vastaavasti (34- ja 38-kertaa proteiiniin sitoutumaton C<sub>max</sub> ihmisillä kun käytettiin suositeltua ihmisten maksimiannosta [MRHD]), vastaavasti). *In vivo* 39 viikon toksikologisissa tutkimuksissa apinoilla ei havaittu QTcF:n pidentymistä annokseen 40 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Ympäristöriskien arviointi on osoittanut, että Cresemba voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Luettelo apuaineista

Mannitoli (E421)  
Rikkihappo (pH:n säätöön)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa paitsi niiden, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C tai 6 tuntia huoneenlämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksi 10 ml:n lasiampulli (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa ja muovilla sinetöity alumiinikorkki.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### Käyttökuntoon saattaminen

Yksi ampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten tulee saattaa käyttökuntoon lisäämällä ampulliin 5 ml injektiovetä. Ampullia on ravistettava kuiva-aineen kokonaan liuottamiseksi. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun konsentraatin tulee olla kirkas eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Se on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

#### Laimentaminen ja antaminen

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen konsentraatin koko käyttövalmiiksi saatettu sisältö tulee siirtää ampullista ja lisätä infuusiopussiin, joka sisältää vähintään 250 ml joko 9 mg/ml natriumkloridi-injektio-liuosta (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuosta. Infuusioliuos sisältää noin 0,8 mg isavukonatsolia millilitraa kohden. Sen jälkeen kun käyttökuntoon saatettu konsentraatti on edelleen laimennettu, liuoksessa saattaa näkyä valkeita tai läpikuultavia isavukonatsolihiukkasia, jotka eivät laskeudu (mutta jotka poistuvat letkunsisäisellä suodatuksella). Laimennettua liuosta on sekoitettava varoen, tai pussia on rullattava hiukkasten muodostumisen minimoimiseksi. Liuoksen tarpeetonta heilutusta tai voimakasta ravistelua tulee välttää. Infuusioliuos tulee antaa käyttäen infuusiolaitteistoa, jossa on letkunsisäinen polyeetterisulfonista (PES) valmistettu suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 µm).

Isavukonatsolia ei tule infusoida samaan letkuun tai kanyyliin samanaikaisesti muiden suonensisäisten valmisteiden kanssa.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jos mahdollista, isavukonatsolin antaminen suonensisäisesti tulee saattaa päätökseen 6 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta huoneenlämpötilassa. Jos tämä ei ole mahdollista, infuusioliuos tulee siirtää jääkaappiin välittömästi laimentamisen jälkeen, ja infuusio on saatettava

päätökseen 24 tunnin sisällä. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Olemassa oleva infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuoksella (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuoksella.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä osittain käytetyt ampullit.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1036/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 lokakuu 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 elokuu 2020

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRESEMBA 100 mg kovat kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kapseli sisältää 100 mg isavukonatsolia (186,3 mg isavukonatsoniumsulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Oranssi (punaruskea) kapselin runko-osa, johon on painettu mustalla “100”, sekä valkea kansiosa, johon on painettu mustalla “C”. Kapselien pituus: 24,2 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Cresemba on tarkoitettu aikuisten

- invasiivisen aspergilloosin hoitoon
- mukormykoosin hoitoon potilailla, joille amfoterisiini B ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Varhainen kohdennettu hoito (ennaltaehkäisevä tai diagnostiikkaan perustuva hoito) voidaan aloittaa odotettaessa taudin varmistusta erityisistä diagnostisista testeistä. Kun tulokset ovat saatavilla, sienilääkehoitoa on säädettävä näiden tulosten mukaan.

#### *Alkuannos*

Suosittelun alkuannos on kaksi kapselia (vastaa 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan (yhteensä 6 annosta).

#### *Ylläpitoannos*

Suosittelun ylläpitoannos on kaksi kapselia (vastaa 200 mg isavukonatsolia) kerran vuorokaudessa alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.

Hoidon kesto on määritettävä kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.1).

Yli 6 kuukauden pitkäaikaishoitoa varten on hyöty–riski-tasapainoa arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

### *Siirtyminen suonensisäiseen infuusioon*

Cresemba on saatavana myös kuiva-aineena välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, joka sisältää 200 mg isavukonatsolia.

Koska hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (98 %, ks. kohta 5.2), vaihto suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelun välillä on mahdollista, kun se on kliinisesti aiheellista.

### *Vanhukset*

Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuspotilailla, kliinistä kokemusta vanhuspotilailla käytöstä on kuitenkin vähän.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokat A ja B) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Cresemban turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Cresemba-kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Cresemba-kapselit tulee niellä kokonaisina. Älä pureskele, murskaa, liuota tai avaa kapseleita.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen antaminen ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen suuren-ritonaviiriannoksen (>200 mg 12 tunnin välein) kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoijien, kuten rifampisiin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoijien, kuten efavirentsin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Yliherkkyys



On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoliryhmän sienilääkkeille. Yliherkkyys isavukonatsolille voi aiheuttaa muun muassa seuraavia haittavaikutuksia: hypotensio, hengitysvaikeudet, hengenahdistus, lääkeihottuma, kutina ja ärsytys.

#### Vakavat ihon haittavaikutukset

Atsoliryhmän sienilääkehoidon aikana on havaittu vakavia ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vakava ihon haittavaikutus, Cresemban käyttö on lopetettava.

#### Sydän ja verisuonisto

##### *QT-ajan lyheneminen*

Isavukonatsoli on vasta-aiheinen potilailla, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä QT-tutkimuksessa isavukonatsoli lyhensi QTc-aikaa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. 200 mg annostelussa pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) ero lumelääkkeeseen oli 13,1 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 17,1; 9,1 millisekuntia]. Kun annosta lisättiin 600 mg:aan, LSM-ero lumelääkkeeseen nähden oli 24,6 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 28,7; 20,4 millisekuntia].

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka nauttivat muita lääkevalmisteita (esim. rufinamidi), joiden tiedetään lyhentävän QT-aikaa.

#### Kohonneet maksan transaminaasit tai hepatiitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita maksan transaminaaseja (ks. kohta 4.8). Kohonneet maksan transaminaasit edellyttivät harvoin isavukonatsolin käytön lopettamista. Maksan entsyymien tarkkailua on harkittava, jos siihen on kliinisesti aihetta. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, kuten isavukonatsolin, käytön yhteydessä on havaittu hepatiittia.

#### Vakava maksan vajaatoiminta

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti lääkeaineen mahdollisen toksisuuden suhteen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

#### Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

##### *CYP3A4/5:n estäjät*

Ketokonatsolin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4/5:n estäjillä voidaan odottaa lievempää vaikutusta. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.5).

##### *CYP3A4/5:n indusoijat*

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitatsonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista antamista lievien CYP3A4/5:n indusoijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.5).

##### *CYP3A4/5:n substraatit mukaan lukien immunosuppressiiviset lääkkeet*

Isavukonatsolia voidaan pitää CYP3A4/5:n lievänä estäjänä, ja systeeminen altistus CYP3A4/5:n metaboloimille lääkevalmisteille voi lisääntyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Isavukonatsolin samanaikainen käyttö CYP3A4/5:n substraattien, kuten immunosuppressiivisten lääkkeiden takrolimuusin, sirolimuusin tai siklosporiinin, kanssa saattaa lisätä systeemistä altistusta näille lääkevalmisteille. Asianmukainen lääkehoidon seuranta ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeellista lääkkeiden samanaikaisen antamisen aikana (ks. kohta 4.5).

#### *CYP2B6:n substraatit*

Isavukonatsoli on CYP2B6:n indusioija. Systeeminen altistus CYP2B6:n metaboloimille lääkevalmisteille voi vähentyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun CYP2B6:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteita, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten syklofosfamidi, annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. CYP2B6:n substraatin efavirensin käyttö on vasta-aiheista, koska efavirensi on kohtalainen CYP3A4/5:n indusioija (ks. kohta 4.3).

#### *P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit*

Isavukonatsoli saattaa lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Lääkevalmisteiden, jotka ovat P-gp:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteiden, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten digoksiini, kolkisiini ja dabigatranieteksilatti, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeellista, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

### Kliinisten tietojen rajoitukset

Isavukonatsolia koskevat kliiniset tiedot mukormykoosin hoidossa rajoittuvat yhteen prospektiiviseen kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen. Tutkimus tehtiin 37 potilaalla, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi ja jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona tai koska muut sienilääkehoidot (etupäässä amfoterisiini B) eivät soveltuneet.

Yksittäisiä *Mucorales*-lajeja koskevat kliiniset tehokkuustiedot ovat hyvin vähäisiä ja ne rajoittuvat usein yhteen tai kahteen potilaaseen (ks. kohta 5.1). Herkkyystietoja oli saatavissa vain pienestä osasta tapauksia. Nämä tiedot osoittavat, että *in vitro* -inhibitioon edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet vaihtelevat suuresti *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien välillä ja ovat yleensä suurempia kuin *Aspergillus*-lajien inhibitioon edellytetyt pitoisuudet. On huomioitava, että annoshakututkimusta mukormykoosissa ei ole tehty, ja että potilaille annettiin sama annos isavukonatsolia kuin mitä käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus isavukonatsolin farmakokinetiikkaan

Isavukonatsoli on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti (ks. kohta 5.2). Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n estäjiä, samanaikainen -antaminen saattaa lisätä isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n indusioijia, samanaikainen antaminen saattaa pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa.

### Lääkevalmisteet, jotka estävät CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän ketokonatsolin kanssa on vasta-aiheista, koska tämä lääkevalmiste voi lisätä merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten klaritromysiini, indinaviiri ja sakinaviiri, voidaan odottaa lievempää vaikutusta niiden suhteellisen voimakkuuden perusteella. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista kohtalaisten ja lievien CYP3A4/5:n estäjien kanssa.

#### Lääkevalmisteet, jotka indusoivat CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten efavirensin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa on vasta-aiheista, koska nämä lääkevalmisteet voivat pienentää merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoidijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitasonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista -antamista lievien CYP3A4/5:n indusoidijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen suuren ritonaviiriannoksen (>200 mg kahdesti vuorokaudessa) antaminen on vasta-aiheista, sillä suurina annoksina ritonaviiri saattaa indusoida CYP3A4/5:tä ja pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

#### Isavukonatsolin mahdollinen vaikutus muiden lääkeaineiden metaboliaan

##### CYP3A4/5:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on kohtalainen CYP3A4/5:n estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4/5:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### CYP2B6:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä CYP2B6:n indusoidija; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa CYP2B6:n substraattien pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa P-gp:n substraattien lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

##### BCRP:n kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on BCRP:n estäjä *in vitro*, ja BCRP:n substraattien plasmapitoisuudet saattavat siksi lisääntyä. Kehotetaan varovaisuuteen, kun isavukonatsolia annetaan samanaikaisesti BCRP:n substraattien kanssa.

##### Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on orgaanisen kationinkuljettajan 2 (OCT2) lievä estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT2:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

## Uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasin (UGT) substraatit

Isavukonatsoli on lievä UGT:n estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lievästi lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

### Yhteisvaikutustaulukko

Isavukonatsolin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 1, joka on järjestetty lääkeryhmittäin (“↑” osoittaa lisääystä, “↓” vähennystä). Jollei muutoin ole ilmoitettu, taulukossa 1 selostetut tutkimukset on suoritettu suositetulla isavukonatsoliannoksella.

### Taulukko 1 Yhteisvaikutukset

<b>Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste lääkeryhmittäin</b>	<b>Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin / AUC-arvon, C<sub>max</sub>-arvon muutoksen geometrinen keskiarvo (%) (Vaikutustapa)</b>	<b>Suosituksot samanaikaiseen käyttöön liittyen</b>
<b><i>Antikonvulsantit</i></b>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (voimakkaat CYP3A4/5:n indusoijat)	Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä (karbamatsepiinin, fenytoiinin ja -pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin aikaansaama CYP3A:n induktio).	Samanaikainen isavukonatsolin ja karbamatsepiinin, fenytoiinin ja pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin antaminen on vasta-aiheista.
<b><i>Bakteerilääkkeet</i></b>		
Rifampisiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90 % C <sub>max</sub> : ↓ 75 %  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Rifabutiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifabutiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Nafsilliini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja nafsilliinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Klaritromysiini (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
<b><i>Sienilääkkeet</i></b>		
Ketokonatsoli (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422 % C <sub>max</sub> : ↑ 9 %  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsolin ja ketokonatsolin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<b><i>Yrttilääkkeet</i></b>		

Mäkikuisma (voimakas CYP3A4/5:n indusoiija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4:n induktio).	Isavukonatsolin ja mäkikuisman samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<b>Immunosuppressiiviset lääkkeet</b>		
Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi (CYP3A4/5:n substraattit)	Siklosporiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 % C <sub>max</sub> : ↑ 6 %  Sirolimuusi: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84 % C <sub>max</sub> : ↑ 65 %  Takrolimuusi: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125 % C <sub>max</sub> : ↑ 42 %  (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi: plasmatasojen tarkkailu ja tarvittaessa asianmukainen annoksen muuttaminen.
Mykofenolaattimofetiili (MMF) (UGT:n substraatti)	Mykofenolihappo (MPA, aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35 % C <sub>max</sub> : ↓ 11 %  (UGT:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. MMF: kehotetaan tarkkailemaan MPA:han liittyviä toksisuuksia.
Prednisoni (CYP3A4:n substraatti)	Prednisoloni (aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 % C <sub>max</sub> : ↓ 4 %  (CYP3A4:n esto)  Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<b>Morfiinijohdokset</b>		
Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili) (CYP3A4/5:n substraatti)	Ei tutkittu. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdospitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili): huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Metadoni (CYP3A4/5:n, 2B6:n ja 2C9:n substraatti)	S-metadoni (inaktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri) AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35 % C <sub>max</sub> : ↑ 1 % Terminaalinen puoliintumisaika lyheni 40 % R-metadoni (aktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri). AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10 % C <sub>max</sub> : ↑ 4 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metadoni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.

	(CYP2B6:n induktio)	
<b><i>Syöpälääkkeet</i></b>		
Vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini) (P-gp:n substraatit)	Ei tutkittu. Vinka-alkaloidien pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Vinka-alkaloidit: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Syklofosfamidi (CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Syklofosfamidipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Syklofosfamidi: huolellinen tarkkailu lääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Metotreksaatti (BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n substraatti)	Metotreksaatti: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3 % C <sub>max</sub> : ↓ 11 %  7-hydroksimetaboliitti: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 % C <sub>max</sub> : ↑ 15 %  (Mekanismi tuntematon)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metotreksaatti: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Muut syöpälääkkeet (daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani) (BCRP:n substraatit)	Ei tutkittu. Daunorubisiinin, doksorubisiinin, imatinibin, irinotekaanin, lapatinibin, mitoksantronin, topotekaanin pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni tai topotekaani: huolellinen tarkkailu mahdollisten lääkeaineiden toksisuuksien suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
<b><i>Antiemetit</i></b>		
Aprepitanti (lievä CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<b><i>Verensokeria alentavat aineet</i></b>		
Metformiini (OCT1:n, OCT2:n ja MATE1:n substraatti)	Metformiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52 % C <sub>max</sub> : ↑ 23 %  (OCT2:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metformiini: voi edellyttää annoksen pienentämistä.
Repaglinidi (CYP2C8:n ja OATP1B1:n substraatti)	Repaglinidi: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8 % C <sub>max</sub> : ↓ 14 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Repaglinidi: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Antikoagulantit</i></b>		
Dabigatraanieteksilaatti (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin pitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dabigatraanieteksilaatin hoitoindeksi on kapea ja sitä on tarkkailtava, sekä tarvittaessa

		pienennettävä annosta.
Varfariini (CYP2C9:n substraatti)	S-varfariini AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11 % C <sub>max</sub> : ↓ 12 % R-varfariini AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20 % C <sub>max</sub> : ↓ 7 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Varfariini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b>Retroviruslääkkeet</b>		
Lopinaviiri 400 mg / Ritonaviiri 100 mg (CYP3A4/5:n voimakkaat estäjät ja substraatit)	Lopinaviiri: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27 % C <sub>max</sub> : ↓ 23 % C <sub>min, ss</sub> : ↓ 16 % <sup>a</sup> ) Ritonaviiri: AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31 % C <sub>max</sub> : ↓ 33 %  (Mekanismi tuntematon)  Isavukonatsoli: AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96 % C <sub>max</sub> : ↑ 74 %  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.  Lopinaviiri/ritonaviiri: annoksen muuttamista ei edellytetä, jos annetaan lopinaviiria 400 mg / ritonaviiria 100 mg 12 tunnin välein, mutta huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen.
Ritonaviiri (>200 mg:n annoksina 12 tunnin välein) (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Ritonaviiri saattaa suurina annoksina pienentää merkittävästi isavukonatsolipitoisuuksia.  (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikainen isavukonatsolin ja suurien ritonaviiriannosten (>200 mg 12 tunnin välein) antaminen on vasta-aiheista.
Efavirentsi (CYP3A4/5:n kohtalainen indusoija ja CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Efavirentsipitoisuudet saattavat pienentyä.  (CYP2B6:n induktio)  Isavukonatsolilääkkeen pitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja efavirentsin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Etraviriini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti.  (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja etraviriinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Indinaviiri (CYP3A4/5:n voimakas estäjä ja substraatti)	Indinaviiri: <sup>b</sup> AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36 % C <sub>max</sub> : ↓ 52 %  (Mekanismi tuntematon)  Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Indinaviiri: huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Sakinaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä)	Ei tutkittu. Sakinaviiripitoisuudet saattavat	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista;

	<p>pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4:n esto)</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.</p> <p>Sakinaviiri: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen</p>
<p>Muut proteaasinestäjät (esim. fosamprenaviiri) (CYP3A4/5:n voimakkaat tai kohtalaiset estäjät ja substraatit)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>Proteaasinestäjän pitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4:n esto)</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Proteaasinestäjät: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.</p>
<p>Muut NNRTI-lääkkeet (esim. nevirapiini) (CYP3A4/5:n ja 2B6:n indusioijat ja substraatit)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>NNRTI-pitoisuudet saattavat pienentyä (isavukonatsolin aikaansaama CYP2B6:n induktio) tai lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>NNRTI-lääkkeet: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.</p>
<b>Antasidit</b>		
<p>Esomepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)</p>	<p>Isavukonatsoli: AUC<sub>tau</sub>: ↑ 8 % C<sub>max</sub>: ↑ 5 %</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Esomepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p>
<p>Omepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)</p>	<p>Omepratsoli: AUC<sub>inf</sub>: ↓ 11 % C<sub>max</sub>: ↓ 23 %</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Omepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p>
<b>Lipidejä alentavat aineet</b>		
<p>Atorvastatiini ja muut statiinit (CYP3A4:n substraatit esim. simvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini) (CYP3A4/5:n ja/tai BCRP:n substraatit)</p>	<p>Atorvastatiini : AUC<sub>inf</sub>: ↑ 37 % C<sub>max</sub>: ↑ 3 %</p> <p>Muita statiineja ei tutkittu.</p> <p>Statiinipitoisuudet saattavat lisääntyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n tai BCRP:n esto)</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Atorvastatiinilla saatujen tulosten perusteella statiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.</p> <p>Kehotetaan tarkkailemaan statiineille tyypillisiä haittavaikutuksia.</p>
<p>Pioglitasoni (lievä CYP3A4/5:n indusioija)</p>	<p>Ei tutkittu.</p> <p>Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä.</p> <p>(CYP3A4/5:n induktio)</p>	<p>Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.</p>
<b>Rytmihäiriölääkkeet</b>		
<p>Digoksiini</p>	<p>Digoksiini:</p>	<p>Isavukonatsoliannoksen</p>



(P-gp:n substraatti)	AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25 % C <sub>max</sub> : ↑ 33 %  (P-gp:n esto)	muuttaminen ei ole tarpeellista. Digoksiini: seerumin digoksiinipitoisuuksia on tarkkailtava ja käytettävä digoksiiniannoksen titraukseen.
<b><i>Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet</i></b>		
Etinyyliestradioli ja noretisteroni (CYP3A4/5:n substraatit)	Etinyyliestradioli AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 % C <sub>max</sub> : ↑ 14 % Noretisteroni AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16 % C <sub>max</sub> : ↑ 6 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Etinyyliestradioli ja noretisteroni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Yskänlääkkeet</i></b>		
Dekstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti)	Dekstrometorfaani: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18 % C <sub>max</sub> : ↑ 17 % Dekstrorfaani (aktiivinen metaboliitti): AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 % C <sub>max</sub> : ↓ 2 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dekstrometorfaani: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Bentsodiatsepiinit</i></b>		
Midatsolaami (CYP3A4/5:n substraatti)	Oraalinen midatsolaami: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103 % C <sub>max</sub> : ↑ 72 %  (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Midatsolaami: suositellaan kliinisten merkkien ja oireiden huolellista tarkkailua ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.
<b><i>Kihtilääkkeet</i></b>		
Kolkisiini (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Kolkisiinipitoisuudet saattavat lisääntyä.  (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kolkisiinilla on kapea hoitoindeksi ja sitä on tarkkailtava, tarvittaessa pienennettävä annosta.
<b><i>Luontaistuotteet</i></b>		
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	Kofeiini: AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 % C <sub>max</sub> : ↓ 1 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kofeiini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<b><i>Tupakoinnin lopettamislääkkeet</i></b>		
Bupropioni (CYP2B6:n substraatti)	Bupropioni: AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42 % C <sub>max</sub> : ↓ 31 %  (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Bupropioni: tarvittaessa annoksen lisäys.

NNRTI, ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymi estäjä; P-gp, P-glykoproteiini.

<sup>a)</sup> jäännöspitoisuuksien keskiarvon pienenemis-%

<sup>b)</sup> Indinaviiria tutkittiin vain yhden 400 mg:n isavukonatsoliannoksen jälkeen.

AUC<sub>inf</sub> = plasmapitoisuus-aika -profiileissa äärettömyyteen ekstrapoloitu alue ; AUC<sub>tau</sub> = alue plasmapitoisuus-aika -profiileissa vakaan tilan 24 h aikana; C<sub>max</sub> = plasmapitoisuuden huippu; C<sub>min,ss</sub> = jäännöspitoisuudet vakaassa tilassa.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Cresemban käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Cresembaa ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi potilailla, joilla on vakavia tai mahdollisesti hengenvaarallisia sieni-infektioita. Heillä voidaan käyttää isavukonatsolia, jos odotetut hyödyt kumoavat mahdolliset riskit sikiölle.

### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Cresembaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

### Imetys

Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimillä ovat osoittaneet isavukonatsolin/metaboliittien erittymisen maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Imetys on keskeytettävä Cresemba-hoidon ajaksi.

### Hedelmällisyys

Isavukonatsolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä koiras- tai naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isavukonatsolilla on mahdollisesti kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on vältettävä ajamista tai koneiden käyttöä, jos ilmenee oireita: sekavuustila, uneliaisuus, pyörtyminen ja/tai heitehuimaus.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tavallisimmat hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat kohonneet maksa-arvot (7,9 %), pahoinvointi (7,4 %), oksentaminen (5,5 %), hengenahdistus (3,2 %), vatsakipu (2,7 %), ripuli (2,7 %), injektiokohdan reaktio (2,2 %), päänsärky (2,0 %), hypokalemia (1,7 %) ja ihottuma (1,7 %).

Haittavaikutukset, jotka useimmin aiheuttivat isavukonatsolihoitoon keskeyttämisen pysyvästi, olivat sekavuustila (0,7 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (0,7 %), veren bilirubiinin lisääntyminen (0,5 %), kouristus (0,5 %), hengenahdistus (0,5 %), epilepsia (0,5 %), hengitysvajaus (0,5 %) ja oksentaminen (0,5 %).

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 2 on esitetty isavukonatsolin haittavaikutukset invasiivisten sieni-infektioiden hoidossa elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 2 Haittavaikutusten yhteenveto MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan**

<b>Elinjärjestelmä luokitus</b>	<b>Lääkeaineiden haittavaikutukset</b>
<b>Veri ja imukudos</b>	
melko harvinainen	neutropenia, trombosytopenia <sup>^</sup> , pansytopenia, leukopenia <sup>^</sup> , anemia <sup>^</sup>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
melko harvinainen	yliherkkyys <sup>^</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
yleinen	hypokalemia, alentunut ruokahalu
melko harvinainen	hypomagnesemia, hypoglykemia, hypoalbuminemia, virheravitsemus <sup>^</sup> ,
<b>Psykkiset häiriöt</b>	
yleinen	hourailu <sup>^#</sup> ;
melko harvinainen	masennus, unettomuus <sup>^</sup>
<b>Hermosto</b>	
yleinen	päänsärky, uneliaisuus
melko harvinainen	kouristus <sup>^</sup> , pyörtyminen, heitehuimaus, parestesia <sup>^</sup> , enkefalopatia, pyöritys, ääreishermoston sairaus, dysgeusia,
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
melko harvinainen	huimaus
<b>Sydän</b>	
melko harvinainen	eteisvärinä, takykardia, bradykardia <sup>^</sup> , sydämentykytykset  eteislepatus, elektrokardiogrammin lyhentynyt QT, supraventrikulaarinen takykardia, kammiolisälyönnit, eteislisälyönnit

<b>Verisuonisto</b>	
yleinen	tromboflebiitti <sup>^</sup>
melko harvinainen	verenkierron kollapsi, hypotensio
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
yleinen	hengenahdistus <sup>^</sup> , akuutti hengitysvajaus <sup>^</sup>
melko harvinainen	bronkospasmi, tiheä hengitys, veriyskä, nenäverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
yleinen	oksentaminen, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu <sup>^</sup> ,
melko harvinainen	dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus
<b>Maksa ja sappi</b>	
yleinen	kohonneet maksa-arvot <sup>^#</sup>
melko harvinainen	Hepatomegalia, hepatiitti
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
yleinen	ihottuma <sup>^</sup> , kutina
melko harvinainen	petekia, kaljuus, lääkeihottuma, dermatiitti <sup>^</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
melko harvinainen	selkäkipu
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
yleinen	munuaisten vajaatoiminta
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
yleinen	Rintakipu <sup>^</sup> ; väsymys
melko harvinainen	perifeerinen turvotus <sup>^</sup> , huonovointisuus, astenia

<sup>^</sup> Osoittaa, että asianomaiset suositellut termit (ns. "preferred terms") ryhmittäytyivät yhdeksi lääketieteelliseksi käsitteeksi.

<sup>#</sup> Ks. tuonnempana kohta Eräiden hättävääikutusten kuvaus

### Eräiden hättävääikutusten kuvaus

Hourailu sisältä sekavuustilareaktiot.

Kohonneisiin maksa-arvoihin sisältyvät tapahtumat: alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, veren bilirubiinin lisääntyminen, veren laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen, gamma-glutamylitransferaasin lisääntyminen, maksaentsyymien lisääntyminen, epänormaali maksan toiminta, hyperbilirubinemia, epänormaali maksan toimintatesti ja transaminaasien lisääntyminen.

### Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Satunnaistetussa aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti, kohonneet maksan transaminaasiarvot (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi) olivat > 3 x normaaliarvon yläraja (ULN) tutkimuksen lopussa 4,4 %:lla isavukonatsolia saaneista potilaista. Isavukonatsoli aiheutti huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista (> 10 x ULN) 1,2 %:lla potilaista.

### Epäillyistä hättävääikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävääikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Isavukonatsolin supratherapeuttisia annoksia (vastaa 600 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) on arvioitu QT-tutkimuksessa ja havaittu terapeuttiseen annosryhmään (vastaa annosta 200 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) verrattuna yleisemmin mm. oireita: päänsärky, heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus, huomiokyvyn häiriöt, dysgeusia, kuiva suu, ripuli, suun hypestesia, oksentaminen, kuumat aallot, ahdistus, levottomuus, sydämentykytykset, takykardia, valonarkuus ja nivelkipu

### Yliannostuksen hoito

Hemodialyysi ei poista isavukonatsolia. Isavukonatsolille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sienilääke systeemiseen käyttöön, ATC-koodi: J02AC05

### Vaikutusmekanismi

Isavukonatsoli on aktiivinen muoto, joka muodostuu suun kautta tai suonensisäisen isavukonatsoniumsulfaatin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Isavukoatsolilla vaikuttaa fungisidisesti estämällä sienien solukalvon avainkomponentin ergosterolin synteesiä estämällä sytokromi P450 -riippuvaista entsyymiä lanosteroli-14-alfademetylaasia, joka vastaa lanosterolin muuttamisesta ergosteroliksi. Tämä johtaa metyloitujen steroliesiasteiden kasautumiseen ja ergosterolin loppumiseen solukalvossa, mikä heikentää siten sienisolukalvon rakennetta ja toimintaa.

### Mikrobiologia

Disseminoituneen ja keuhko aspergilloosin eläinmalleissa tehokkuudessa tärkeä farmakodynaaminen indeksi (PD) saadaan jakamalla pitoisuus–aika–käyrän alle jäävä pinta-ala pienimmällä estävällä pitoisuudella (MIC) (AUC/MIC).

*In vitro* MIC:n ja kliinisen vasteen välillä ei voitu todeta selvää korrelaatiota eri lajeilla (*Aspergillus* ja *Mucorales*).

*Aspergillus*-lajien ja *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet *in vitro* ovat vaihdelleet suuresti. Yleensä *Mucorales*-lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet ovat suurempia kuin mitä edellytetään useimpien *Aspergillus*-lajien estämiseksi.

Kliininen tehokkuus on osoitettu seuraaville *Aspergillus*-lajeille: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (ks. tarkemmin alla).

### Resistenssimekanismi (resistenssimekanismit)

Alentunut herkkyys triatsolisienilääkkeille on liitetty mutaatioihin sienen *cyp51A*- ja *cyp51B*-geeneissä, jotka koodaavat ergosterolin biosynteesiin liittyvää kohdeproteiinia lanosteroli-14-alfademetylaasia. On havaittu sienikantoja, joiden herkkyys isavukonatsolille on alentunut *in vitro*, eikä ristiresistenssiä vorikonatsolin ja muiden triatsolisienilääkkeiden kanssa voida poissulkea.

### Raja-arvot

EUCASTin MIC -raja-arvot on määritelty seuraaville lajeille (herkkä S, resistentti R):

- *Aspergillus fumigatus*: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
- *Aspergillus nidulans*: S ≤ 0,25 mg/l, R > 0,25 mg/l
- *Aspergillus terreus*: S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi muille *Aspergillus*-lajeille.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Invasiivisen aspergilloosin hoito*

Isavukonatsolin turvallisuutta ja tehoa potilaiden hoitamiseksi, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, on arvioitu aktiivisesti -kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti. Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT, intention-to-treat) 258 potilasta sai isavukonatsolia ja 258 potilasta sai vorikonatsolia. Isavukonatsolia annettiin suonensisäisesti (vastasi 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan, mitä seurasi suonensisäinen tai suun kautta tapahtunut hoito kerran vuorokaudessa (vastasi 200 mg isavukonatsolia). Tutkimussuunnitelman mukainen hoidon maksimikesto oli 84 vuorokautta. Hoidon keston mediaani oli 45 vuorokautta.

Kokonaisvastetta hoidon päättyessä (EOT, end-of-treatment) myITT-populaatiossa (potilaat, joilla oli todettu ja todennäköinen invasiivinen aspergilloosi perustuen sytologiseen testaukseen, histologiseen testaukseen, viljelytestaukseen tai galaktomannaanin testaukseen) arvioi riippumaton sokkoutettu arviointikomitea. MyITT-populaatio koostui 123 potilaasta, jotka saivat isavukonatsolia, ja 108 potilaasta, jotka saivat vorikonatsolia. Kokonaisvaste tässä populaatiossa oli n = 43 (35 %) isavukonatsolin ja n = 42 (38,9 %) vorikonatsolin suhteen. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 4,0% (95 % luottamusväli: -7,9; 15,9).

Yleinen kuolleisuus vuorokautena 42 tässä populaatiossa oli 18,7 % isavukonatsolille ja 22,2 % vorikonatsolille. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 2,7 (95 % luottamusväli: -12,9; 7,5).

#### *Mukormykoosin hoito*

Avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 37 potilasta, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi, saivat isavukonatsolia saman annostusohjeen mukaan kuin käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon. Hoidon keston mediaani oli 84 vuorokautta mukormykoosipotilasjoukossa kokonaisuudessaan ja 102 vuorokautta 21 potilaalla, joita ei ollut aiemmin hoidettu mukormykoosin suhteen. Potilailla, joilla oli riippumattoman arviointikomitean (DRC) määrittelemä todennäköinen tai todettu mukormykoosi, yleinen kuolleisuus vuorokautena 84 oli 43,2 % (16/37) kokonaispotilasjoukossa, 42,9 % (9/21) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona ja 43,8 % (7/16) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ja joiden oli todettu reagoivan huonosti aiempaan sienilääkehoitoon tai jotka eivät sietäneet aiempaa sienilääkehoitoa (etupäässä amfoterisiini B- -pohjaisia hoitoja). DRC:n arvioima hoidon kokonaisuonnistuminen sen päättyessä oli 11/35 (31,4 %), kun 5 potilasta arvioitiin kokonaan parantuneiksi ja 6 potilasta osittain parantuneiksi. Vakaa vaste havaittiin lisäksi 10/35 potilaalla

(28,6 %). *Rhizopus* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista neljällä potilaalla yhdeksästä oli suotuinen vaste isavukonatsoliin. *Rhizomucor* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista yhdelläkään viidestä potilaasta ei havaittu suotuisia vasteita. Kliininen kokemus on hyvin vähäistä muilla lajeilla (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Cresemba-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien invasiivisen aspergilloosin ja mukormykoosin hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Isavukonatsoniumsulfaatti on vesiliukoinen aihiolääke (prodrug), joka voidaan antaa suonensisäisenä infuusiona tai suun kautta kovina kapseleina. Antamisen jälkeen plasman esteraasit hydrolysoivat isavukonatsoniumin nopeasti aktiivisen muodon isavukonatsoliksi. Aihiolääkkeen pitoisuudet plasmassa on erittäin pienet ja havaittavissa vain lyhyen ajan suonensisäisen annostelun jälkeen.

#### Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä koehenkilöillä aktiivisen muodon isavukonatsoli imeytyy ja saavuttaa plasman maksimipitoisuudet ( $C_{max}$ ) suunnilleen 2–3 tuntia yksittäisen ja usean annostelun (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3 Isavukonatsolin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit Cresemban suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen**

Parametri Tilastotiedot	Isavukonatsoli 200 mg (n = 37)	Isavukonatsoli 600 mg (n = 32)
<b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b>		
Keskiarvo	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
<b><math>t_{max}</math> (h)</b>		
Mediaani	3,0	4,0
Väli	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
<b>AUC (h•ng/ml)</b>		
Keskiarvo	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Kuten alla olevassa taulukossa 4 on esitetty, isavukonatsolin absoluuttinen hyötyosuus on 98 % yhden suun kautta otetun Cresemba-annoksen antamisen jälkeen. Näiden havaintojen perusteella voidaan vaihtaa suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelu välillä.

**Taulukko 4 Suun kautta tapahtuvan ja suonensisäisen annostelun välinen farmakokineettinen vertailu (keskiarvo)**

	ISA 400 mg suun kautta	ISA 400 mg i.v.
AUC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Puoliintumisaika (h)	110	115

#### *Ruuan vaikutus imeytymiseen*

Cresemban antaminen suun kautta (vastaa 400 mg isavukonatsolia) runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi isavukonatsolin  $C_{max}$  -arvoa 9 %:lla ja lisäsi AUC-arvoa 9 %:lla. Cresembaa voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

### Jakautuminen

Isavukonatsoli jakautuu laajasti niin että vakaan tilan jakautumistilavuus ( $V_{ss}$ ) oli suunnilleen 450 l. Isavukonatsoli sitoutuu ihmisen plasmaproteiineihin (> 99 %), etupäässä albumiiniin.

### Biotransformaatio

*In vitro*- / *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4, CYP3A5 ja sitten uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasit (UGT) liittyvät isavukonatsolin metaboliaan.

Yksittäisten [syaani- $^{14}C$ ] isavukonatsolin- ja [pyridinyylimetyyli- $^{14}C$ ] isavukonatsolin sulfaattiannosten jälkeen ihmisillä tunnistettiin aktiivisen muodon (isavukonatsoli) ja inaktiivisen pilkkoutumistuotteen lisäksi monia vähäisempiä metaboliitteja. Aktiivisen muodon isavukonatsolia lukuun ottamatta yksittäisiä metaboliitteja ei havaittu AUC-arvolla > 10 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaisuutena.

### Eliminaatio

Radioaktiivisesti leimatun isavukonatsolin sulfaatin suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen terveille koehenkilöille ulosteesta otettiin talteen keskimäärin 46,1 % radioaktiivisesta annoksesta ja 45,5 % otettiin talteen virtsasta.

Munuaisten erittämä puhdas isavukonatsoli oli vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta.

Inaktiivinen pilkkoutumistuote eliminoituu etupäässä aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit sitten munuaisten erittämänä.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimukset terveillä koehenkilöillä ovat osoittaneet, että isavukonatsolin farmakokinetiikka on suhteellista 600 mg:n vuorokausiannokseen asti.

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *Pediatriset potilaat*

Farmakokinetiikkaa ei ole vielä arvioitu pediatrisilla (< 18 vuoden ikäisillä) potilailla. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Isavukonatsolin kokonais- $C_{max}$ - ja -AUC-arvoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia koehenkilöillä, joilla oli lievä, kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Faasin 3 tutkimuksissa isavukonatsolia saaneista 403 potilaasta 79:llä (20 %) munuaiskerästen suodatusnopeus (GFR) arvioitiin pienemmäksi kuin 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien ne potilaat, joilla on krooninen munuaissairaus. Isavukonatsolia ei voida dialysoida helposti (ks. kohta 4.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Sen jälkeen kun 100 mg:n annos isavukonatsolia annettiin 32 potilaalle, joilla oli lievä (Child-Pugh -luokka A) maksan vajaatoiminta, ja 32 potilaalle, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (16 suonensisäistä ja 16 oraalista potilasta Child-Pugh -luokkaa kohti), pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 64 % Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 84 % Child-Pugh -luokan B ryhmässä suhteessa 32 ikä- ja painotäsmätyyn terveeseen koehenkilöön, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskimääräiset plasmapitoisuudet ( $C_{max}$ ) olivat 2 % pienempiä Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 30 % pienempiä Child-Pugh -luokan B ryhmässä. Farmakokineettinen populaatioarviointi terveillä koehenkilöillä ja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, osoitti, että lievän ja kohtalaisen häiriön populaatioissa oli 40 % ja 48 % pienemmät isavukonatsolin poistuma-arvot (CL), vastaavasti, kuin terveessä populaatioissa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.



Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaneilla isavukonatsolin systeemiset altistukset terapeutin tason alapuolella lisäsivät annokseen liittyen luuston epämuodostumien (ylimääräisiä surkastuneita kylkiluita) insidenssiä jälkeläisissä. Rotilla jälkeläisissä havaittiin myös poskiluiden fuusion insidenssin lisäys annokseen liittyen (ks. kohta 4.6).

Isavukonatsiumsulfaatin antaminen rotilla annoksella 90 mg/kg/vuorokausi (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]) raskauden aikana ja vieroitukseen asti lisäsi pentujen perinataalia kuolleisuutta. *In utero* -altistuksella aktiiviselle muodolle, isavukonatsinille, ei ollut vaikutusta eloonjääneiden pentujen hedelmällisyyteen.

<sup>14</sup>C-leimatun isavukonatsiumsulfaatin antaminen suonensisäisesti imettäville rotille johti radioaktiivisen leiman talteenottoon maidosta.

Isavukonatsoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen koiras- tai naarasrotilla, joita hoidettiin suun kautta annokseen 90 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Isavukonatsolilla ei ole havaittavia mutageenisia tai genotoksisia ominaisuuksia. Isavukonatsoli oli negatiivinen käänteismutaatiotestissä bakteereilla, heikosti klastogeeninen sytotoksisilla pitoisuuksilla L5178Y tk+/- hiiren lymfooman kromosomihajoamistestissä, eikä se lisännyt biologisesti merkittävästi tai tilastollisesti merkitsevästi mikrotumien esiintyvyyttä *in vivo* -mikrotumatestissä rotilla.

Isavukonatsoli on osoittautunut karsinogeeniseksi jyrsijöillä suoritetuissa kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksan ja kilpirauhasen kasvaimet johtuvat todennäköisesti jyrsijöille ominaisesta mekanismista, jolla ei katsovan olevan merkitystä ihmisille. Urosrotilla havaittiin ihon fibromia ja fibrosarkoomia. Tämän vaikutuksen taustamekanismeja ei tunneta. Naarasrotilla havaittiin endometriumin adenomia ja kohdun karsinomia, jotka todennäköisesti johtuvat hormonitoiminnan häiriintymisestä. Näillä vaikutuksilla ei ole turvallisuusmarginaalia. Ihon ja kohdun kasvainten merkitystä ihmisille ei voida poissulkea.

Isavukonatsoli esti hERG-kaliumkanavaa ja L-tyypin kalsiumkanavaa, kun IC<sub>50</sub> oli 5,82 µM ja 6,57 µM vastaavasti (34- ja 38-kertaa proteiiniin sitoutumaton C<sub>max</sub> ihmisillä kun käytettiin suositeltua ihmisten maksimiannosta [MRHD]), vastaavasti). *In vivo* 39 viikon toksikologisissa tutkimuksissa apinoilla ei havaittu QTcF:n pidentymistä annokseen 40 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Ympäristöriskien arviointi on osoittanut, että Cresemba voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Luettelo apuaineista

Kapseli sisältää  
magnesiumsitraatti (vedetön)  
mikrokiteinen selluloosa  
talkki

vedetön kolloidinen piioksidi  
steariinihappo

#### Kapselin kuori sisältää

hypromelloosi  
puhdistettu vesi  
punainen rautaoksidi (E172) (vain kapselin kuori)  
titaanidioksidi (E171)  
gellaanikumi  
kaliumasettaatti  
dinatriumedetaatti  
natriumlaurylisulfaatti

#### Painomuste

sellakka  
propyleeniglykoli  
kaliumhydroksidi  
musta rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

30 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

14 kovaa kapselia (kahdessa alumiinisessa läpipainopakkauksessa) niin että kukin kapselilokero on yhdistetty kuivatusainelokeroon.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1036/002

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 lokakuu 2015  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 elokuu 2020

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN  
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritely Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kartonkikotelo lasiampullille, joka sisältää 200 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten  
isavukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin ampulli sisältää 200 mg isavukonatsolia (vastaa 372,6 mg isavukonatsoniumsulfaattia)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: mannitoli (E421) ja rikkihappo

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
1 lasiampulli

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suonensisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Käytä suodattimella varustettua infuusioletkua.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**



Säilytä jääkaapissa.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1036/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Myyntipäällyksmerkintä lasiampullissa, joka sisältää 200 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

isavukonatsoli

IV käyttö käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

200 mg

**6. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kartonkipakkaus 100 mg koville kapseleille**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRESEMBA 100 mgovat kapselit  
isavukonatsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Kukin kova kapseli sisältää 100 mg isavukonatsolia (186,3 mg isavukonatsoniumsulfaattina)

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Otetaan suun kautta.

Läpipainopakkaus sisältää myös kuivatusainetta. Älä niele kuivatusainetta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/15/1036/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CRESEMBA 100 mg kovat kapselit

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**Läpipainopakkaus 100 mg koville kapseleille**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

CRESEMBA 100 mg kovat kapselit  
isavukonatsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

Älä niele kuivatusainetta

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos isavukonatsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa
3. Miten Cresembaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cresemban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Cresemba on**

Cresemba on sienilääke, joka sisältää vaikuttavana aineena isavukonatsolia.

##### **Miten Cresemba vaikuttaa**

Isavukonatsoli vaikuttaa tappamalla infektion aiheuttavan sienen tai lopettamalla sen kasvun.

##### **Mihin Cresembaa käytetään**

Cresembaa käytetään aikuisilla seuraavien sieni-infektioiden hoitamiseksi:

- invasiivinen aspergilloosi (Aspergillus-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio);
- mukormykoosi (Mucorales-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio) sellaisilla potilailla, joille amfoterisiini B -hoito ei sovellu.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa**

##### **Älä käytä Cresembaa**

- jos olet allerginen isavukonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on sydänvika, josta käytetään nimitystä familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä,
- **jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
  - ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
  - suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
  - rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
  - karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
  - barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
  - fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
  - mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
  - efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
  - nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Cresembaa:

- jos sinulla on aiemmin ollut allerginen reaktio muihin atsoliryhmän sienilääkehoitoihin, kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli,
- jos sinulla on vakava maksasairaus. Lääkärin tulee tarkkailla sinua mahdollisten haittavaikutusten varalta.

### **Tarkkaile haittavaikutuksia**

**Lopeta heti Cresemban käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia - nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyydestä).

### **Ongelmat Cresemba-tiputuksen aikana**

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- alhainen verenpaine, hengästyneisyys, pahoinvointi, huimaus, päänsärky, kihelmöinti – lääkärisi saattaa päättää lopettaa infuusion.

### **Muutokset maksan toiminnassa**

Cresemba saattaa joskus vaikuttaa maksan toimintaan. Lääkärisi saattaa suorittaa verikokeita tämän lääkkeen ottamisen aikana.

### **Iho-ongelmat**

Kerro heti lääkärille, jos iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin muodostuu vakavia rakkuloita.

### **Lapset ja nuoret**

Cresembaa ei pidä käyttää nuoremmilla kuin 18 vuoden ikäisillä lapsilla tai nuorilla, koska sen käytöstä ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Cresemba**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Cresemban toimintaan tai Cresemba voi vaikuttaa niiden toimintaan, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
- suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
- rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- barbituraattilääkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
- fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- mäkikuisma, joka on masennuksen hoitoon käytetty kasvirohdos,
- efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Jollei lääkärisi toisin määrää, älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rufinamidi tai muut lääkkeet, jotka lyhentävät QT-väliä sydänsähkökäyrässä (ECG),
- aprepitantti, jota käytetään syöpähoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentamisen estämiseen,
- prednisoni, jota käytetään nivelreuman hoitoon,
- pioglitatsoni, jota käytetään diabeteksen hoitoon.



Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden annostuksen muuttaminen tai tarkkailu voi olla tarpeen lääkkeiden halutun vaikutuksen varmistamiseksi:

- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään siirteen hylkimisen estoon,
- syklofosfamidi, jota käytetään syövän hoitoon,
- digoksiini, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan tai rytmihäiriöiden hoitoon,
- kolkisiini, jota käytetään kihtikohtauksen hoitoon,
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään verihyytymien estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,
- klaritromysiini, jota käytetään bakteeri-infektioihin,
- sakinaviiri, fosamprenaviiri, indiraviiri, nevirapiini, lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- alfentaniili, fentanyl, joita käytetään voimakkaaseen kipuun,
- vinkristiini, vinblastiini, joita käytetään syövän hoitoon,
- mykofenolaattimofetiili (MMF), jota käytetään elinsiirtopotilailla,
- midatsolaami, jota käytetään vakavan unettomuuden ja stressin hoitoon,
- bupropioni, jota käytetään masennuksen hoitoon,
- metformiini, jota käytetään diabeteksen hoitoon,
- daunorubisiiniin doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani, joita käytetään erilaisten syöpien hoitoon.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Cresembaa, jos olet raskaana, ellei lääkärisi toisin määrää. Ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen tai vahingoittaako se lasta.

Älä imetä, jos käytät Cresembaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Cresemba voi tehdä sinut sekavaksi, väsyneeksi tai uniseksi. Se voi saada sinut myös menettämään tajunnan. Tämän vuoksi ole erittäin varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita.

## **3. Miten Cresembaa käytetään**

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Cresembaa sinulle.

### **Alkuannos kahden ensimmäisen vuorokauden (48 tunnin) ajan**

Suosittelut annos on yksi ampulli 8 tunnin välein.

### **Normaaliannos kahden ensimmäisen vuorokauden jälkeen**

Tämä aloitetaan 12–24 tuntia viimeisen aloitusannoksesi jälkeen. Suositeltu annos on yksi ampulli kerran vuorokaudessa.

Sinulle annetaan tämä annos, kunnes lääkäri toisin kehottaa. Cresemba-hoidon kesto voi olla pitempi kuin 6 kuukautta, jos lääkärisi pitää sitä tarpeellisena.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ampullin tiputuksella verisuoneen.

### **Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi**

Jos arvelet, että sinulle on annettu liikaa Cresembaa, kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Sinulle voi tulla muita haittavaikutuksia, kuten:

- päänsärky, tunnet huimausta, levottomuutta tai unisuutta,
- kihelmöinti, heikentynyt suun tuntoaisti,
- huomiokyvyn ongelmat, kuumat aallot, ahdistus, nivelkipu,

- makujen muuttuminen, kuiva suu, ripuli, oksentaminen,
- tunnet sydämen sykkeen, nopeampi sydämen syke, olet herkempi valolle.

### **Jos unohdat käyttää Cresembaa**

Koska saat tätä lääkettä tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, ei ole todennäköistä että annos jäisi väliin. Kerro kuitenkin lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos arvelet, että annos on unohtunut.

### **Jos lopetat Cresemban käytön**

Cresemba-hoito jatkuu niin kauan kuin lääkäri kehottaa. Tällä varmistetaan, että sieni-infektio on ohi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Lopeta heti Cresemban käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia - nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyydestä).

### **Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- vakava rakkuloiden muodostuminen iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin.

### **Muita haittavaikutuksia**

Kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

**Yleiset:** saattavat esiintyä 1 henkilöllä 10:stä

- alhainen kaliumpitoisuus veressä,
- heikentynyt ruokahalu,
- hallusinaatiot (hourailu),
- päänsärky,
- uneliaisuus,
- tulehtuneet verisuonet, joista voi aiheutua verenhiyytymiä,
- hengästyneisyys tai äkilliset ja vakavat hengitysvaikeudet,
- huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, ripuli, vatsakipu,
- verikokeilla havaittavat maksan toiminnan muutokset,
- ihottuma, kutina,
- munuaisten vajaatoiminta (oireisiin voi kuulua jalkojen turvotusta),
- rintakipu, väsyneisyys tai unisuus,
- ongelmat injektiokohdassa.

**Melko harvinaiset:** saattavat esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- vähentyneet veren valkosolut - voi lisätä infektioiden ja kuumeen riskiä,
- vähentyneet verihitaleiksi nimetyt verisolut - voi lisätä verenvuodon tai mustelmien muodostumisen riskiä,
- vähentyneet veren punasolut - voi saada sinut tuntemaan heikotusta tai hengästyneisyyttä tai tehdä ihon kalpeaksi,
- vakava verisolujen väheneminen - voi saada sinut tuntemaan heikotusta, aiheuttaa mustelmien muodostumista tai helpottaa infektioiden saamista,
- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia (yliherkkyys),
- matalat veren sokeritasot,
- matalat veren magnesiumitasot,

- matalat albumiini kutsutun veren proteiinin tasot,
- et saa ruokavaliostasi oikeanlaista ravintoa (virheravitsemus),
- masennus, univaikeudet,
- kohtaukset, pyörtyminen tai heikotus, huimaus,
- kihelmöinnin tunne iholla, ihon kutitus tai pistely (parestesia),
- muuttunut mielentila (aivosairaus),
- makumuutokset (dysgeusia),
- pyörimisen tunne tai huimaus (vertigo),
- sydämenlyönnin ongelmat - voi olla liian nopea tai epätasainen, tai voi olla ylimääräisiä sydämenlyöntejä - tämä voi näkyä sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammi tai ECG),
- verenkierron ongelmat,
- alhainen verenpaine,
- korina, hyvin nopea hengitys, veren tai verensekaisen liman yskiminen, nenäverenvuoto,
- ruuansulatushäiriöt,
- ummetus,
- turvotuksen tunne (vatsan pingotus),
- suurentunut maksa,
- maksatulehdus,
- iho-ongelmat, punaiset tai purppuranväriset pilkut iholla (petekia), tulehtunut iho (dermatiitti), hiusten lähtö,
- selkäkipu,
- raajojen turpoaminen,
- tunnet heikotusta, syvää väsymystä tai unisuutta tai olet yleisesti poissa tolaltasi (huonovointisuus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **5. Cresemban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Cresemba on

- Vaikuttava aine on isavukonatsoli. Kukin ampulli sisältää 372,6 mg isavukonatsoniumsulfattia, mikä vastaa 200 mg isavukonatsolia.
- Muut aineosat (apuaineet) ovat mannitoli (E421) ja rikkihappo.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cresemba 200 mg on kertakäyttöisissä lasiampulleissa kuiva-aineena välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

### Myyntiluvan haltija:

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

### Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

### Česká republika

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

### Magyarország

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

### Danmark

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

### Malta

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

### Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### Nederland

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**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  
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

**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  
farmacevtske 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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi 01/2020**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:  
<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

-----  
--  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen infuusiota.

#### Käyttökuntoon saattaminen

Yksi ampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten tulee saattaa käyttökuntoon lisäämällä ampulliin 5 ml injektiovetä. Ampullia on ravistettava kuiva-aineen kokonaan liuottamiseksi. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun konsentraatin tulee olla kirkas eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Se on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

#### Laimentaminen ja antaminen

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen konsentraatin koko käyttövalmiiksi saatettu sisältö tulee siirtää ampullista ja lisätä infuusiopussiin, joka sisältää vähintään 250 ml joko 9 mg/ml natriumkloridi-injektio-liuosta (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuosta. Infuusioliuos sisältää noin 0,8 mg isavukonatsolia ml:aa kohti. Sen jälkeen kun käyttökuntoon saatettu konsentraatti on edelleen laimennettu, liuoksessa saattaa näkyä valkeita tai läpikuultavia isavukonatsolihiukkasia, jotka eivät laskeudu (mutta jotka poistuvat letkunsisäisellä suodatuksella). Laimennettua liuosta on sekoitettava varoen, tai pussia on rullattava hiukkasten muodostumisen minimoimiseksi. Liuoksen tarpeetonta heilutusta tai voimakasta ravistelua tulee välttää. Infuusioliuos tulee antaa käyttäen infuusiolaitteistoa, jossa on letkunsisäinen polyeteerisulfonista (PES) valmistettu suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 µm).

Isavukonatsolia ei tule infusoida samaan letkuun tai kanyyliin samanaikaisesti muiden suonensisäisten valmisteiden kanssa.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C tai 6 tuntia huoneenlämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos mahdollista, isavukonatsolin antaminen suonensisäisesti tulee saattaa päätökseen 6 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta huoneenlämpötilassa. Jos tämä ei ole mahdollista, infuusioliuos tulee siirtää jääkaappiin välittömästi laimentamisen jälkeen, ja infuusio on saatettava päätökseen 24 tunnin sisällä.

Olemassa oleva infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml natriumkloridi-injektio-liuoksella (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuoksella.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä osittain käytetyt ampullit.

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Cresemba 100 mg kovat kapselit** isavukonatsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa
3. Miten Cresembaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cresemban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Cresemba on**

Cresemba on sienilääke, joka sisältää vaikuttavana aineena isavukonatsolia.

##### **Miten Cresemba vaikuttaa**

Isavukonatsoli vaikuttaa tappamalla infektion aiheuttavan sienien tai lopettamalla sen kasvun.

##### **Mihin Cresembaa käytetään**

Cresembaa käytetään aikuisilla seuraavien sieni-infektioiden hoitamiseksi:

- invasiivinen aspergilloosi (Aspergillus-ryhmään kuuluvan sienien aiheuttama infektio);
- mukormykoosi (Mucorales-ryhmään kuuluvan sienien aiheuttama infektio) sellaisilla potilailla, joille amfoterisiini B -hoito ei sovellu.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cresembaa**

##### **Älä ota Cresembaa**

- jos olet allerginen isavukonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on sydänvika, josta käytetään nimitystä familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä,
- **jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
  - ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
  - suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
  - rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
  - karbamatsapiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
  - barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
  - fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
  - mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
  - efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,

- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Cresembaa:

- jos sinulla on aiemmin ollut allerginen reaktio muihin atsoliryhmän sienilääkehoitoihin, kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli,
- jos sinulla on vakava maksasairaus. Lääkärin tulee tarkkailla sinua mahdollisten haittavaikutusten varalta.

### **Tarkkaile haittavaikutuksia**

**Lopeta heti Cresemban käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia - nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyydestä).

### **Muutokset maksan toiminnassa**

Cresemba saattaa joskus vaikuttaa maksan toimintaan. Lääkärisi saattaa suorittaa verikokeita tämän lääkkeen ottamisen aikana.

### **Iho-ongelmat**

Kerro heti lääkärille, jos iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin muodostuu vakavia rakkuloita.

### **Lapset ja nuoret**

Cresembaa ei pidä käyttää nuoremmilla kuin 18 vuoden ikäisillä lapsilla tai nuorilla, koska sen käytöstä ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Cresemba**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Cresemban toimintaan tai Cresemba voi vaikuttaa niiden toimintaan, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
- suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
- rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
- fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
- efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Jollei lääkärisi toisin määrää, älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rufinamidi tai muut lääkkeet, jotka lyhentävät QT-väliä sydänsähkökäyrässä (ECG),
- aprepitantti, jota käytetään syöpähoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentamisen estämiseen,
- prednisoni, jota käytetään nivelreuman hoitoon,
- pioglitatsoni, jota käytetään diabeteksen hoitoon.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden annostuksen muuttaminen tai tarkkailu voi olla tarpeen lääkkeiden halutun vaikutuksen varmistamiseksi:

- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään siirteen hylkimisen estoon,
- syklofosfamidi, jota käytetään syövän hoitoon,



- digoksiini, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan tai rytmihäiriöiden hoitoon,
- kolkisiini, jota käytetään kihtikohtauksen hoitoon,
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään verihyytymien estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,
- klaritromysiini, jota käytetään bakteeri-infektioihin,
- sakinaviiri, fosamprenaviiri, indiraviiri, nevirapiini, lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- alfentaniili, fentanyl, joita käytetään voimakkaaseen kipuun,
- vinkristiini, vinblastiini, joita käytetään syövän hoitoon,
- mykofenolaattimofetiili (MMF), jota käytetään elinsiirtopotilailla,
- midatsolaami, jota käytetään vakavan unettomuuden ja stressin hoitoon,
- bupropioni, jota käytetään masennuksen hoitoon,
- metformiini, jota käytetään diabeteksen hoitoon,
- daunorubisiiniin doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani, joita käytetään erilaisten syöpien hoitoon.

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Cresembaa, jos olet raskaana, ellei lääkärisi toisin määrää. Ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen tai vahingoittaako se lasta.

Älä imetä, jos käytät Cresembaa.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Cresemba voi tehdä sinut sekavaksi, väsyneeksi tai uniseksi. Se voi saada sinut myös menettämään tajunnan. Tämän vuoksi ole erittäin varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita.

## **3. Miten Cresembaa otetaan**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Alkuannos kahden ensimmäisen vuorokauden (48 tunnin) ajan**

Suositteltu annos on kaksi kapselia 8 tunnin välein.

### **Normaaliannos kahden ensimmäisen vuorokauden jälkeen**

Tämä aloitetaan 12–24 tuntia viimeisen aloitusannoksesi jälkeen. Suositeltu annos on kaksi kapselia kerran vuorokaudessa.

Käytä tätä lääkettä, kunnes lääkäri toisin määrää. Cresemba-hoidon kesto voi olla pitempi kuin 6 kuukautta, jos lääkärisi pitää sitä tarpeellisenä.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Niele kapselit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa, liuota tai avaa kapseleita.

### **Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi**

Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu suoraan sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri tietää mitä olet käyttänyt.

Sinulle voi tulla muita haittavaikutuksia, kuten:

- päänsärky, tunnet huimausta, levottomuutta tai unisuutta,
- kihelmöinti, heikentynyt suun tuntoaisti,
- huomiokyvyn ongelmat, kuumat aallot, ahdistus, nivelkipu,
- makujen muuttuminen, kuiva suu, ripuli, oksentaminen,
- tunnet sydämen sykkeen, nopeampi sydämen syke, olet herkempi valolle.

### **Jos unohtat ottaa Cresembaa**

Ota unohtuneet kapselit heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat Cresemban käytön**

Älä lopeta Cresemban käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On tärkeää jatkaa tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Tällä varmistetaan, että sieni-infektio on ohi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Lopeta heti Cresemban käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia - nämä voivat olla merkkejä allergisesta reaktiosta (yliherkkyydestä).

### **Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:**

- vakava rakkuloiden muodostuminen iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin.

### **Muita haittavaikutuksia**

Kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

**Yleiset:** saattavat esiintyä 1 henkilöllä 10:stä

- alhainen kaliumpitoisuus veressä,
- heikentynyt ruokahalu,
- hallusinaatiot (hourailu),
- päänsärky,
- uneliaisuus,
- tulehtuneet verisuonet, joista voi aiheutua verenhiyytymiä,
- hengästyneisyys tai äkilliset ja vakavat hengitysvaikeudet,
- huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, ripuli, vatsakipu,
- verikokeilla havaittavat maksan toiminnan muutokset,
- ihottuma, kutina,
- munuaisten vajaatoiminta (oireisiin voi kuulua jalkojen turvotusta),
- rintakipu, väsyneisyys tai unisuus.

**Melko harvinaiset:** saattavat esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- vähentyneet veren valkosolut - voi lisätä infektioiden ja kuumeen riskiä,
- vähentyneet verihitaleiksi nimitetyt verisolut - voi lisätä verenvuodon tai mustelmien muodostumisen riskiä,
- vähentyneet veren punasolut - voi saada sinut tuntemaan heikotusta tai hengästyneisyyttä tai tehdä ihon kalpeaksi,
- vakava verisolujen väheneminen - voi saada sinut tuntemaan heikotusta, aiheuttaa mustelmien muodostumista tai helpottaa infektioiden saamista,
- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia (yliherkkyys),
- matalat veren sokeritasot,
- matalat veren magnesiumtasot,
- matalat albumiiniksi kutsutun veren proteiinin tasot,

- et saa ruokavaliostasi oikeanlaista ravintoa (virheravitsemus),
- masennus, univaikeudet,
- kohtaukset, pyörtyminen tai heikotus, huimaus,
- kihelmöinnin tunne iholla, ihon kutitus tai pistely (parestesia),
- muuttunut mielentila (aivosairaus),
- makumuutokset (dysgeusia),
- pyörimisen tunne tai huimaus (vertigo),
- sydämenlyönnin ongelmat - voi olla liian nopea tai epätasainen, tai voi olla ylimääräisiä sydämenlyöntejä - tämä voi näkyä sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammi tai ECG),
- verenkierron ongelmat,
- alhainen verenpaine,
- korina, hyvin nopea hengitys, veren tai verensekaisen liman yskiminen, nenäverenvuoto,
- ruuansulatushäiriöt,
- ummetus,
- turvotuksen tunne (vatsan pingotus),
- suurentunut maksa,
- maksatulehdus,
- iho-ongelmat, punaiset tai purppuranväriset pilkut iholla (petekia), tulehtunut iho (dermatiitti), hiusten lähtö,
- selkäkipu,
- raajojen turpoaminen,
- tunnet heikotusta, syvää väsymystä tai unisuutta tai olet yleisesti poissa tolaltasi (huonovointisuus).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **5. Cresemban säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Cresemba on

- Vaikuttava aine on isavukonatsoli. Kukin ampulli sisältää 186,3 mg isavukonatsoniumsulfattia, mikä vastaa 100 mg isavukonatsolia.
- Muut aineosat ovat:
  - Kapseli sisältää: magnesiumsitraatti (vedetön), mikrokiteinen selluloosa, talkki, vedetön kolloidinen piioksidi, steariinihappo.
  - Kapselin kuori sisältää: hypsomelloosi, puhdistettu vesi, punainen rautaoksidi (E172) (vain kapselin runko-osa), titaanidioksidi (E171), gellaanikumi, kaliumasetaatti, dinatriumedetaatti, natriumlauriilisulfaatti.
  - Painoväri: sellakka, propyleeniglykoli, kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cresemba 100 mg kovat kapselit ovat kapseleita, joiden punaruskeaan runko-osaan on painettu mustalla "100" ja valkeaan kansiosaan on painettu mustalla "C".

Cresemba on saatavana kartonkipakkauksissa, jotka sisältävät 14 kapselia. Kukin kartonkipakkaus sisältää 2 alumiinista läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 7 kapselia.

Kukin kapselilokero on liitetty lokeroon, joka sisältää kuivatusainetta kapselin suojaamiseksi kosteudelta.

Älä puhkaise kuivatusainetta sisältävää läpipainolokeroa.

Älä niele tai käytä kuivatusainetta.

### Myyntiluvan haltija:

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

### Valmistaja:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

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

### Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. +3705 2514000

### България

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +35621 344610

**Deutschland**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 67 85 800

**Österreich**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**España**

Pfizer S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**Polska**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 335 61 00

**France**

Pfizer  
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**România**

Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 20 728 00

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: +1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

**Ísland**

Unimedic Pharma AB  
Sími: +46 (0) 10-130 99 50

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690

**Sverige**  
Unimedic Pharma AB  
Tel: +46 (0) 10-130 99 50

**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi 01/2020**

#### **Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.