

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg isavukonazol (som 372,6 mg isavukonazolsulfat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Hvitt til gult pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CRESEMBA er indisert hos voksne for behandling av

- invasiv aspergillose
- mukormykose hos pasienter der amfotericin B ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1)

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose er ett hetteglass etter rekonstituering og fortynning (tilsvarende 200 mg isavukonazol) hver 8. time i de første 48 timene (6 administrasjoner totalt).

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er ett hetteglass etter rekonstituering og fortynning (tilsvarende 200 mg isavukonazol) én gang i døgnet, fra og med 12 til 24 timer etter siste startdose.

Behandlingens varighet skal bestemmes av den kliniske responsen (se pkt. 5.1).

For langvarig behandling utover 6 måneder må nytte-/risikobalansen overveies nøye (se pkt. 5.1 og 5.3).

Bytte til peroralt isavukonazol

CRESEMBA er også tilgjengelig som harde kapsler inneholdende 100 mg isavukonazol, tilsvarende 186 mg isavukonazolsulfat.

På grunn av den høye perorale biotilgjengeligheten (98 %, se pkt. 5.2), er bytting mellom intravenøs og peroral administrasjon egnet når det er klinisk indisert.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter, men den kliniske erfaringen hos eldre pasienter er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, deriblant pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

CRESEMBA er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av CRESEMBA hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

CRESEMBA må rekonstitueres og deretter fortynnes ytterligere til en konsentrasjon som tilsvarer omtrent 0,8 mg/ml isavukonazol før administrering, via intravenøs infusjon over minst én time, for å redusere risikoen for infusjonsrelaterte reaksjoner. Infusjonen må administreres via et infusjonssett med et slangefilter med en mikroporøs membran bestående av polyetersulfon (PES) og en porestørrelse på 0,2 mikrometer til 1,2 mikrometer. CRESEMBA må kun gis som en intravenøs infusjon.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon med ketokonazol (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med en høy dose ritonavir (>200 mg hver 12. time) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med potente CYP3A4/5-induktorer, for eksempel rifampicin, rifabutin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital), fenytoin og johannesurt eller med moderate CYP3A4/5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin (se pkt. 4.5).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet bør utvises når isavukonazol forskrives til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler. Overfølsomhet overfor isavukonazol kan føre til: hypotensjon, respirasjonssvikt, dyspné, legemiddelerupsjon, pruritt og utslett.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Under intravenøs administrasjon av isavukonazol, ble det rapportert infusjonsrelaterte reaksjoner, deriblant hypotensjon, dyspné, svimmelhet, parestesi, kvalme og hodepine (se pkt. 4.8). Infusjonen skal stanses hvis disse reaksjonene oppstår.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger, for eksempel Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert under behandling med azoler. Hvis en pasient utvikler en alvorlig kutan bivirkning, skal CRESEMBA seponeres.

Kardiovaskulære bivirkninger

QT-forkortelse

CRESEMBA er kontraindisert hos pasienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.3). I en QT-studie hos friske forsøkspersoner forkortet isavukonazol QTc-intervallet på en konsentrasjonsrelatert måte. For doseringsregimet på 200 mg var forskjellen innen minste kvadraters gjennomsnitt (LSM) fra placebo 13,1 ms 2 timer etter dosering [90 % KI: 17,1; 9,1 ms]. En doseøkning til 600 mg førte til en LSM-forskjell fra placebo på 24,6 ms 2 timer etter dosering [90 % KI: 28,7; 20,4 ms].

Forsiktighet bør utvises når CRESEMBA forskrives til pasienter som tar andre legemidler kjent for å redusere QT-intervallet, for eksempel rufinamid.

Forhøyede levertransaminaser eller hepatitt

Forhøyede verdier av levertransaminaser er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Forhøyede nivåer av levertransaminaser krevde sjelden seponering av CRESEMBA. Overvåkning av leverenzymmer skal overveies, som klinisk indisert. Hepatitt er rapportert ved bruk av antimykotika som inneholder azol, inkludert CRESEMBA.

Kraftig nedsatt leverfunksjon

CRESEMBA er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Disse pasientene skal overvåkes nøye for potensiell legemiddeltoksicitet. Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Samtidig bruk med andre legemidler

CYP3A4/5-hemmere

Ketokonazol kontraindiseres (se pkt. 4.3). For den sterke CYP3A4-hemmeren lopinavir/ritonavir, ble en dobbel økning i isavukonazol-eksponering observert. For andre sterke CYP3A4/5-hemmere kan en mindre uttalt effekt forventes. Ingen dosejustering av CRESEMBA er nødvendig ved samtidig administrasjon med sterke CYP3A4/5-hemmere, men forsiktighet er anbefalt da bivirkninger kan bli sterkere (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer, for eksempel eprepitant, prednison og pioglitazon, kan føre til lette til moderate reduksjoner av plasmanivåer av isavukonazol, og samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer skal unngås med mindre den mulige nytten anses å være større enn risikoene (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-substrater, deriblant immunsuppressiva

Isavukonazol kan anses som en moderat hemmer av CYP3A4/5, og systemisk eksponering til legemidler metabolisert av CYP3A4 kan økes ved samtidig administrasjon med CRESEMBA. Samtidig bruk av CRESEMBA med CYP3A4-substrater, for eksempel immunsuppressiva som takrolimus, sirolimus eller ciklosporin, kan øke den systemiske eksponeringen for disse legemidlene. Egnert terapeutisk legemiddelovervåkning og dosejustering kan være nødvendig under samtidig administrasjon (se pkt. 4.5).

CYP2B6-substrater

Isavukonazol er en induktor for CYP2B6. Systemisk eksponering for legemidler metabolisert av CYP2B6 kan reduseres ved samtidig administrasjon med CRESEMBA. Forsiktighet anbefales derfor når CYP2B6-substrater, spesielt legemidler med en smal terapeutisk indeks, for eksempel cyklofosamid, administreres samtidig med CRESEMBA. Bruken av CYP2B6-substratet efavirenz med CRESEMBA er kontraindisert siden efavirenz er en moderat induktor for CYP3A4/5 (se pkt. 4.3).

P-gp-substrater

Isavukonazol kan øke eksponeringen av legemidler som er P-gp-substrater. Dosejustering av legemidler som er P-gp-substrater, spesielt legemidler med en smal terapeutisk indeks, for eksempel digoksin, kolchicin og dabigatraneteksilat, kan være nødvendig ved samtidig administrasjon med CRESEMBA (se pkt. 4.5).

Begrensninger av de kliniske data

Kliniske data for isavukonazol i behandlingen av mucormykose er begrenset til én prospektiv ikke-kontrollert klinisk studie av 37 pasienter med diagnostisert eller mulig mucormykose som fikk isavukonazol som hovedbehandling, eller siden andre antimykotikabehandlinger (hovedsakelig amfotericin B) ikke var egnert.

For individuelle arter av *Mucorales* er de kliniske effektdataene svært begrenset, ofte til én eller to pasienter (se pkt. 5.1). Følsomhetsdata var tilgjengelig i bare en liten undergruppe av tilfellene. Disse dataene viser at konsentrasjonene av isavukonazol som kreves for hemming *in vitro* varierer sterkt mellom genera/arter av *Mucorales*, og vanligvis høyere enn konsentrasjoner som kreves for å hemme *Aspergillus*-arten. Det bør merkes at det ikke var noen dosepåvisende studie i mucormykose, og pasienter fikk administrert den samme dosen isavukonazol som ble brukt i behandlingen av invasiv aspergillose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidlers potensiale til å påvirke farmakokinetikken til isavukonazol

Isavukonazol er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5 (se pkt. 5.2). Samtidig -administrasjon av legemidler som er hemmere av CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan øke plasmakonsentrasjonene av isavukonazol. Samtidig administrasjon av legemidler som er induktorer av CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol.

Legemidler som hemmer CYP3A4/5

Samtidig administrasjon av CRESEMBA med svært sterke CYP3A4/5-hemmere, for eksempel ketokonazol, er kontraindisert, da disse legemidlene kan øke plasmakonsentrasjonene av isavukonazol betydelig (se pkt. 4.3 og 4.5).

For den sterke CYP3A4-hemmeren lopinavir/ritonavir, ble en dobbel økning i isavukonazol-eksponering observert. For andre sterke CYP3A4-hemmere, som claritromycin, indinavir og saquinavir, kan en mindre uttalt effekt forventes, basert på deres relative potens. Ingen dosejustering av CRESEMBA er nødvendig ved samtidig administrasjon med sterke CYP3A4/5-hemmere, men forsiktighet er anbefalt da bivirkninger kan bli sterkere (se pkt. 4.4).

Ingen dosejustering er berettiget for moderate til milde CYP3A4/5-hemmere.

Legemidler som induserer CYP3A4/5

Samtidig administrasjon av CRESEMBA med potente CYP3A4/5-induktorer, for eksempel rifampicin, rifabutin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital), fenytoin og johannesurt eller med moderate CYP3A4/5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin, er kontraindisert, siden disse legemidlene kan redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol betydelig (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer, for eksempel aprepitant, prednison og pioglitazon, kan føre til lette til moderate reduksjoner av plasmanivåer av isavukonazol, og samtidig -administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer skal unngås med mindre den mulige nytten anses å være større enn risikoene (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon med en høy dose ritonavir (>200 mg to ganger daglig) er kontraindisert, siden ritonavir i høye doser kan indusere CYP3A4/5 og redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

CRESEMBAs potensiale til å påvirke eksponeringen av andre legemidler

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4/5

Isavukonazol er en moderat hemmer av CYP3A4/5; Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for CYP3A4/5 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6/

Isavukonazol er en mild CYP2B6-induktor, og samtidig administrasjon av CRESEMBA kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av CYP2B6-substrater.

Legemidler transportert av P-gp i tarmen

Isavukonazol er en mild hemmer av P-glykoprotein (P-gp), og samtidig administrasjon med CRESEMBA kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av P-gp-substrater.

Legemidler transportert av BCRP

Siden isavukonazol er en hemmer av BCRP *in vitro*, kan plasmakonsentrasjonene av BCRP-substrater økes. Forsiktighet anbefales ved administrasjon av CRESEMBA samtidig med BCPRP-substrater.

Legemidler som skilles ut renalt via transportproteiner

Isavukonazol er en mild hemmer av den organiske kationtransportøren 2 (OCT2). Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for OCT2 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Substrater for uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT)

Isavukonazol er en mild hemmer av UGT. Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for UGT, kan føre til lett økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom isavukonazol og samtidig administrerte legemidler er oppført i tabell 1 (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”), arrangert etter terapeutisk klasse. Med mindre annet er oppgitt, er studiene beskrevet i Tabell 1 utført med den anbefalte dosen av CRESEMBA.

Tabell 1 Interaksjoner

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelkonsentrasjoner / Geometrisk gjennomsnittsendring (%) i AUC, C_{max} (Virkningsmekanisme)	Anbefaling angående samtidig administrasjon
Antikonvulsiva		
Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (sterke CYP3A4/5-induktorer)	Konsentrasjoner av isavukonazol kan redusere (CYP3A-hemming av karbamazepin, fenytoin og langtidsvirkende barbiturater som fenobarbital).	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og karbamazepin, fenytoin og langtidsvirkende barbiturater som fenobarbital er kontraindisert.
Antibakterielle midler		
Rifampicin (sterk CYP3A4/5-induktor)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og rifampicin er kontraindisert.
Rifabutin (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og rifabutin er kontraindisert.
Nafcillin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og nafcillin er kontraindisert.
Claritromycin (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes.	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes.

	(CYP3A4/5-hemming)	
Antimykotika		
Ketokonazol (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-hemming)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og ketokonazol er kontraindisert.
Naturlegemidler		
Johannesurt (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4-induksjon).	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og johannesurt er kontraindisert.
Immunsuppressiva		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrater)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: overvåkning av plasmanivåer og egnet dosejustering ved behov.
Mykofenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mykofenolsyre (MPA, aktiv metabolitt): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. MMF: overvåkning for MPA-relaterte toksisitet er anbefalt.
Prednison (CYP3A4-substrat)	Prednisolon (aktiv metabolitt): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4-hemming) Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Opioider		
Hurtigvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av hurtigvirkende opiat kan økes. (CYP3A4/5-hemming).	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Hurtigvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl): nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosejustering ved behov.
Metadon (CYP3A4/5-, 2B6- og 2C9-substrat)	S-metadon (inaktiv opiatomer) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40 % reduksjon i terminal	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metadon: ingen dosejustering nødvendig.

	<p>halveringstid R-metadon (aktiv opiatomer). AUC_{inf}: ↓ 10 % C_{max}: ↑ 4 % (CYP2B6-induksjon)</p>	
Legemidler mot kreft		
Vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin) (P-gp-substrater)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av vinkaalkaloider kan økes. (P-pg-hemming)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Vinkaalkaloider: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosejustering ved behov.
Cyklofosfamid (CYP2B6-substrat)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av cyklofosfamid kan reduseres. (CYP2B6-induksjon)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Cyklofosfamid: nøye overvåkning for eventuell mangel på effekt, og doseøkning ved behov.
Metotreksat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)	<p>Metotreksat: AUC_{inf}: ↓ 3 % C_{max}: ↓ 11 % 7-hydroksymetabolitt: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 15 % (Mekanisme ukjent)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metotreksat: ingen dosejustering nødvendig.
Andre legemidler mot kreft (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (BCRP-substrater)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan kan økes. (BCRP-hemming)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoksantron eller topotekan: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosereduksjon ved behov.
Antiemetika		
Aprepitant (mild CYP3A4/5-induktor)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres. (CYP3A4/5-induksjon)</p>	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- and MATE1-substrat)	<p>Metformin: AUC_{inf}: ↑ 52 % C_{max}: ↑ 23 % (OCT2-hemming)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metmorfin: dosereduksjon kan være påkrevd.
Repaglinid (CYP2C8- og OATP1B1-substrat)	<p>Repaglinid: AUC_{inf}: ↓ 8 % C_{max}: ↓ 14 %</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Repaglinid: ingen dosejustering påkrevd.
Antikoagulantia		
Dabigatraneteksilat (P-gp-substrat)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan økes.</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Dabigatraneteksilat har en smal

	(P-pg-hemming).	terapeutisk indeks, og skal overvåkes nøye. Dosen reduseres ved behov.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Warfarin: ingen dosejustering nødvendig.
Antiretrovirale legemidler		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (CYP3A4/5 sterke hemmere og substrater)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 %a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mekanisme ukjent) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan øke. Lopinavir/ritonavir: ingen dosejustering for lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg hver 12. time nødvendig, men nøye overvåkning for eventuell mangel på antiviral effekt.
Ritonavir (ved doser >200 mg hver 12. time) (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Ved høye doser kan Ritonavir redusere konsentrasjonene av isavukonazol betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og høye doser ritonavir (>200 mg hver 12. time) er kontraindisert.
Efavirenz (CYP3A4/5 moderat induktor og CYP2B6-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av efavirenz kan reduseres. (CYP2B6-induksjon) Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og efavirenz er kontraindisert.
Etravirine (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og etravirin er kontraindisert.
Indinavir (CYP3A4/5 sterk hemmer og substrat)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mekanisme ukjent) Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes. Indinavir: nøye overvåkning for eventuell mangel på antiviral effekt, og doseøkning ved behov.

Sakinavir (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av sakinavir kan reduseres (som observert med lopinavir/ritonavir) eller økes (CYP3A4-hemming). Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming).	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes. Sakinavir: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.
Andre proteasehemmere (f.eks. amprenavir, nelfinavir) (CYP3A4/5 sterke eller moderate hemmere og substrater)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av proteasehemmere kan reduseres (som observert med lopinavir/ritonavir) eller økes. (CYP3A4-hemming) Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming).	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Proteasehemmere: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.
Andre NNRTI-er (f.eks. delavirdin og nevirapin) (CYP3A4/5- og 2B6-induktorer og -substrater)	Ikke undersøkt. NNRTI-konsentrasjonene kan reduseres (CYP2B6-induksjon av isavukonazol) eller økes. (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. NNRTI-er: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.
Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Esomeprazol: ingen dosejustering påkrevd.
Omeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Omeprazol: ingen dosejustering påkrevd.
Lipidsenkende legemidler		
Atorvastatin og andre statiner (CYP3A4-substrater, f.eks. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5 og/eller BCRP-substrater))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Andre statiner ble ikke undersøkt. Konsentrasjonene av statiner kan økes. (CYP3A4/5- eller BCRP-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Basert på resultater med atorvastatin er ingen justering av statindosen påkrevd. Overvåkning av bivirkninger som er typiske for statiner, er anbefalt.
Pioglitazon (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Antiarytmika		
Digoksin (P-gp-substrat)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Digoksin: serumkonsentrasjonene av

	(P-pg-hemming)	digoksin skal overvåkes og brukes til titrering av digoksidosen.
Perorale prevensjonsmidler		
Etinyløstradiol og noretindron (CYP3A4/5-substrater)	Etinyløstradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Etinyløstradiol og noretindron: ingen dosejustering påkrevd.
Antitussiva		
Dekstrometorfan (CYP2D6-substrat)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstorfan (aktiv metabolitt): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Dekstrometorfan: ingen dosejustering nødvendig.
Benzodiazepiner		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Peroral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Midazolam: nøye overvåkning av kliniske tegn og symptomer anbefalt, og dosereduksjon ved behov.
Legemidler mot urinsyregikt		
Kolchicin (P-gp-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av kolchicin kan økes. (P-pg-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Kolchicin har en smal terapeutisk indeks, og skal overvåkes nøye. Dosen reduseres ved behov.
Naturlige produkter		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Koffein: ingen dosejustering nødvendig.
Legemidler til røykeavvenning		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-induksjon)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Bupropion: doseøkning ved behov.

NNRTI, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer; P-gp, P-glykoprotein.

^{a)} % reduksjon av gjennomsnittlige bunnivåer

^{b)} Indinavir ble kun undersøkt etter en enkeltdose på 400 mg isavukonazol.

AUC_{inf} = areal under plasmakonsentrasjon-tidsprofiler ekstrapolert til det uendelige; AUC_{tau} = areal under plasmakonsentrasjon-tidsprofiler i løpet av det 24-timers intervallet ved steady-state; C_{max} = toppkonsentrasjon i plasma; C_{min,ss} = bunnivåer ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av CRESEMBA hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

CRESEMBA må ikke brukes under graviditet bortsett fra hos pasienter med alvorlige eller potensielt livstruende soppinfeksjoner, der isavukonazol kan brukes hvis den forventede nytten for moren er større enn de mulige risikoene for fosteret.

Kvinner i fertil alder

CRESEMBA er ikke anbefalt til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av isavukonazol/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av isavukonazol på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Isavukonazol har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever symptomer på forvirret tilstand, somnolens, synkope og/eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Frekvensen av bivirkninger i tabell 2 er basert på data fra 403 pasienter med invasive soppinfeksjoner behandlet med CRESEMBA i fase 3-studier.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var forhøyede leverkjemitester (7,9 %), kvalme (7,4%), oppkast (5,5 %), dyspné (3,2 %), abdominalsmerter (2,7 %), diaré (2,7 %), reaksjon på injeksjonsstedet (2,2 %), hodepine (2,0 %), hypokalemi (1,7 %) og utslett (1,7 %).

Bivirkningene som oftest førte til permanent seponering av CRESEMBA-behandlingen var forvirringstilstand (0,7 %), akutt nyresvikt (0,7 %), økt blodbilirubin (0,5 %), krampeanfall (0,5 %), dyspné (0,5 %), epilepsi (0,5 %), respirasjonssvikt (0,5 %) og oppkast (0,5 %).

Tabell med bivirkninger

Tabell 2 under angir bivirkninger forbundet med isavukonazol i behandling av invasive soppinfeksjoner, oppført etter organklasser og hyppighet.

Hyppigheten av bivirkninger defineres som følger: svært vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); og Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Innen hver frekvensgruppe angis bivirkningene med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Sammendrag av bivirkninger etter MedDRA-organklasser og frekvens

Organklassesystem	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Nøytropeni, trombocytopeni [^] , pancytopeni, leukopeni [^] , anemi [^]
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet [^]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypokalemi, nedsatt appetitt
Mindre vanlige	Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, feilernæring [^] ;
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Delirium ^{^#} ;
Mindre vanlige	Depresjon, insomnia [^]
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, somnolens
Mindre vanlige	Krampeanfallet [^] , synkope, svimmelhet, parestesi [^] ; Encefalopati, presynkope, perifer nevropati, dysgeusi;
Sykdommer i øre og labrynt	
Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Atrieell fibrillering, takykardi, bradykardi [^] ; palpitasjoner Atrieflimmer, forkortet QT på elektrokardiogram, supraventrikulær takykardi, ventrikulære ekstrasystoler, supraventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	
Vanlige	Tromboflebitt [^]
Mindre vanlige	Sirkulasjonsollaps, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné; [^] Akutt respirasjonssvikt [^]
Mindre vanlige	Bronkospasme, takypné, hemoptyse, epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Oppkast, diaré, kvalme, abdominalsmerter [^] ;
Mindre vanlige	Dyspepsi, forstoppelse, abdominal distensjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Forhøyede leverkjemitester ^{^#}
Mindre vanlige	Hepatomegali, hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Utslett [^] , pruritus
Mindre vanlige	Petekker, alopeci, legemiddelerupsjon, dermatitt [^]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Ryggsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Brystsmerter [^] ; tretthet, reaksjon på injeksjonsstedet [^]
Mindre vanlige	Perifert ødem, [^] malaise, asteni

[^] Angir at relevante foretrukne betegnelser ble kombinert til et enkelt medisinsk konsept/forestilling.

[#] Se pkt. Beskrivelse av valgte bivirkninger, nedenfor

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Delirium inkluderer reaksjoner med forvirringstilstand.

Forhøyede leverkjemitester inkluderer hendelser med økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økte blodverdier av alkalisk fosfatase, økte blodverdier av bilirubin, økte blodverdier av laktatdehydrogenase, økt gamma-glytamyltransferase, økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi, unormal leverfunksjonstest og økte transaminaser.

Laboratorieeffekter

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie av 516 pasienter med invasiv sopp sykdom forårsaket av *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse fungi, forhøyede levertransaminaser (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase) $> 3 \times$ øvre normalgrense (ULN) ble rapportert på slutten av studiebehandlingen hos 4,4 % av pasienter som fikk CRESEMBA. Markerte forhøyelser av levertransaminaser $> 10 \times$ ULN oppsto hos 1,2 % av pasienter på isavukonazol.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer rapportert oftere ved supratherapeutiske doser med CRESEMBA (tilsvarende isavukonazol 600 mg/døgn) evaluert i en QT-studie enn i den terapeutiske dosegruppen (tilsvarende en isavukonazoldose på 200 mg/døgn) inkluderte: hodepine, svimmelhet, parestesi, somnolens, konsentrasjonsproblemer, dysgeusi, munntørrehet, diaré, peroral hypoestesi, oppkast, hetetokter, angst, rastløshet, palpitasjoner, takykardi, fotofobi og artralgi

Administrasjon ved overdosering

Isavukonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesifikke antidoter mot isavukonazol. Ved overdosering skal støttebehandling innsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivativer, ATC-kode: J02AC05

Virkningsmekanisme

Isavukonazol er den aktive delen som dannes etter peroral eller intravenøs administrasjon av isavukonazolsulfat (se pkt. 5.2).

Isavukonazol utviser en soppdrepende effekt ved å blokkere syntese av ergosterol, en viktig komponent i soppcellemembranen, via hemming av cytokrom P-450-avhengig enzymlanosterol 14-alfa-demetylase ansvarlig for konvertering av lanosterol til ergosterol. Dette fører til oppsamling av metylerte sterol-forløpere og depleksjon av ergosterol i cellemembranen, hvilket svekker strukturen og funksjonen til soppcellemembranen.

Mikrobiologi

I dyremodeller med disseminert og pulmonal aspergillose er den farmakodynamiske (PD) indeksen som er viktig innen effekt eksponering delt på konsentrasjonen av minimum hemming (MIC) (AUC/MIC).

Ingen tydelig korrelasjon mellom *in vitro* MIC og klinisk respons for de forskjellige artene (*Aspergillus* og *Mucorales*) kunne etableres.

Konsentrasjoner av isavukonazol nødvendig for å hemme *Aspergillus*-arter og genera/arter i størrelsesorden *Mucroales in vitro*, har vist stor variasjon. Konsentrasjoner av isavukonazol nødvendig for å hemme *Mucroales* er vanligvis høyere enn de som kreves for å hemme de fleste *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt er demonstrert for følgende *Aspergillus*-arter: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (se mer informasjon nedenfor).

Mekanisme(r) for resistens

Redusert følsomhet overfor triazolantimykotika er forbundet med mutasjoner i de fungale *cyp51A*- og *cyp51B*-genene som koder for målproteinet lanosterol-14-alfa-demetylase som inngår i ergosterolbiosyntese. Soppstammer med redusert *in vitro*-følsomhet overfor isavukonazol er rapportert, og kryssresistens med vorikonazol og andre triazolantimykotika kan ikke utelukkes.

Brytningspunkter

EUCAST MIC-brytningspunkter er definert for følgende arter (følsom S; resistent 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

Det foreligger for tiden ikke nok data til å fastsette kliniske brytningspunkt for andre *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av invasiv aspergillose

Sikkerhet og effekt av isavukonazol for behandling av pasienter med invasiv aspergillose ble evaluert i en dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie hos 516 pasienter med invasiv soppsykdom forårsaket av *Aspergillus*-artene eller andre filamentøse fungi. I intent-to-treat (ITT)-populasjonen fikk 258 pasienter isavukonazol og 258 pasienter fikk vorikonazol. CRESEMBA ble administrert intravenøst (tilsvarende 200 mg isavukonazol) hver 8. time i de første 48 timene, etterfulgt av intravenøs eller peroral behandling én gang daglig (tilsvarende 200 mg isavukonazol). Den protokolldefinerte maksimale behandlingsvarigheten var 84 dager. Median behandlingsvarighet var 45 dager.

Den totale responsen ved slutten av behandlingen (end-of-treatment – EOT) i myITT-populasjonen (pasienter med påvist og sannsynlig invasiv aspergillose basert på cytologi-, histologi-, kultur- eller galaktomannantesting) ble evaluert av en uavhengig blindet datatilsynskomite. myITT-populasjonen besto av 123 pasienter fikk isavukonazol og 108 pasienter fikk vorikonazol. Total respons i denne populasjonen var n = 43 (35 %) for isavukonazol og n = 42 (38,9 %) for vorikonazol. Den justerte behandlingsforskjellen (vorikonazol-isavukonazol) var 4,0% (95 % konfidensintervall: -7,9; 15,9).

Mortalitet av alle årsaker ved dag 42 i denne populasjonen var 18,7 % for isavukonazol og 22,2 % for vorikonazol. Den justerte behandlingsforskjellen (isavukonazol-vorikonazol) var -2,7 (95 % konfidensintervall: -12,9; 7,5).

Behandling av mucormykose

I en åpen, ikke-kontrollert studie fikk 37 pasienter med påvist eller sannsynlig mucormykose isavukonazol ved samme doseregime som beskrevet under for å behandle invasiv aspergillose. Median behandlingsvarighet var 84 dager for den totale mucormykosepasientpopulasjonen, og 102 dager for de 21 pasientene som ikke var tidligere behandlet for mucormykose. For pasienter med sannsynlig eller påvist mucormykose, som definert av den uavhengige datatilsynskomiteen (DRC), var mortalitet av alle årsaker ved dag 84 43,2 % (16/37) for den totale pasientpopulasjonen, 42,9 % (9/21) for

mucormykosepasienter som fikk isavukonazol som primær behandling, og 43,8 % (7/16) for mucormykosepasienter som fikk isavukonazol som var refraktær til, eller intolerant overfor, tidligere antimykotikabehandling (hovedsakelig amfotericin B--baserte behandlinger). Den DRC-evaluerte totale suksessraten på slutten av behandlingen var 11/35 (31,4 %), med 5 pasienter ansett som fullstendig helbredet og 6 pasienter som delvis helbredet. En stabil respons ble observert hos ytterligere 10/35 pasienter (28,6 %). Hos 9 pasienter med mucormykose grunnet *Rhizopus* spp., viste 4 pasienter en gunstig respons på isavukonazol. Hos 5 pasienter med mucormykose grunnet *Rhizomucor* spp., ble ingen gunstige responser observert. Den kliniske erfaringen hos andre arter er meget begrenset (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultatene fra studiene med CRESEMBA i ett eller flere undersett av den pediatrike populasjonen i behandlingen av invasiv aspergillose og behandlingen av mucormykose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Isavukonazolsulfat er et vannløselig prodrug som kan administreres som en intravenøs infusjon eller peroralt som harde kapsler. Etter administrasjon hydrolyseres isavukonazolsulfat hurtig av plasmaesteraser til den aktive delen isavukonazol. Plasmakonsentrasjoner av prodruget er svært lave og kun påviselige i en kort stund etter intravenøse dosering.

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon av CRESEMBA hos friske forsøkspersoner, absorberes den aktive delen isavukonazol og når maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) omtrent 2–3 timer etter enkel eller gjentatt dosering (se tabell 3).

Tabell 3 Farmakokinetiske steady-state-parametre for isavukonazol etter peroral administrasjon av CRESEMBA

Parameter Statistikk	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Gjennomsnitt	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (t)		
Median	3,0	4,0
Område	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (t•ng/ml)		
Gjennomsnitt	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Som vist i tabell 4 nedenfor er den absolutte biotilgjengeligheten til isavukonazol etter peroral administrasjon av en enkeltdose med CRESEMBA 98 %. Basert på disse funnene kan intravenøs og peroral dosering brukes om hverandre.

Tabell 4 Farmakokinetisk sammenligning for peroral og intravenøs dose (gjennomsnitt)

	ISA 400 mg peroral	ISA 400 mg i.v.
AUC (t•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (t)	110	115

Effekten av mat på absorpsjon

Peroral administrasjon av CRESEMBA tilsvarende 400 mg isavukonazol med et fettrikt måltid reduserte C_{max} for isavukonazol med 9 % og økte AUC med 9 %. CRESEMBA kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Isavukonazol distribueres i stor utstrekning, med et gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) på ca. 450 l. Isavukonazol er sterkt bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin.

Biotransformasjon

Studier *in vitro* / *in vivo* indikerer at CYP3A4, CYP3A5 og etterfølgende uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT) inngår i metabolismen av isavukonazol.

Etter enkeltdoser av [cyano-¹⁴C] isavukonazol and [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavukonazolsulfat hos mennesker, i tillegg til den aktive delen (isavukonazol) og det inaktive spaltingsproduktet, ble en rekke mindre metabolitter identifisert. Med unntak av den aktive delen isavukonazol ble ingen individuell metabolitt observert med en AUC > 10 % av totalt radiomerket materiale.

Eliminasjon

Etter peroral administrasjon av radiomerket isavukonazolsulfat til friske forsøkspersoner, ble et gjennomsnitt på 46,1 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i feces, og 45,5 % ble gjenfunnet i urin.

Renal utskillelse av intakt isavukonazol var mindre enn 1 % av den administrerte dosen.

Det inaktive spaltingsproduktet elimineres primært via metabolisme og etterfølgende renal utskilling av metabolittene.

Linearitet/ikke-linearitet

Studier av friske forsøkspersoner har vist at farmakokinetikken til isavukonazol er proporsjonal opptil 600 mg pr. døgn.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken hos pediatrike pasienter (< 18 år) er ennå ikke evaluert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk relevante endringer ble observert i den totale C_{max} og AUC for isavukonazol hos forsøkspersoner med lett, moderat eller kraftig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Av de 403 pasientene som fikk CRESEMBA i fase 3-studiene, hadde 79 (20 %) av pasienter en estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mindre enn 60 ml/min/1,73 m². Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, deriblant pasienter med nyresykdom i sluttstadiet. Isavukonazol er ikke lett dialyserbart (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose med isovukonazol på 100 mg ble administrert til 32 pasienter med mild (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon og 32 pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon (16 intravenøse og 16 perorale pasienter pr. Child-Pugh-klasse), økte systemisk eksponering for minste kvadraters gjennomsnitt (AUC) 64 % i Child-Pugh klasse A-gruppen og 84 % i Child-Pugh klasse B-gruppen i forhold til 32 alders- og vektanpassede friske forsøkspasienter med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner (C_{max}) var 2 % lavere i Child-Pugh klasse A-gruppen og 30 % lavere i Child-Pugh klasse B-gruppen. Den farmakokinetiske populasjonsevalueringen av isavukonazol hos friske forsøkspersoner og pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon demonstrerte at populasjonene med mild og moderat nedsatt leverfunksjon

hadde henholdsvis 40 % og 48 % lavere isavukonazol-utskillelserverdier (CL) sammenlignet med den friske populasjonen.

Ingen dosejustering er påkrevd hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Cresemba er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Se pkt. 4.2 og 4.4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I rotte og kanin ble isavukonazol ved systemiske eksponeringer under det terapeutiske nivået forbundet med doserelaterte økninger i insidensen av skjelettabnormiteter (rudimentært ekstra ribbenspar) hos avkommet. I rotte ble en doserelatert økning av insidensen av fusjon av arcus zygomatica også observert hos avkommet (se pkt. 4.6).

Administrasjon av isavukonazolsulfat til rotter ved en dose på 90 mg/kg/døgn (2,3 ganger den humane vedlikeholdsdosen [200 mg] basert på mg/m²/døgn) under drektigheten til og med avvenningsperioden viste en økt perinatal mortalitet hos avkommet. Eksponering *in utero* for den aktive delen, isavukonazol, hadde ingen effekt på fertiliteten til det overlevende avkommet.

Intravenøs administrasjon av ¹⁴C-merket isavukonazolsulfat til diegivende rotter førte til gjenfinning av radiomerket i melken.

Isavukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter behandlet med perorale doser på opptil 90 mg/kg/døgn (2,3 ganger den kliniske vedlikeholdsdosen basert på sammenligninger av mg/m²/døgn).

Isavukonazol har ikke noe påviselig mutagent eller gentoksisk potensiale. Isavukonazol var negativt i en bakteriell omvendt mutasjonsanalyse, var svakt klastogent ved cytotoksiske konsentrasjoner i analysen av L5178Y tk+/- kromosomaberrasjon ved lymfom hos mus, og viste ingen biologisk eller relevant signifikant økning i frekvensen av mikronuklei i en *in vivo* mikronukleustest av rotter.

Ingen karsinogenisitetstudier er utført.

Isavukonazol hemmet hERG-kaliumkanalen og kalsiumkanalen av L-type med en IC₅₀ på henholdsvis 5,82 uM og 6,57 uM (34 og 38 ganger den humane ikke-proteinbundne C_{max} ved maksimal anbefalt human dose (MRHD)). De *in vivo* 39-ukers toksikologistudiene hos aper viste ikke QTcF-forlengelse ved doser på opptil 40 mg/kg/døgn (2,1 ganger den anbefalte kliniske vedlikeholdsdosen, basert på sammenligninger av mg/m²/døgn).

Miljøriskovurderinger har vist at CRESEMBA kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol

Svovelsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler, bortsett fra de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

48 måneder

Kjemisk og fysisk stabilitet etter rekonstituering og fortynning ved bruk er demonstrert i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller 6 timer ved romtemperatur.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis legemidlet ikke brukes øyeblikkelig, er oppbevaringstider og -betingelser under og før bruk brukerens ansvar, og er som regel høyst 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har blitt utført i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ett 10 ml hetteglass av type I med gummipropp og en aluminiumshette med plastforsegling.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituering

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres ved å tilsette 5 ml vann til injeksjonsvæske i hetteglasset. Hetteglasset skal rystes for å løse opp pulveret fullstendig. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging. Rekonstituert konsentrat skal være gjennomsiktig og fritt for synlige partikler. Det må fortynnes ytterligere før administrering.

Fortynning og administrering

Etter rekonstitusjon skal alt innholdet av rekonstituert konsentrat fjernes fra hetteglasset og tilsettes i en infusjonspose som inneholder minst 250 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) dekstroseoppløsning. Oppløsningen til infusjonsvæsken inneholder ca. 1,5 mg/ml isavukonazolsulfat (tilsvarende ca. 0,8 mg isavukonazol pr. ml). Når det rekonstituerte konsentratet har blitt fortynnet ytterligere, kan den fortynnede oppløsningen inneholde fine hvite til gjennomsiktige partikler av isavukonazol, som ikke sedimenteres (men vil bli fjernet med slangefiltrering). Den fortynnede oppløsningen skal blandes forsiktig, eller posen skal rulles for å redusere dannelsen av partikler. Unødvendig vibrering eller kraftig rysting av oppløsningen bør unngås. Oppløsningen til infusjonsvæsken må administreres via et infusjonssett med et slangefilter (porestørrelse 0,2 mikrometer til 1,2 mikrometer) bestående av polyetersylfon (PES).

Isavukonazol skal ikke infunderes i samme slange eller kanyler samtidig med andre intravenøse produkter.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

Hvis mulig skal den intravenøse administrasjonen av isavukonazol fullføres innen 6 timer etter rekonstituering og fortynning ved romtemperatur. Hvis dette ikke er mulig, skal oppløsningen til infusjonsvæske kjøles ned omgående etter fortynning, og infusjonen skal fullføres innen 24 timer. For mer informasjon om oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

En eksisterende intravenøs slange skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) dekstroseoppløsning.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Delvis brukte hetteglass skal kastes.

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1036/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15 oktober 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 100 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

Hver harde kapsel inneholder 100 mg isavukonazol (som 186,3 mg isavukonazolsulfat).

3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

Swedish Orange (rødbrun) kapselkropp merket med "100" i svart blekk og en hvit hette merket med "C" i svart blekk. Kapsellengde: 24,2 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

CRESEMBA er indisert hos voksne for behandling av

- invasiv aspergillose
- mukormykose hos pasienter der amfotericin B ikke er egnet (se pkt. 4.4 og 5.1)

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antimykotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose er to kapsler (tilsvarende 200 mg isavukonazol) hver 8. time i de første 48 timene (6 administrasjoner totalt).

Vedlikeholdsdose

Anbefalt vedlikeholdsdose er to kapsler (tilsvarende 200 mg isavukonazol) én gang i døgnet, fra og med 12 til 24 timer etter siste startdose.

Behandlingens varighet skal bestemmes av den kliniske responsen (se pkt. 5.1).

For langvarig behandling utover 6 måneder må nytte-/risikobalansen overveies nøye (se pkt. 5.1 og 5.3).

Bytte til intravenøs infusjon

CRESEMBA er også tilgjengelig som et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholdende 200 mg isavukonazol, tilsvarende 372 mg isavukonazolsulfat.

På grunn av den høye perorale biotilgjengeligheten (98 %, se pkt. 5.2), er bytting mellom intravenøs og peroral administrasjon egnet når det er klinisk indisert.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter, men den kliniske erfaringen hos eldre pasienter er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, deriblant pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) (se pkt. 4.4 og 5.2).

CRESEMBA er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av CRESEMBA hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

CRESEMBA-kapsler kan tas med eller uten mat.

CRESEMBA-kapsler skal svelges hele. Kapslene skal ikke tygges, knuses, oppløses eller åpnes.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon med ketokonazol (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med en høy dose ritonavir (>200 mg hver 12. time) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med potente CYP3A4/5-induktorer, for eksempel rifampicin, rifabutin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital), fenytoin og johannesurt eller med moderate CYP3A4/5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin (se pkt. 4.5).

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhet

Forsiktighet bør utvises når isavukonazol forskrives til pasienter med overfølsomhet overfor andre azoler. Overfølsomhet overfor isavukonazol kan føre til: hypotensjon, respirasjonssvikt, dyspné, legemiddelerupsjon, pruritt og utslett.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger, for eksempel Stevens-Johnsons syndrom, er rapportert under behandling med azoler. Hvis en pasient utvikler en alvorlig kutan bivirkning, skal CRESEMBA seponeres.

Kardiovaskulære bivirkninger

QT-forkortelse

CRESEMBA er kontraindisert hos pasienter med familiært kort QT-syndrom (se pkt. 4.3). I en QT-studie hos friske forsøkspersoner forkortet isavukonazol QTc-intervallet på en konsentrasjonsrelatert måte. For doseringsregimet på 200 mg var forskjellen innen minste kvadraters gjennomsnitt (LSM) fra placebo 13,1 ms 2 timer etter dosering [90 % KI: 17,1, 9,1 ms]. En doseøkning til 600 mg førte til en LSM-forskjell fra placebo på 24,6 ms 2 timer etter dosering [90 % KI: 28,7, 20,4 ms].

Forsiktighet bør utvises når CRESEMBA forskrives til pasienter som tar andre legemidler kjent for å redusere QT-intervallet, for eksempel rufinamid.

Forhøyede levertransaminaser eller hepatitt

Forhøyede verdier av levertransaminaser er rapportert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Forhøyede nivåer av levertransaminaser krevde sjelden seponering av CRESEMBA. Overvåking av leverenzymmer skal overveies, som klinisk indisert. Hepatitt er rapportert ved bruk av antimykotika som inneholder azol, inkludert CRESEMBA.

Kraftig nedsatt leverfunksjon

CRESEMBA er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Disse pasientene skal overvåkes nøye for potensiell legemiddeltoksisitet. Se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2.

Samtidig bruk med andre legemidler

CYP3A4/5-hemmere

Ketokonazol kontraindiseres (se pkt. 4.3). For den sterke CYP3A4-hemmeren lopinavir/ritonavir, ble en dobbel økning i isavukonazol-eksponering observert. For andre sterke CYP3A4/5-hemmere kan en mindre uttalt effekt forventes. Ingen dosejustering av CRESEMBA er nødvendig ved samtidig administrasjon med sterke CYP3A4/5-hemmere, men forsiktighet er anbefalt da bivirkninger kan bli sterkere (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-induktorer

Samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer, for eksempel eprepitant, prednison og pioglitazon, kan føre til lette til moderate reduksjoner av plasmanivåer av isavukonazol, og samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer skal unngås med mindre den mulige nytten anses å være større enn risikoene (se pkt. 4.5).

CYP3A4/5-substrater, deriblant immunsuppressiva

Isavukonazol kan anses som en moderat hemmer av CYP3A4/5, og systemisk eksponering til legemidler metabolisert av CYP3A4 kan økes ved samtidig administrasjon med CRESEMBA.

Samtidig bruk av CRESEMBA med CYP3A4-substrater, for eksempel immunsuppressiva som takrolimus, sirolimus eller ciklosporin, kan øke den systemiske eksponeringen for disse legemidlene. Egnede terapeutisk legemiddelovervåkning og dosejustering kan være nødvendig under samtidig administrasjon (se pkt. 4.5).

CYP2B6-substrater

Isavukonazol er en induktor for CYP2B6. Systemisk eksponering for legemidler metabolisert av CYP2B6 kan reduseres ved samtidig administrasjon med CRESEMBA. Forsiktighet anbefales derfor når CYP2B6-substrater, spesielt legemidler med en smal terapeutisk indeks, for eksempel cyklofosamid, administreres samtidig med CRESEMBA. Bruken av CYP2B6-substratet efavirenz med CRESEMBA er kontraindisert siden efavirenz er en moderat induktor for CYP3A4/5 (se pkt. 4.3).

P-gp-substrater

Isavukonazol kan øke eksponeringen av legemidler som er P-gp-substrater. Dosejustering av legemidler som er P-gp-substrater, spesielt legemidler med en smal terapeutisk indeks, for eksempel digoksin, kolchicin og dabigatraneteksilat, kan være nødvendig ved samtidig administrasjon med CRESEMBA (se pkt. 4.5).

Begrensninger av de kliniske data

Kliniske data for isavukonazol i behandlingen av mucormykose er begrenset til én prospektiv ikke-kontrollert klinisk studie av 37 pasienter med diagnostisert eller mulig mucormykose som fikk isavukonazol som hovedbehandling, eller siden andre antimykotikabehandlinger (hovedsakelig amfotericin B) ikke var egnede.

For individuelle arter av *Mucorales* er de kliniske effektdataene svært begrenset, ofte til én eller to pasienter (se pkt. 5.1). Følsomhetsdata var tilgjengelig i bare en liten undergruppe av tilfellene. Disse dataene viser at konsentrasjonene av isavukonazol som kreves for hemming *in vitro* varierer sterkt mellom genera/arter av *Mucorales*, og vanligvis høyere enn konsentrasjoner som kreves for å hemme *Aspergillus*-arten. Det bør merkes at det ikke var noen dosepåvisende studie i mucormykose, og pasienter fikk administrert den samme dosen isavukonazol som ble brukt i behandlingen av invasiv aspergillose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidlers potensiale til å påvirke farmakokinetikken til isavukonazol

Isavukonazol er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5 (se pkt. 5.2). Samtidig -administrasjon av legemidler som er hemmere av CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan øke plasmakonsentrasjonene av isavukonazol. Samtidig administrasjon av legemidler som er induktorer av CYP3A4 og/eller CYP3A5 kan redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol.

Legemidler som hemmer CYP3A4/5

Samtidig administrasjon av CRESEMBA med svært sterke CYP3A4/5-hemmere, for eksempel ketokonazol, er kontraindisert, da disse legemidlene kan øke plasmakonsentrasjonene av isavukonazol betydelig (se pkt. 4.3 og 4.5).

For den sterke CYP3A4-hemmeren lopinavir/ritonavir, ble en dobbel økning i isavukonazol-eksponering observert. For andre sterke CYP3A4-hemmere, som claritromycin, indinavir og saquinavir, kan en mindre uttalt effekt forventes, basert på deres relative potens. Ingen dosejustering av CRESEMBA er nødvendig ved samtidig administrasjon med sterke CYP3A4/5-hemmere, men forsiktighet er anbefalt da bivirkninger kan bli sterkere (se pkt. 4.4).

Ingen dosejustering er berettiget for moderate til milde CYP3A4/5-hemmere.

Legemidler som inducerer CYP3A4/5

Samtidig administrasjon av CRESEMBA med potente CYP3A4/5-induktorer, for eksempel rifampicin, rifabutin, karbamazepin, langtidsvirkende barbiturater (f.eks. fenobarbital), fenytoin og johannesurt eller med moderate CYP3A4/5-induktorer som efavirenz, nafcillin og etravirin, er kontraindisert, siden disse legemidlene kan redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol betydelig (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer, for eksempel aprepitant, prednison og pioglitazon, kan føre til lette til moderate reduksjoner av plasmanivåer av isavukonazol, og samtidig -administrasjon med milde CYP3A4/5-induktorer skal unngås med mindre den mulige nytten anses å være større enn risikoene (se pkt. 4.4).

Samtidig administrasjon med en høy dose ritonavir (>200 mg to ganger daglig) er kontraindisert, siden ritonavir i høye doser kan inducere CYP3A4/5 og redusere plasmakonsentrasjonene av isavukonazol (se pkt. 4.3 og 4.5).

CRESEMBAs potensiale til å påvirke eksponeringen av andre legemidler

Legemidler som metaboliseres av CYP3A4/5

Isavukonazol er en moderat hemmer av CYP3A4/5; Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for CYP3A4/5 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Legemidler som metaboliseres av CYP2B6/

Isavukonazol er en mild CYP2B6-induktor, og samtidig administrasjon av CRESEMBA kan føre til reduserte plasmakonsentrasjoner av CYP2B6-substrater.

Legemidler transportert av P-gp i tarmen

Isavukonazol er en mild hemmer av P-glykoprotein (P-gp), og samtidig administrasjon med CRESEMBA kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av P-gp-substrater.

Legemidler transportert av BCRP

Siden isavukonazol er en hemmer av BCRP *in vitro*, kan plasmakonsentrasjonene av BCRP-substrater økes. Forsiktighet anbefales ved administrasjon av CRESEMBA samtidig med BCPRP-substrater.

Legemidler som skilles ut renalt via transportproteiner

Isavukonazol er en mild hemmer av den organiske kationtransportøren 2 (OCT2). Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for OCT2 kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Substrater for uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT)

Isavukonazol er en mild hemmer av UGT. Samtidig administrasjon av CRESEMBA med legemidler som er substrater for UGT, kan føre til lett økte plasmakonsentrasjoner av disse legemidlene.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom isavukonazol og samtidig administrerte legemidler er oppført i tabell 1 (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”), arrangert etter terapeutisk klasse. Med mindre annet er oppgitt, er studiene beskrevet i Tabell 1 utført med den anbefalte dosen av CRESEMBA.

Tabell 1 Interaksjoner

Samtidig administrert legemiddel etter terapeutisk område	Effekter på legemiddelkonsentrasjoner / Geometrisk gjennomsnittsendring (%) i AUC, C _{max} (Virkningsmekanisme)	Anbefaling angående samtidig administrasjon
Antikonvulsiva		
Karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (sterke CYP3A4/5-induktorer)	Konsentrasjoner av isavukonazol kan redusere (CYP3A-hemming av karbamazepin, fenytoin og langtidsvirkende barbiturater som fenobarbital).	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og karbamazepin, fenytoin og langtidsvirkende barbiturater som fenobarbital er kontraindisert.
Antibakterielle midler		
Rifampicin (sterk CYP3A4/5-induktor)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og rifampicin er kontraindisert.
Rifabutin (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og rifabutin er kontraindisert.
Nafcillin (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og nafcillin er kontraindisert.
Claritromycin (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes.
Antimykotika		
Ketokonazol (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-hemming)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og ketokonazol er kontraindisert.
Naturlegemidler		
Johannesurt (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4-induksjon).	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og johannesurt er kontraindisert.
Immunsuppressiva		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrater)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Ciklosporin, sirolimus,

	<p>Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Takrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 %</p> <p>(CYP3A4-hemming)</p>	takrolimus: overvåkning av plasmanivåer og egnet dosejustering ved behov.
Mykofenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	<p>Mykofenolsyre (MPA, aktiv metabolitt): AUC_{inf}: ↑ 35 % C_{max}: ↓ 11 %</p> <p>(UGT-hemming)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. MMF: overvåkning for MPA-relaterte toksisitet er anbefalt.
Prednison (CYP3A4-substrat)	<p>Prednisolon (aktiv metabolitt): AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>(CYP3A4-hemming)</p> <p>Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres.</p> <p>(CYP3A4/5-induksjon)</p>	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Opioider		
Hurtigvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av hurtigvirkende opiat kan økes.</p> <p>(CYP3A4/5-hemming).</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Hurtigvirkende opiat (alfentanyl, fentanyl): nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosejustering ved behov.
Metadon (CYP3A4/5-, 2B6- og 2C9-substrat)	<p>S-metadon (inaktiv opiatomer) AUC_{inf}: ↓ 35 % C_{max}: ↑ 1 % 40 % reduksjon i terminal halveringstid R-metadon (aktiv opiatomer). AUC_{inf}: ↓ 10 % C_{max}: ↑ 4 %</p> <p>(CYP2B6-induksjon)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metadon: ingen dosejustering nødvendig.
Legemidler mot kreft		
Vinkaalkaloid (vinkristin, vinblastin) (P-gp-substrat)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av vinkaalkaloid kan økes.</p> <p>(P-gp-hemming)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Vinkaalkaloid: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosejustering ved behov.
Cyklofosamid (CYP2B6-substrat)	<p>Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av cyklofosamid kan reduseres.</p> <p>(CYP2B6-induksjon)</p>	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Cyklofosamid: nøye overvåkning for eventuell mangel på effekt, og doseøkning

		ved behov.
Metotreksat (BCRP-, OAT1-, OAT3- substrat)	Metotreksat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroksymetabolitt: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mekanisme ukjent)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metotreksat: ingen dosejustering nødvendig.
Andre legemidler mot kreft (daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan) (BCRP-substrater)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan kan økes. (BCRP-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoksantron eller topotekan: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet, og dosereduksjon ved behov.
Antiemetika		
Aprepitant (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- and MATE1- substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Metmorfin: dosereduksjon kan være påkrevd.
Repaglinid (CYP2C8- og OATP1B1- substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Repaglinid: ingen dosejustering påkrevd.
Antikoagulantia		
Dabigatraneteksilat (P-gp-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av dabigatraneteksilat kan økes. (P-pg-hemming).	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Dabigatraneteksilat har en smal terapeutisk indeks, og skal overvåkes nøye. Dosen reduseres ved behov.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Warfarin: ingen dosejustering nødvendig.
Antiretrovirale legemidler		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (CYP3A4/5 sterke hemmere og substrater)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan øke. Lopinavir/ritonavir: ingen dosejustering for lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg hver 12. time nødvendig, men nøye

	(Mekanisme ukjent) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5-hemming)	overvåkning for eventuell mangel på antiviral effekt.
Ritonavir (ved doser >200 mg hver 12. time) (sterk CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Ved høye doser kan Ritonavir redusere konsentrasjonene av isavukonazol betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og høye doser ritonavir (>200 mg hver 12. time) er kontraindisert.
Efavirenz (CYP3A4/5 moderat induktor og CYP2B6-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av efavirenz kan reduseres. (CYP2B6-induksjon) Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og efavirenz er kontraindisert.
Etravirine (moderat CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres betydelig. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon av CRESEMBA og etravirin er kontraindisert.
Indinavir (CYP3A4/5 sterk hemmer og substrat)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mekanisme ukjent) Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes. Indinavir: nøye overvåkning for eventuell mangel på antiviral effekt, og doseøkning ved behov.
Sakinavir (sterk CYP3A4/5-hemmer)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av sakonavir kan reduseres (som observert med lopinavir/ritonavir) eller økes (CYP3A4-hemming). Konsentrasjonene av isavukonazol kan økes. (CYP3A4/5-hemming).	Ingen dosejustering av CRESEMBA kreves; forsiktighet tilrådes da bivirkninger kan økes. Sakonavir: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.
Andre proteasehemmere (f.eks. amprenavir, nelfinavir) (CYP3A4/5 sterke eller moderate hemmere og substrater)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av proteasehemmere kan reduseres (som observert med lopinavir/ritonavir) eller økes. (CYP3A4-hemming) Konsentrasjonene av isavukonazol	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Proteasehemmere: nøye overvåkning for eventuell legemiddeltoksisitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.

	kan økes. (CYP3A4/5-hemming).	
Andre NNRTI-er (f.eks. delavirdin og nevirapin) (CYP3A4/5- og 2B6-induktorer og -substrater)	Ikke undersøkt. NNRTI-konsentrasjonene kan reduseres (CYP2B6-induksjon av isavukonazol) eller økes. (CYP3A4/5-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. NNRTI-er: nøye overvåking for eventuell legemiddeltoksitet og/eller mangel på antiviral effekt. Dosen justeres ved behov.
Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Esomeprazol: ingen dosejustering påkrevd.
Omeprazol (CYP2C19-substrat og gastrisk pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Omeprazol: ingen dosejustering påkrevd.
Lipidsenkende legemidler		
Atorvastatin og andre statiner (CYP3A4-substrater, f.eks. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5 og/eller BCRP-substrater))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Andre statiner ble ikke undersøkt. Konsentrasjonene av statiner kan økes. (CYP3A4/5- eller BCRP-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Basert på resultater med atorvastatin er ingen justering av statindosen påkrevd. Overvåking av bivirkninger som er typiske for statiner, er anbefalt.
Pioglitazon (mild CYP3A4/5-induktor)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av isavukonazol kan reduseres. (CYP3A4/5-induksjon)	Samtidig administrasjon skal unngås med mindre den potensielle nytten anses for å veie opp for risikoen.
Antiarytmika		
Digoksin (P-gp-substrat)	Digoksin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-pg-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Digoksin: serumkonsentrasjonene av digoksin skal overvåkes og brukes til titrering av digoksindosen.
Perorale prevensjonsmidler		
Etinyløstradiol og noretindron (CYP3A4/5-substrater)	Etinyløstradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Etinyløstradiol og noretindron: ingen dosejustering påkrevd.
Antitussiva		
Dekstrometorfan (CYP2D6-substrat)	Dekstrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstrorfan (aktiv metabolitt): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Dekstrometorfan: ingen dosejustering nødvendig.
Benzodiazepiner		

Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Peroral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Midazolam: nøye overvåkning av kliniske tegn og symptomer anbefalt, og dosereduksjon ved behov.
Legemidler mot urinsyregikt		
Kolchicin (P-gp-substrat)	Ikke undersøkt. Konsentrasjonene av kolchicin kan økes. (P-pg-hemming)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Kolchicin har en smal terapeutisk indeks, og skal overvåkes nøye. Dosen reduseres ved behov.
Naturlige produkter		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Koffein: ingen dosejustering nødvendig.
Legemidler til røykeavvenning		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-induksjon)	Ingen dosejustering av CRESEMBA nødvendig. Bupropion: doseøkning ved behov.

NNRTI, ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmer; P-gp, P-glykoprotein.

^{a)} % reduksjon av gjennomsnittlige bunnivåer

^{b)} Indinavir ble kun undersøkt etter en enkeltdose på 400 mg isavukonazol.

AUC_{inf} = areal under plasmakonsentrasjon-tidsprofiler ekstrapolert til det uendelige; AUC_{tau} = areal under plasmakonsentrasjon-tidsprofiler i løpet av det 24-timers intervallet ved steady-state; C_{max} = toppkonsentrasjon i plasma; C_{min,ss} = bunnivåer ved steady-state.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av CRESEMBA hos gravide kvinner.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

CRESEMBA må ikke brukes under graviditet bortsett fra hos pasienter med alvorlige eller potensielt livstruende soppinfeksjoner, der isavukonazol kan brukes hvis den forventede nytten for moren er større enn de mulige risikoene for fosteret.

Kvinner i fertil alder

CRESEMBA er ikke anbefalt til kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av isavukonazol/metabolitter i melk (for detaljer se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Amming skal opphøre ved behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av isavukonazol på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Isavukonazol har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever symptomer på forvirret tilstand, somnolens, synkope og/eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Frekvensen av bivirkninger i tabell 2 er basert på data fra 403 pasienter med invasive soppinfeksjoner behandlet med CRESEMBA i fase 3-studier.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene var forhøyede leverkjemitester (7,9 %), kvalme (7,4%), oppkast (5,5 %), dyspné (3,2 %), abdominalsmerter (2,7 %), diaré (2,7 %), reaksjon på injeksjonsstedet (2,2 %), hodepine (2,0 %), hypokalemi (1,7 %) og utslett (1,7 %).

Bivirkningene som oftest førte til permanent seponering av CRESEMBA-behandlingen var forvirringstilstand (0,7 %), akutt nyresvikt (0,7 %), økt blodbilirubin (0,5 %), krampeanfoll (0,5 %), dyspné (0,5 %), epilepsi (0,5 %), respirasjonssvikt (0,5 %) og oppkast (0,5 %).

Tabell med bivirkninger

Tabell 2 under angir bivirkninger forbundet med isavukonazol i behandling av invasive soppinfeksjoner, oppført etter organklassesystem og hyppighet.

Hyppigheten av bivirkninger defineres som følger: svært vanlig ($\geq 1/10$); vanlig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); og Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Innen hver frekvensgruppe angis bivirkningene med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Sammendrag av bivirkninger etter MedDRA-organklassesystem og frekvens

Organklassesystem	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Nøytropeni, trombocytopeni [^] , pancytopeni, leukopeni [^] , anemi [^]
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige	Overfølsomhet [^]
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypokalemi, nedsatt appetitt
Mindre vanlige	Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, feilernæring [^] ;
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Delirium ^{^#}
Mindre vanlige	Depresjon, insomnia [^]
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Hodepine, somnolens
Mindre vanlige	Krampeanfoll [^] , synkope, svimmelhet, parestesi [^] ; Encefalopati, presynkope, perifer nevropati, dysgeusi;

Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Atriell fibrillering, takykardi, bradykardi [^] ; palpitasjoner Atrieflimmer, forkortet QT på elektrokardiogram, supraventrikulær takykardi, ventrikylære ekstrasystoler, supraventrikulære ekstrasystoler
Karsykdommer	
Vanlige	Tromboflebitt [^]
Mindre vanlige	Sirkulasjonsollaps, hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné; [^] Akutt respirasjonssvikt [^]
Mindre vanlige	Bronkospasme, takypné, hemoptyse, epistaksis
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Oppkast, diaré, kvalme, abdominalsmerter [^] ;
Mindre vanlige	Dyspepsi, forstoppelse, abdominal distensjon
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Forhøyede leverkjemitter ^{^#}
Mindre vanlige	Hepatomegali, hepatitt
Hud- og underhudssykdommer	
Vanlige	Utslett [^] , pruritus
Mindre vanlige	Petekker, alopesi, legemiddelerupsjon, dermatitt [^]
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	Nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Brystsmerter [^] , utmattelse
Mindre vanlige	Malaise, asteni

[^] Angir at relevante foretrukne betegnelser ble kombinert til et enkelt medisinsk konsept/forestilling.

[#] Se pkt. Beskrivelse av valgte bivirkninger, nedenfor

Beskrivelse av valgte bivirkninger

Delirium inkluderer reaksjoner med forvirringstilstand.

Forhøyede leverkjemitter inkluderer hendelser med økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økte blodverdier av alkalisk fosfatase, økte blodverdier av bilirubin, økte blodverdier av laktatdehydrogenase, økt gamma-glytamyltransferase, økte leverenzymmer, unormal leverfunksjon, hyperbilirubinemi, unormal leverfunksjonstest og økte transaminaser.

Laboratorieeffekter

I en dobbeltblindet, randomisert, aktiv-kontrollert klinisk studie av 516 pasienter med invasiv soppsykdom forårsaket av *Aspergillus*-arter eller andre filamentøse fungi, forhøyede levertransaminaser (alaninaminotransferase eller aspartataminotransferase) > 3 × øvre normalgrense (ULN) ble rapportert på slutten av studiebehandlingen hos 4,4 % av pasienter som fikk CRESEMBA. Markerte forhøyelser av levertransaminaser > 10 × ULN oppsto hos 1,2 % av pasienter på isavukonazol.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomer rapportert oftere ved supratherapeutiske doser med CRESEMBA (tilsvarende isavukonazol 600 mg/døgn) evaluert i en QT-studie enn i den terapeutiske dosegruppen (tilsvarende en isavukonazoldose på 200 mg/døgn) inkluderte: hodepine, svimmelhet, parestesi, somnolens, konsentrasjonsproblemer, dysgeusi, munntørret, diaré, peroral hypoestesi, oppkast, hetetokter, angst, rastløshet, palpitasjoner, takykardi, fotofobi og artralgi

Administrasjon ved overdosering

Isavukonazol fjernes ikke med hemodialyse. Det finnes ingen spesifikke antidoter mot isavukonazol. Ved overdosering skal støttebehandling innsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, triazolderivativer, ATC-kode: J02AC05

Virkningsmekanisme

Isavukonazol er den aktive delen som dannes etter peroral eller intravenøs administrasjon av isavukonazolsulfat (se pkt. 5.2).

Isavukonazol utviser en soppdrepende effekt ved å blokkere syntese av ergosterol, en viktig komponent i soppcellemembranen, via hemming av cytokrom P-450-avhengig enzymlanosterol 14-alfa-demetylase ansvarlig for konvertering av lanosterol til ergosterol. Dette fører til oppsamling av metylerte sterol-forløpere og depleksjon av ergosterol i cellemembranen, hvilket svekker strukturen og funksjonen til soppcellemembranen.

Mikrobiologi

I dyremodeller med disseminert og pulmonal aspergillose er den farmakodynamiske (PD) indeksen som er viktig innen effekt eksponering delt på konsentrasjonen av minimum hemming (MIC) (AUC/MIC).

Ingen tydelig korrelasjon mellom *in vitro* MIC og klinisk respons for de forskjellige artene (*Aspergillus* og *Mucorales*) kunne etableres.

Konsentrasjoner av isavukonazol nødvendig for å hemme *Aspergillus*-arter og genera/arter i størrelsesorden *Mucorales in vitro*, har vist stor variasjon. Konsentrasjoner av isavukonazol nødvendig for å hemme *Mucorales* er vanligvis høyere enn de som kreves for å hemme de fleste *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt er demonstrert for følgende *Aspergillus*-arter: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (se mer informasjon nedenfor).

Mekanisme(r) for resistens

Redusert følsomhet overfor triazolantimykotika er forbundet med mutasjoner i de fungale *cyp51A*- og *cyp51B*-genene som koder for målproteinet lanosterol-14-alfa-demetylase som inngår i ergosterolbiosyntese. Soppstammer med redusert *in vitro*-følsomhet overfor isavukonazol er rapportert, og kryssresistens med vorikonazol og andre triazolantimykotika kan ikke utelukkes.

Brytningspunkter

EUCAST MIC-brytningspunkter er definert for følgende arter (følsom S; resistent 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

Det foreligger for tiden ikke nok data til å fastsette kliniske brytningspunkt for andre *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av invasiv aspergillose

Sikkerhet og effekt av isavukonazol for behandling av pasienter med invasiv aspergillose ble evaluert i en dobbeltblindet, aktiv-kontrollert klinisk studie hos 516 pasienter med invasiv soppsykdom forårsaket av *Aspergillus*-artene eller andre filamentøse fungi. I intent-to-treat (ITT)-populasjonen fikk 258 pasienter isavukonazol og 258 pasienter fikk vorikonazol. CRESEMBA ble administrert intravenøst (tilsvarende 200 mg isavukonazol) hver 8. time i de første 48 timene, etterfulgt av intravenøs eller peroral behandling én gang daglig (tilsvarende 200 mg isavukonazol). Den protokolldefinerte maksimale behandlingsvarigheten var 84 dager. Median behandlingsvarighet var 45 dager.

Den totale responsen ved slutten av behandlingen (end-of-treatment – EOT) i myITT-populasjonen (pasienter med påvist og sannsynlig invasiv aspergillose basert på cytologi-, histologi-, kultur- eller galaktomannantesting) ble evaluert av en uavhengig blindet datatilsynskomite. myITT-populasjonen besto av 123 pasienter fikk isavukonazol og 108 pasienter fikk vorikonazol. Total respons i denne populasjonen var n = 43 (35 %) for isavukonazol og n = 42 (38,9 %) for vorikonazol. Den justerte behandlingsforskjellen (vorikonazol-isavukonazol) var 4,0% (95 % konfidensintervall: -7,9; 15,9).

Mortalitet av alle årsaker ved dag 42 i denne populasjonen var 18,7 % for isavukonazol og 22,2 % for vorikonazol. Den justerte behandlingsforskjellen (isavukonazol-vorikonazol) var -2,7 (95 % konfidensintervall: -12,9; 7,5).

Behandling av mucormykose

I en åpen, ikke-kontrollert studie fikk 37 pasienter med påvist eller sannsynlig mucormykose isavukonazol ved samme doseregime som beskrevet under for å behandle invasiv aspergillose. Median behandlingsvarighet var 84 dager for den totale mucormykosepasientpopulasjonen, og 102 dager for de 21 pasientene som ikke var tidligere behandlet for mucormykose. For pasienter med sannsynlig eller påvist mucormykose, som definert av den uavhengige datatilsynskomiteen (DRC), var mortalitet av alle årsaker ved dag 84 43,2 % (16/37) for den totale pasientpopulasjonen, 42,9 % (9/21) for mucormykosepasienter som fikk isavukonazol som primær behandling, og 43,8 % (7/16) for mucormykosepasienter som fikk isavukonazol som var refraktær til, eller intolerant overfor, tidligere antimykotikabehandling (hovedsakelig amfotericin B--baserte behandlinger). Den DRC-evaluerte totale suksessraten på slutten av behandlingen var 11/35 (31,4 %), med 5 pasienter ansett som fullstendig helbredet og 6 pasienter som delvis helbredet. En stabil respons ble observert hos ytterligere 10/35 pasienter (28,6 %). Hos 9 pasienter med mucormykose grunnet *Rhizopus* spp., viste 4 pasienter en gunstig respons på isavukonazol. Hos 5 pasienter med mucormykose grunnet *Rhizomucor* spp., ble ingen gunstige responser observert. Den kliniske erfaringen hos andre arter er meget begrenset (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å sende inn resultatene fra studiene med CRESEMBA i ett eller flere undersett av den pediatrike populasjonen i behandlingen av invasiv aspergillose og behandlingen av mucormykose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Isavukonazolsulfat er et vannløselig prodrug som kan administreres som en intravenøs infusjon eller peroralt som harde kapsler. Etter administrasjon hydrolyseres isavukonazolsulfat hurtig av plasmaesteraser til den aktive delen isavukonazol. Plasmakonsentrasjoner av prodruset er svært lave og kun påviselige i en kort stund etter intravenøse dosering.

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon av CRESEMBA hos friske forsøkspersoner, absorberes den aktive delen isavukonazol og når maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) omtrent 2–3 timer etter enkel eller gjentatt dosering (se tabell 3).

Tabell 3 Farmakokinetiske steady-state-parametre for isavukonazol etter peroral administrasjon av CRESEMBA

Parameter Statistikk	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Gjennomsnitt	7499	20028
SD	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (t)		
Median	3,0	4,0
Område	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (t•ng/ml)		
Gjennomsnitt	121402	352805
SD	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Som vist i tabell 4 nedenfor er den absolutte biotilgjengeligheten til isavukonazol etter peroral administrasjon av en enkeltdose med CRESEMBA 98 %. Basert på disse funnene kan intravenøs og peroral dosering brukes om hverandre.

Tabell 4 Farmakokinetisk sammenligning for peroral og intravenøs dose (gjennomsnitt)

	ISA 400 mg peroral	ISA 400 mg i.v.
AUC (t•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (t)	110	115

Effekten av mat på absorpsjon

Peroral administrasjon av CRESEMBA tilsvarende 400 mg isavukonazol med et fettrikt måltid reduserte C_{max} for isavukonazol med 9 % og økte AUC med 9 %. CRESEMBA kan tas med eller uten mat.

Distribusjon

Isavukonazol distribueres i stor utstrekning, med et gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum (V_{ss}) på ca. 450 l. Isavukonazol er sterkt bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner, hovedsakelig til albumin.

Biotransformasjon

Studier *in vitro* / *in vivo* indikerer at CYP3A4, CYP3A5 og etterfølgende uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT) inngår i metabolismen av isavukonazol.

Etter enkeltdoser av [cyano-¹⁴C] isavukonazonium and [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavukonazolsulfat hos mennesker, i tillegg til den aktive delen (isavukonazol) og det inaktive spaltingsproduktet, ble en rekke

mindre metabolitter identifisert. Med unntak av den aktive delen isavukonazol ble ingen individuell metabolitt observert med en AUC > 10 % av totalt radiomerket materiale.

Eliminasjon

Etter peroral administrasjon av radiomerket isavukonazolsulfat til friske forsøkspersoner, ble et gjennomsnitt på 46,1 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i feces, og 45,5 % ble gjenfunnet i urin.

Renal utskillelse av intakt isavukonazol var mindre enn 1 % av den administrerte dosen.

Det inaktive spaltingsproduktet elimineres primært via metabolisme og etterfølgende renal utskilling av metabolittene.

Linearitet/ikke-linearitet

Studier av friske forsøkspersoner har vist at farmakokinetikken til isavukonazol er proporsjonal opptil 600 mg pr. døgn.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Pediatrike pasienter

Farmakokinetikken hos pediatrike pasienter (< 18 år) er ennå ikke evaluert. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk relevante endringer ble observert i den totale C_{max} og AUC for isavukonazol hos forsøkspersoner med lett, moderat eller kraftig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med forsøkspersoner med normal nyrefunksjon. Av de 403 pasientene som fikk CRESEMBA i fase 3-studiene, hadde 79 (20 %) av pasienter en estimert glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mindre enn 60 ml/min/1,73 m². Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, deriblant pasienter med nyresykdom i sluttstadiet. Isavukonazol er ikke lett dialyserbart (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter en enkeltdose med isovukonazol på 100 mg ble administrert til 32 pasienter med mild (Child-Pugh klasse A) nedsatt leverfunksjon og 32 pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon (16 intravenøse og 16 perorale pasienter pr. Child-Pugh-klasse), økte systemisk eksponering for minste kvadraters gjennomsnitt (AUC) 64 % i Child-Pugh klasse A-gruppen og 84 % i Child-Pugh klasse B-gruppen i forhold til 32 alders- og vektanpassede friske forsøkspasienter med normal leverfunksjon. Gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner (C_{max}) var 2 % lavere i Child-Pugh klasse A-gruppen og 30 % lavere i Child-Pugh klasse B-gruppen. Den farmakokinetiske populasjonsevalueringen av isavukonazol hos friske forsøkspersoner og pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon demonstrerte at populasjonene med mild og moderat nedsatt leverfunksjon hadde henholdsvis 40 % og 48 % lavere isavukonazol-utskillelsesverdier (CL) sammenlignet med den friske populasjonen.

Ingen dosejustering er påkrevd hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Cresemba er ikke undersøkt hos pasienter med kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Bruk hos disse pasientene er ikke anbefalt med mindre den potensielle nytten anses å være større enn risikoene. Se pkt. 4.2 og 4.4.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I rotte og kanin ble isavukonazol ved systemiske eksponeringer under det terapeutiske nivået forbundet med doserelaterte økninger i insidensen av skjelettabnormiteter (rudimentært ekstra ribbenspar) hos avkommet. I rotte ble en doserelatert økning av insidensen av fusjon av arcus zygomatica også observert hos avkommet (se pkt. 4.6).

Administrasjon av isavukonazolsulfat til rotter ved en dose på 90 mg/kg/døgn (2,3 ganger den humane vedlikeholdsdosen [200 mg] basert på mg/m²/døgn) under drektigheten til og med avvenningsperioden viste en økt perinatal mortalitet hos avkommet. Eksponering *in utero* for den aktive delen, isavukonazol, hadde ingen effekt på fertiliteten til det overlevende avkommet.

Intravenøs administrasjon av ¹⁴C-merket isavukonazolsulfat til diegivende rotter førte til gjenfinning av radiomerket i melken.

Isavukonazol påvirket ikke fertiliteten til hann- eller hunnrotter behandlet med perorale doser på opptil 90 mg/kg/døgn (2,3 ganger den kliniske vedlikeholdsdosen basert på sammenligninger av mg/m²/døgn).

Isavukonazol har ikke noe påviselig mutagent eller gentoksisk potensiale. Isavukonazol var negativt i en bakteriell omvendt mutasjonsanalyse, var svakt klastogent ved cytotoxiske konsentrasjoner i analysen av L5178Y tk+/- kromosomaberrasjon ved lymfom hos mus, og viste ingen biologisk eller relevant signifikant økning i frekvensen av mikronuklei i en *in vivo* mikronukleustest av rotter.

Ingen karsinogenisitetstudier er utført.

Isavukonazol hemmet hERG-kaliumkanalen og kalsiumkanalen av L-type med en IC₅₀ på henholdsvis 5,82 uM og 6,57 uM (34 og 38 ganger den humane ikke-proteinbundne C_{max} ved maksimal anbefalt human dose (MRHD)). De *in vivo* 39-ukers toksikologistudiene hos aper viste ikke QTcF-forlengelse ved doser på opptil 40 mg/kg/døgn (2,1 ganger den anbefalte kliniske vedlikeholdsdosen, basert på sammenligninger av mg/m²/døgn).

Miljøriskovurderinger har vist at CRESEMBA kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapsel, innhold

Magnesiumsitratt (vannfritt)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Talkum
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Kapsel, skall

Hypromellose
Vann
Jernoksid, rødt (E172) (kun kapselkroppen)
Titandioksid (E171)
Gellangummi
Kaliumacetat
Dinatriumedetat
NatriumleuRILSulfat

Trykkblekk

Skjellakk
Prolylenglykol
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

14 harde kapsler (i to aluminiumsblistere) med hver kapsellomme koblet til en lomme med tørkemiddel.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1036/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstilltelse: 15 oktober 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV
BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver etterfølgende oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency). Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- Når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**Eske for hetteglass for 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

CRESEMBA 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
Isavukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 200 mg isavukonazol (som 372,6 mg isavukonazolsulfat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoff: mannitol (E421) og svovelsyre

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Bruk slangefilter til infusjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1036/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Merking på hetteglass for 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

CRESEMBA 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Isavukonazol

i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eske for 100 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 100 mg harde kapsler
Isavukonazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 100 mg isavukonazol (som 186,3 mg isavukonazolsulfat)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Peroral bruk.

Blisterkortet inneholder også tørkemiddel. Ikke svelg tørkemidlet.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/15/1036/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

CRESEMBA 100 mg harde kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

Blister for 100 mg harde kapsler

1. LEGEMIDLETS NAVN

CRESEMBA 100 mg harde kapsler
Isavukonazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ikke svelg tørkemidlet

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

CRESEMBA 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Isavukonazol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cresemba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cresemba
3. Hvordan du bruker Cresemba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cresemba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cresemba er og hva det brukes mot

Hva Cresemba er

Cresemba er et soppdrepende legemiddel som inneholder virkestoffet isavukonazol.

Hvordan Cresemba fungerer

Isavukonazol fungerer ved å drepe eller stanse veksten av sopp, som forårsaker infeksjonen.

Hva Cresemba brukes mot

Cresemba brukes hos voksne for å behandle følgende soppinfeksjoner:

- invasiv aspergillose, forårsaket av en sopp i "Aspergillus"-gruppen;
- mucormykose, forårsaket av en sopp tilhørende "Mucorales"-gruppen hos pasienter der behandling med amfotericin B ikke er egnet.

2. Hva du må vite før du bruker Cresemba

Bruk ikke Cresemba:

- dersom du er allergisk overfor isavukonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du har et pulsproblem kalt "familiært kort QT-syndrom",
- **hvis du bruker noen av følgende legemidler:**
 - ketokonazol, brukt for soppinfeksjoner,
 - høye doser med ritonavir (400 mg hver 12. time), brukt for HIV,
 - rifampicin, rifabutin, brukt for tuberkulose,
 - karbamazepin, brukt for epilepsi,
 - barbituratlegemidler, for eksempel fenobarbital, brukt for epilepsi og søvnforstyrrelser,
 - fenytoin, brukt for epilepsi,

- johannesurt, et naturlegemiddel brukt for depresjon,
- efavirenz, etravirin, brukt for HIV,
- nafcillin, brukt for bakterieinfeksjoner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Cresemba:

- hvis du har hatt en allergisk reaksjon på andre "azol"-antimykotika tidligere, for eksempel ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol eller posakonazol,
- hvis du lider av alvorlig leversykdom. Legen skal overvåke deg for mulige bivirkninger,

Vær på utkikk etter bivirkninger

Slutt å bruke Cresemba og fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker – disse kan være tegn på en allergisk reaksjon (overfølsomhet).

Problemer når man får Cresemba som et drypp i en vene

Fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- lavt blodtrykk, kortpustethet, kvalme, svimmelhet, hodepine, kribling – legen din kan bestemme seg for å stanse infusjonen.

Endringer i leverfunksjonen

Cresemba kan av og til påvirke leverfunksjonen din. Legen kan ta blodprøver av deg mens du tar dette legemidlet.

Hudproblemer

Fortell legen omgående hvis du opplever kraftig blemmedannelse i huden, munnen, øynene eller kjønnsorganene.

Barn og ungdom

Cresemba skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, siden det ikke foreligger informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Cresemba

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke måten Cresemba fungerer på eller Cresemba kan påvirke måten de fungerer på, hvis de tar samtidig.

Du må være spesielt påpasselig med ikke å ta dette legemidlet hvis du tar ett eller flere av følgende legemidler, samt underrette legen og apoteket:

- ketokonazol, brukt for soppinfeksjoner,
- høye doser med ritonavir (400 mg hver 12. time), brukt for HIV,
- rifampicin, rifabutin, brukt for tuberkulose,
- karbamazepin, brukt for epilepsi,
- barbituratlegemidler, for eksempel fenobarbital, brukt for epilepsi og søvnforstyrrelser,
- fenytoin, brukt for epilepsi,
- johannesurt, et naturlegemiddel brukt for depresjon.
- efavirenz, etravirin, brukt for HIV,
- nafcillin, brukt for bakterieinfeksjoner.

Med mindre legen anviser noe annet, må du ikke ta dette legemidlet og fortelle legen eller apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler:

- rufinamid eller andre legemidler som reduserer QT-intervallet på hjertekurven (EKG),
- aprepitant, brukt for å forhindre kvalme og oppkast ved kreftbehandling,
- prednison, brukt for revmatoid artritt,
- pioglitazon, brukt for diabetes.

Fortell lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler, siden en dosejustering eller overvåkning kan være påkrevd for å undersøke at legemidlene fremdeles har den ønskede effekten:

- ciklosporin, takrolimus og sirolimus, brukt etter en transplantasjon, kalt ”immunsuppressiva”,
- cyklofosfamid, brukt for kreft,
- digoksin, brukt for å behandle hjertesvikt eller uregelmessig puls,
- kolchicin, brukt for urinsyregikt,
- dabigatraneteksilat, brukt for å forebygge blodpropper etter hofte- eller kneprotesekirurgi,
- claritromycin, brukt for bakterieinfeksjoner,
- sakinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delaviridin, nevirapin, lopinavir/ritoavir-kombinasjon, brukt for HIV,
- alfentanil, fentanyl, brukt mot sterke smerter,
- vinkristin, vinblastin, brukt for kreft,
- mykofenolatmofetil (MMF), brukt hos transplantatpasienter,
- midazolam, brukt for alvorlig insomnia og stress,
- bupropion, brukt for depresjon.
- metformin, brukt for diabetes,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan, brukt for ulike typer kreft.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ta ikke Cresemba hvis du er gravid, med mindre annet er anvist av lege. Grunnen til dette er at det er ukjent om det kan påvirke eller skade det ufødte barnet.

Du må unngå amming hvis du tar Cresemba.

Kjøring og bruk av maskiner

Cresemba kan få deg til å føle deg forvirret, trett eller søvnnig. Det kan også få deg til å besvime. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Cresemba

Cresemba vil gis til deg av en lege eller sykepleier.

Startdose for de første to dagene (48 timer)

Anbefalt dose er ett hetteglass tre ganger daglig (hver 8. time).

Normal dose etter de to første dagene

Dette startes 12 til 24 timer etter din forrige startdose. Anbefalt dose er ett hetteglass en gang daglig.

Du vil få denne dosen til legen anviser noe annet. Behandlingen med Cresemba kan vare i mer enn 6 måneder hvis legen finner det nødvendig.

Hetteglasset vil bli gitt som et drypp i en vene av din lege eller sykepleier.

Dersom du tar for mye av Cresemba

Hvis du tror at du har fått for mye Cresemba, må du rådføre deg med lege eller sykepleier øyeblikkelig. Du kan oppleve flere bivirkninger, for eksempel:

- hodepine, svimmelhet, rastløshet eller søvnighet,
- kribling, redusert fornemmelse eller følelsesevne i munnen,
- problemer med årvåkenhet, hetetokter, angst, leddsmerter,
- endret smakssans, munntørrehet, diaré, oppkast,
- merkbar puls, raskere hjerterytme, økt lysfølsomhet.

Dersom du har glemt å ta Cresemba

Siden du får dette legemidlet under nøye medisinsk tilsyn, er det usannsynlig at en dose vil bli glemt. Du må imidlertid underrette lege eller sykepleier hvis du tror at en dose har blitt glemt.

Dersom du avbryter behandling med Cresemba

Behandling med Cresemba vil fortsette så lenge legen anviser det, for å forsikre at soppinfeksjonen forsvinner.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke Cresemba og fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker – disse kan være tegn på en allergisk reaksjon (overfølsomhet).

Fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- kraftig blemmedannelse i huden, munnen, øynene eller kjønnsorganene.

Andre bivirkninger

Fortell legen, apoteket eller sykepleieren hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- lavt kaliumnivå i blodet,
- nedsatt matlyst,
- hallusinasjoner (delirium),
- hodepine,
- søvnighet,
- betente vener som kan føre til blodpropper,
- kortpustethet eller plutselige eller sterke pustevansker,
- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter,
- endringer i blodtester eller leverfunksjon,
- utslett, kløe,
- nyresvikt,
- brystmerter, tretthet eller søvnighet,
- problemer der injeksjonen ble satt.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- redusert antall hvite blodceller – kan øke din risiko for infeksjon og feber,
- redusert antall blodceller kalt “blodplater” – kan øke din risiko for blødning eller blåmerker,
- redusert antall blodceller – kan gjøre at du føler deg svak eller kortpustet eller får blek hud,
- kraftig reduksjon av blodceller – kan gjøre at du føler deg svak, forårsake blåmerker eller gjøre infeksjoner mer sannsynlige,
- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker (overfølsomhet),
- lave blodsukkernivåer,
- lave blodnivåer av magnesium,
- lave blodnivåer av et protein kalt “albumin”,
- utilstrekkelig næringsinntak fra kostholdet (feilernæring),
- depresjon, søvnvansker,
- krampeanfåll, besvimelse eller svimmelhet,
- følelse av kribling eller prikking i huden (parestesi),
- endret sinnstilstand (encefalopati),

- smaksendringer (dysgeusi),
- følelse av at ting spinner eller svimmelhet (vertigo),
- problemer med pulsen – kan være for rask eller uregelmessig, eller ekstra hjerteslag, dette kan vises i hjertekurven (elektrokardiogram eller EKG),
- problemer med blodsirkulasjonen,
- lavt blodtrykk,
- pipende pust, svært rask pusting, opphosting av blod eller blodflekket slim, neseblødning,
- fordøyelsesproblemer,
- forstoppelse,
- følelse av oppblåsthet (full mage),
- forstørret lever,
- leverbetennelse
- problemer med huden, røde eller lilla flekker på huden (petekkier), betent hud (dermatitt), håravfall,
- ryggsmarter,
- opphovning i armer og ben,
- følelse av svakhet, kraftig tretthet, søvnløshet eller generell sykdomsfølelse (uvelhet).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cresemba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cresemba

- Virkestoff er isavukonazol. Hvert hetteglass inneholder 372,6 mg isavukonazolsulfat, tilsvarende 200 mg isavukonazol.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er mannitol (E421) og svovelsyre.

Hvordan Cresemba ser ut og innholdet i pakningen

Cresemba 200 mg presenteres i et enkelt hetteglass som et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Unimedica Pharma AB
Tlf: + 45 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

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

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Unimedica Pharma AB
Tlf: + 47 85 29 50 42

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

Unimedica Pharma AB
Puh/Tel: + 358 (0)10 325 2015

Sverige

Unimedica 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

--

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Cresemba 200 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må rekonstitueres og fortynnes før infusjon.

Rekonstituering

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal rekonstitueres ved å tilsette 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hetteglasset. Hetteglasset skal rystes for å løse opp pulveret fullstendig. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging. Rekonstituert konsentrat skal være gjennomsiktig og fritt for synlige partikler. Det må fortynnes ytterligere før administrering.

Fortynning og administrering

Etter rekonstitusjon skal alt innholdet av rekonstituert konsentrat fjernes fra hetteglasset og tilsettes i en infusjonspose som inneholder minst 250 ml av enten natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) dekstroseoppløsning. Oppløsningen til infusjonsvæsken inneholder ca. 1,5 mg/ml isavukonazolsulfat (tilsvarende ca. 0,8 mg isavukonazol pr. ml). Når det rekonstituerte konsentratet har blitt fortynnet ytterligere, kan den fortynnete oppløsningen inneholde fine hvite til gjennomsiktige partikler av isavukonazol, som ikke sedimenteres (men vil bli fjernet med slangefiltrering). Den fortynnete oppløsningen skal blandes forsiktig, eller posen skal rulles for å redusere dannelsen av partikler. Unødvendig vibrering eller kraftig rysting av oppløsningen bør unngås. Oppløsning til infusjonsvæske må administreres via et infusjonssett med et slangefilter (porestørrelse 0,2 mikrometer til 1,2 mikrometer) bestående av polyetersylfon (PES).

Isavukonazol skal ikke infunderes i samme slange eller kanyler samtidig med andre intravenøse produkter.

Kjemisk og fysisk stabilitet etter rekonstituering og fortynning ved bruk er demonstrert i 24 timer ved 2 °C til 8 °C, eller 6 timer ved romtemperatur.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes øyeblikkelig. Hvis legemidlet ikke brukes øyeblikkelig, er oppbevaringstider og -betingelser under og før bruk brukerens ansvar, og er som regel høyst 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre rekonstituering og fortynning har blitt utført i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Hvis mulig skal den intravenøse administrasjonen av isavukonazol fullføres innen 6 timer etter rekonstituering og fortynning ved romtemperatur. Hvis dette ikke er mulig, skal oppløsningen til infusjonsvæsken kjøles ned omgående etter fortynning, og infusjonen skal fullføres innen 24 timer.

En eksisterende intravenøs slange skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) dekstroseoppløsning.

Dette legemidlet er kun til engangsbruk. Delvis brukte hetteglass skal kastes.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Cresemba 100 mg harde kapsler

Isavukonazol

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å ta dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cresemba er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du tar Cresemba
3. Hvordan du tar Cresemba
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cresemba
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cresemba er og hva det brukes mot

Hva Cresemba er

Cresemba er et soppdpende legemiddel som inneholder virkestoffet isavukonazol.

Hvordan Cresemba fungerer

Isavukonazol fungerer ved å drepe eller stanse veksten av sopp, som forårsaker infeksjonen.

Hva Cresemba brukes mot

Cresemba brukes hos voksne for å behandle følgende soppinfeksjoner:

- invasiv aspergillose, forårsaket av en sopp i "Aspergillus"-gruppen;
- mucormykose, forårsaket av en sopp tilhørende "Mucorales"-gruppen hos pasienter der behandling med amfotericin B ikke er egnet.

2. Hva du må vite før du tar Cresemba

Ta ikke Cresemba:

- dersom du er allergisk overfor isavukonazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- hvis du har et pulsproblem kalt "familiært kort QT-syndrom",
- **hvis du bruker noen av følgende legemidler:**
 - ketokonazol, brukt for soppinfeksjoner,
 - høye doser med ritonavir (400 mg hver 12. time), brukt for HIV,
 - rifampicin, rifabutin, brukt for tuberkulose,
 - karbamazepin, brukt for epilepsi,

- barbituratlegemidler, for eksempel fenobarbital, brukt for epilepsi og søvnforstyrrelser,
- fenytoin, brukt for epilepsi,
- johannesurt, et naturlegemiddel brukt for depresjon,
- efavirenz, etravirin, brukt for HIV,
- nafcillin, brukt for bakterieinfeksjoner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar Cresemba:

- hvis du har hatt en allergisk reaksjon på andre "azol"-antimykotika tidligere, for eksempel ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol eller posakonazol,
- hvis du lider av alvorlig leversykdom. Legen skal overvåke deg for mulige bivirkninger

Vær på utkikk etter bivirkninger

Slutt å ta Cresemba og fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker – disse kan være tegn på en allergisk reaksjon (overfølsomhet).

Endringer i leverfunksjonen

Cresemba kan av og til påvirke leverfunksjonen din. Legen kan ta blodprøver av deg mens du tar dette legemidlet.

Hudproblemer

Fortell legen omgående hvis du opplever kraftig blemmedannelse i huden, munnen, øynene eller kjønnsorganene.

Barn og ungdom

Cresemba skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, siden det ikke foreligger informasjon om bruk i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Cresemba

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler kan påvirke måten Cresemba fungerer på eller Cresemba kan påvirke måten de fungerer på, hvis de tar samtidig.

Du må være spesielt påpasselig med ikke å ta dette legemidlet hvis du tar ett eller flere av følgende legemidler, samt underrette legen og apoteket:

- ketokonazol, brukt for soppinfeksjoner,
- høye doser med ritonavir (400 mg hver 12. time), brukt for HIV,
- rifampicin, rifabutin, brukt for tuberkulose,
- karbamazepin, brukt for epilepsi,
- barbituratlegemidler, for eksempel fenobarbital, brukt for epilepsi og søvnforstyrrelser,
- fenytoin, brukt for epilepsi,
- johannesurt, et naturlegemiddel brukt for depresjon,
- efavirenz, etravirin, brukt for HIV,
- nafcillin, brukt for bakterieinfeksjoner.

Med mindre legen anviser noe annet, må du ikke ta dette legemidlet og fortelle legen eller apoteket hvis du tar noen av følgende legemidler:

- rufinamid eller andre legemidler som reduserer QT-intervallet på hjertekurven (EKG),
- aprepitant, brukt for å forhindre kvalme og oppkast ved kreftbehandling,
- prednison, brukt for revmatoid artritt,
- pioglitazon, brukt for diabetes.

Fortell lege eller apotek hvis du tar noen av følgende legemidler, siden en dosejustering eller overvåkning kan være påkrevd for å undersøke at legemidlene fremdeles har den ønskede effekten:

- ciklosporin, takrolimus og sirolimus, brukt etter en transplantasjon, kalt "immunsuppressiva",

- cyklofosfamid, brukt for kreft,
- digoksin, brukt for å behandle hjertesvikt eller uregelmessig puls,
- kolchicin, brukt for urinsyregikt,
- dabigatraneteksilat, brukt for å forebygge blodpropper etter hofte- eller kneprotesekirurgi,
- claritromycin, brukt for bakterieinfeksjoner,
- sakinavir, amprenavir, nelfinavir, indinavir, delaviridin, nevirapin, lopinavir/ritoavir-kombinasjon, brukt for HIV,
- alfentanil, fentanyl, brukt mot sterke smerter,
- vinkristin, vinblastin, brukt for kreft,
- mykofenolatmofetil (MMF), brukt hos transplantatpasienter,
- midazolam, brukt for alvorlig insomnia og stress,
- bupropion, brukt for depresjon,
- metformin, brukt for diabetes,
- daunorubicin, doksorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoksantron, topotekan, brukt for ulike typer kreft.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ta ikke Cresemba hvis du er gravid, med mindre annet er anvist av lege. Grunnen til dette er at det er ukjent om det kan påvirke eller skade det ufødte barnet.

Du må unngå amming hvis du tar Cresemba.

Kjøring og bruk av maskiner

Cresemba kan få deg til å føle deg forvirret, trett eller søvnig. Det kan også få deg til å besvime. Hvis dette skjer, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du tar Cresemba

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Startdose for de første to dagene (48 timer)

Anbefalt dose er to kapsler tre ganger daglig (hver 8. time).

Normal dose etter de to første dagene

Dette startes 12 til 24 timer etter din forrige startdose. Anbefalt dose er to kapsler én gang daglig.

Du vil ta denne dosen til legen anviser noe annet. Behandlingen med Cresemba kan vare i mer enn 6 måneder hvis legen finner det nødvendig.

Kapsler kan tas med eller uten mat. Svelg kapslene hele. Kapslene skal ikke tygges, knuses, oppløses eller åpnes.

Dersom du tar for mye av Cresemba

Hvis du tar for mye av Cresemba, må du rådføre deg med lege eller dra til sykehus øyeblikkelig. Ta legemiddelpakningen med deg, slik at legen vet hva du har tatt.

Du kan oppleve flere bivirkninger, for eksempel:

- hodepine, svimmelhet, rastløshet eller søvnighet,
- kribling, redusert fornemmelse eller følelsesevne i munnen,
- problemer med årvåkenhet, hetetokter, angst, leddsmerter,
- endret smakssans, munntørrehet, diaré, oppkast,
- merkbar puls, raskere hjerterytme, økt lysfølsomhet.

Dersom du har glemt å ta Cresemba

Ta kapslene så snart du husker det. Hvis det snart er tid for neste dose, skal du imidlertid hoppe over den bortglemte dosen.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Cresemba

Ikke avbryt behandlingen med Cresemba med mindre legen sier at du skal gjøre det. Det er viktig å ta dette legemidlet så lenge legen anviser det, for å forsikre at soppinfeksjonen forsvinner.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å ta Cresemba og fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker – disse kan være tegn på en allergisk reaksjon (overfølsomhet).

Fortell legen omgående hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

- kraftig blemmedannelse i huden, munnen, øynene eller kjønnsorganene.

Andre bivirkninger

Fortell legen, apoteket eller sykepleieren hvis du oppdager noen av følgende bivirkninger:

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- lavt kaliumnivå i blodet,
- nedsatt matlyst,
- hallusinasjoner (delirium),
- hodepine,
- søvnighet,
- betente vener som kan føre til blodpropper,
- kortpustethet eller plutselige eller sterke pustevansker,
- kvalme, oppkast, diaré, magesmerter,
- endringer i blodtester eller leverfunksjon,
- utslett, kløe,
- nyresvikt,
- brystmerter, tretthet eller søvnighet.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- redusert antall hvite blodceller – kan øke din risiko for infeksjon og feber,
- redusert antall blodceller kalt “blodplater” – kan øke din risiko for blødning eller blåmerker,
- redusert antall blodceller – kan gjøre at du føler deg svak eller kortpustet eller får blek hud,
- kraftig reduksjon av blodceller – kan gjøre at du føler deg svak, forårsake blåmerker eller gjøre infeksjoner mer sannsynlige,
- utslett, opphovning i lepper, munn, tunge eller svelg med pustevansker (overfølsomhet),
- lave blodsukknivåer,
- lave blodnivåer av magnesium,
- lave blodnivåer av et protein kalt “albumin”,
- utilstrekkelig næringsinntak fra kostholdet (feilernæring),
- depresjon, søvnvansker,
- krampeanfallet, besvimelse eller svimmelhet,
- følelse av kribling eller prikking i huden (parestesi),
- endret sinnstilstand (encefalopati),
- smaksendringer (dysgeusi),

- følelse av at ting spinner eller svimmelhet (vertigo),
- problemer med pulsen – kan være for rask eller uregelmessig, eller ekstra hjerteslag, dette kan vises i hjertekurven (elektrokardiogram eller EKG),
- problemer med blodsirkulasjonen,
- lavt blodtrykk,
- pipende pust, svært rask pusting, opphosting av blod eller blodflekket slim, neseblødning,
- fordøyelsesproblemer,
- forstoppelse,
- følelse av oppblåsthet (full mage),
- forstørret lever,
- leverbetennelse
- problemer med huden, røde eller lilla flekker på huden (petekkier), betent hud (dermatitt), håravfall,
- ryggmerter,
- følelse av svakhet, kraftig tretthet, søvnighet eller generell sykdomsfølelse (uvelhet).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cresemba

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Ta ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cresemba

- Virkestoff er isavukonazol. Hver kapsel inneholder 186,3 mg isavukonazolsulfat, tilsvarende 100 mg isavukonazol.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselens innhold: magnesiumsitrat (vannfritt), mikrokrySTALLinsk cellulose, talkum, vannfri kolloidal silika, stearinsyre.
 - Kapselens skall: hypromellose, vann, rødt jernoksid (E172) (kun kapselkroppen), titandioksid (E171), gellangummi, kaliumacetat, dinatriumedetat, natriumlaurisulfat.
 - Trykkblekk: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid, svart jernoksid (E172).

Hvordan Cresemba ser ut og innholdet i pakningen

Cresemba 100 mg harde kapsler er kapsler med rødbrun kropp merket med ”100” i svart blekk og en hvit hette merket med "C" i svart blekk.

Cresemba leveres i esker som inneholder 14 kapsler. Hver eske inneholder 2 blisterpakninger i aluminium, med 7 kapsler hver.

Hver kapsellomme er forbundet med en lomme som inneholder tørkemiddel for å beskytte kapselen mot fukt.

Ikke gjennomhull blisterpakningen som inneholder tørkemidlet.

Ikke svelg eller bruk tørkemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen:

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

Tilvirker:

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf: + 45 691 26521

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: +49 (0)800 8535555

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: + 47 85 29 50 42

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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: + 358 (0)10 325 2015

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.