

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg isavukonazol (som 372,6 mg isavukonazoniumsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till gult pulver

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

CRESEMBA är avsett för vuxna för behandling av

- invasiv aspergillos
- mukormykos hos patienter för vilka behandling med amfotericin B är olämpligt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antimykotika.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Laddningsdos*

Rekommenderad laddningsdos är en injektionsflaska efter beredning och spädning (motsvarande 200 mg isavukonazol) var 8:e timme under de första 48 timmarna (totalt 6 administreringstillfällen).

##### *Underhållsdos*

Rekommenderad underhållsdos är en injektionsflaska efter beredning och spädning (motsvarande 200 mg isavukonazol) en gång om dagen, med början 12 till 24 timmar efter den sista laddningsdosen.

Behandlingstiden bör fastställas utifrån kliniskt svar (se avsnitt 5.1).

För långtidsbehandling längre än 6 månader ska risk-nyttabalansen noga bedömas (se avsnitt 5.1 och 5.3).

##### *Byte till peroralt isavukonazol*

CRESEMBA finns också tillgängligt som hårda kapslar innehållande 100 mg isavukonazol.

Mot bakgrund av den höga orala biotillgängligheten (98 %, se avsnitt 5.2) är byte mellan intravenöst och oralt administreringsätt lämpligt när detta är kliniskt motiverat.

##### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering är nödvändig till äldre patienter men den kliniska erfarenheten av äldre patienter är begränsad.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Isavukonazol har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för CRESEMBA för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Intravenös användning.

#### *Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet*

CRESEMBA måste beredas och därefter spädas ytterligare till en koncentration motsvarande cirka 0,8 mg/ml isavukonazol innan det ges som en intravenös infusion under minst 1 timme för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Infusionen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter med ett mikroporöst membran av polyetersulfon (PES) och med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm. CRESEMBA får endast ges som en intravenös infusion.

Anvisningar om beredning och spädning av CRESEMBA före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av ketokonazol (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av högdos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med starka CYP3A4/5-inducerare som t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital), fenytoin och johannesört eller med måttliga CYP3A4/5-inducerare som t.ex. efavirenz, nafcillin och etravirin (se avsnitt 4.5).

Patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av isavukonazol till patienter med överkänslighet mot andra azolantimykotika. Överkänslighet mot isavukonazol kan resultera i biverkningar som t.ex. hypotoni, andningssvikt, dyspné, läkemedelsutslag, klåda och hudutslag.

#### Infusionsrelaterade reaktioner

Under intravenös administrering av isavukonazol har infusionsrelaterade reaktioner inklusive hypotoni, dyspné, yrsel, parestesi, illamående och huvudvärk rapporterats (se avsnitt 4.8). Infusionen ska avbrytas om dessa reaktioner uppträder.

#### Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar som t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats under behandling med azolantimykotika. Om en patient utvecklar svåra hudutslag ska CRESEMBA sättas ut.

#### Kardiovaskulära effekter

##### *QT-förkortning*

Isavukonazol är kontraindicerat hos patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.3). I en QT-studie med friska försökspersoner förkortade isavukonazol QTc-intervallet på ett koncentrationsrelaterat sätt. För doseringsregimen med 200 mg var skillnaden i minstakvadratmedelvärde från placebo 13,1 ms 2 timmar efter dosering [90 % KI: 17,1; 9,1 ms]. En höjning av dosen till 600 mg resulterade i en skillnad i minstakvadratmedelvärde från placebo på 24,6 ms 2 timmar efter dosering [90 % KI: 28,7; 20,4 ms].

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av isavukonazol till patienter som tar andra läkemedel som man vet förkortar QT-intervallet, t.ex. rufinamid.

#### Förhöjda levertransaminaser eller hepatit

Förhöjda levertransaminaser har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Endast i sällsynta fall krävdes utsättning av isavukonazol på grund av förhöjda levertransaminaser. Övervakning av leverenzymerna ska övervägas om det är kliniskt motiverat. Det har rapporterats fall av hepatit i samband med behandling med azolantimykotika inklusive isavukonazol.

#### Svårt nedsatt leverfunktion

Isavukonazol har inte studerats i patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna. Dessa patienter ska övervakas noga avseende eventuell läkemedelstoxicitet (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

#### Samtidig användning av andra läkemedel

##### *CYP3A4/5-hämmare*

Ketokonazol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). För den starka CYP3A4-hämmaren lopinavir/ritonavir sågs en tvåfaldig ökning av exponering för isavukonazol. För andra starka CYP3A4/5-hämmare kan en mindre uttalad effekt förväntas. Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig vid samtidig behandling med starka CYP3A4/5-hämmare, men försiktighet bör iaktas eftersom biverkningar kan öka (se avsnitt 4.5).

##### *CYP3A4/5-inducerare*

Samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare såsom t.ex. aprepitant, prednison och pioglitazon kan medföra svag till måttlig minskning av plasmanivåer av isavukonazol; samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan bedöms överväga risken (se avsnitt 4.5).

##### *CYP3A4/5-substrat inklusive immunhämmande medel*

Isavukonazol kan anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4/5 och systemisk exponering för läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan öka vid samtidig behandling med isavukonazol. Samtidig användning av isavukonazol och CYP3A4-substrat som t.ex. de immunhämmande medlen takrolimus, sirolimus eller ciklosporin kan öka den systemiska exponeringen för dessa läkemedel.

Lämplig terapeutisk läkemedelsövervakning kan vara nödvändig under samtidig behandling (se avsnitt 4.5).

#### *CYP2B6-substrat*

Isavukonazol är en CYP2B6-inducerare. Systemisk exponering för läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 kan minska vid samtidig behandling med isavukonazol. Försiktighet bör därför iaktas vid samtidig behandling av isavukonazol med läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster som t.ex. cyklofosamid. Användning av CYP2B6-substratet efavirenz med isavukonazol är kontraindicerat eftersom efavirenz är en måttlig CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.3).

#### *P-gp-substrat*

Isavukonazol kan öka exponeringen för läkemedel som är P-gp-substrat. Dosjustering av läkemedel som är P-gp-substrat, särskilt läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster, t.ex. digoxin, kolkicin och dabigatranetexilat, kan vara nödvändig vid samtidig behandling med isavukonazol (se avsnitt 4.5).

#### Begränsade kliniska data

Kliniska data för isavukonazol för behandling av mukormykos är begränsade till en prospektiv icke-kontrollerad klinisk studie med 37 patienter med påvisad eller sannolik mukormykos som fick isavukonazol som primär behandling, eller då behandling med annan antimykotika (huvudsakligen amfotericin B) var olämplig.

För enskilda *Mucorales*-arter är data avseende klinisk effekt mycket begränsad, ofta till en eller två patienter (se avsnitt 5.1). Känslighetsdata var endast tillgängliga för en liten undergrupp av fall. Dessa data tyder på att koncentrationer av isavukonazol som krävs för hämning *in vitro* är mycket varierande mellan allmänna arter inom ordningen *Mucorales*, och är generellt högre än koncentrationer som krävs för att hämma *Aspergillus*-arter. Det bör noteras att det inte fanns någon doseringsstudie för mukormykos och patienter gavs samma dos isavukonazol som användes för behandling av invasiv aspergillos.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Potential hos läkemedel att påverka isavukonazols farmakokinetik

Isavukonazol är ett substrat till CYP3A4 och CYP3A5 (se avsnitt 5.2). Samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A4- och/eller CYP3A5-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av isavukonazol. Samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A4- och/eller CYP3A5-inducerare kan sänka plasmakoncentrationer av isavukonazol.

#### Läkemedel som hämmar CYP3A4/5

Samtidig behandling med isavukonazol och den starka CYP3A4/5-hämmaren ketokonazol är kontraindicerad eftersom detta läkemedel signifikant kan öka plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3 och 4.5).

För den starka CYP3A4-hämmaren lopinavir/ritonavir sågs en tvåfaldig ökning av exponering för isavukonazol. För andra starka CYP3A4-hämmare, t.ex. klaritromycin, indinavir och sakvinavir, kan en mindre uttalad effekt förväntas baserat på sin relativa potens. Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig vid samtidig behandling med starka CYP3A4/5-hämmare, men försiktighet bör iaktas eftersom biverkningar kan öka (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering behövs vid måttliga till svaga CYP3A4/5-hämmare.

#### Läkemedel som inducerar CYP3A4/5

Samtidig behandling av isavukonazol med potenta CYP3A4/5-inducerare som t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital), fenytoin och johannesört eller med måttliga CYP3A4/5-inducerare som t.ex. efavirenz, nafcillin och etravirin, är kontraindicerad eftersom dessa läkemedel signifikant kan sänka plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare såsom aprepitant, prednison och pioglitazon kan medföra lätt till måttlig minskning av plasmanivåer av isavukonazol och samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan anses överväga risken (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med högdos ritonavir (>200 mg två gånger dagligen) är kontraindicerat eftersom högdos ritonavir kan inducera CYP3A4/5 och minska plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3).

#### Potential för isavukonazol att påverka exponering för andra läkemedel

##### Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4/5

Isavukonazol är en måttlig hämmare av CYP3A4/5; samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är CYP3A4/5-substrat kan medföra ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

##### Läkemedel som metaboliseras av CYP2B6

Isavukonazol är en svag CYP2B6-inducerare; samtidig behandling med isavukonazol kan leda till minskade plasmakoncentrationer av CYP2B6-substrat.

##### Läkemedel som transporteras av P-gp i tarmen

Isavukonazol är en svag hämmare av P-glykoprotein (P-gp); samtidig behandling med isavukonazol kan leda till ökade plasmakoncentrationer av P-gp-substrat.

##### Läkemedel som transporteras av BCRP

Isavukonazol är en hämmare *in vitro* av BCRP och plasmakoncentrationer av substrat till BCRP kan därmed öka. Försiktighet bör iaktas när isavukonazol administreras samtidigt med substrat till BCRP.

##### Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

Isavukonazol är en svag hämmare av den organiska katjontransportören 2 (OCT2). Samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är OCT2-substrat kan medföra ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

##### Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT)-substrat

Isavukonazol är en svag hämmare av UGT. Samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är UGT-substrat kan medföra lätt ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

##### Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan isavukonazol och andra samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 1 (ökning visas som "↑", minskning som "↓"), ordnade efter behandlingsklass). Om inte annat anges har studierna som anges i tabell 1 utförts med den rekommenderade dosen isavukonazol.

#### **Tabell 1 Interaktioner**

| <b>Samtidig behandling med läkemedel efter terapiområde</b>       | <b>Effekter på läkemedelskoncentrationer / Förändring i geometriskt medelvärde (%) i AUC, C<sub>max</sub> (verkningsmekanism)</b>   | <b>Rekommendation avseende samtidig behandling</b>  |
|---|---|---|
| <b><i>Antikonvulsiva medel</i></b>                                |   |   |
| Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (starka CYP3A4/5-hämmare) | Isavukonazolkoncentrationer kan minska (CYP3A-induktion från karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater såsom fenobarbital).  | Samtidig behandling med isavukonazol och karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater som t.ex. fenobarbital är kontraindicerad.                |
| <b><i>Antibakteriella medel</i></b>                               |   |   |
| Rifampicin (stark CYP3A4/5-inducerare)                            | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 75 %<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig behandling av isavukonazol och rifampicin är kontraindicerad.  |
| Rifabutin (stark CYP3A4/5-inducerare)                             | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling av isavukonazol och rifabutin är kontraindicerad.   |
| Nafcillin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)                           | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling med isavukonazol och nafcillin är kontraindicerad.  |
| Klaritromycin (stark CYP3A4 /5-hämmare)                           | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.  |
| <b><i>Antimykotika</i></b>  |   |   |
| Ketokonazol (stark CYP3A4 /5-hämmare)                             | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 9 %<br><br>(CYP3A4/5-hämning)   | Samtidig behandling med isavukonazol och ketokonazol är kontraindicerad.  |
| <b><i>Örtmediciner</i></b>  |   |   |
| Johannesört (stark CYP3A4/5-inducerare)                           | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4-induktion).   | Samtidig behandling med isavukonazol och johannesört är kontraindicerad.  |
| <b><i>Immunosuppressiva medel</i></b>                             |   |   |
| Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrat)            | Ciklosporin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6 %<br><br>Sirolimus:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 65 %<br><br>Takrolimus:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 42 % | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: övervakning av plasmanivåer och lämplig dosjustering om så behövs. |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | (CYP3A4-hämning)   |  |
| Mykofenolatmofetil (MMF)<br>(UGT-substrat)                          | Mykofenolsyra (MPA, aktiv metabolit):<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11 %<br><br>(UGT-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. MMF: övervakning med avseende på MPA-relaterade toxiciteter rekommenderas.  |
| Prednison<br>(CYP3A4-substrat)                                      | Prednisolon (aktiv metabolit):<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 4 %<br><br>(CYP3A4-hämning)<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.  |
| <b>Opioider</b>   |  |  |
| Kortverkande opiat<br>(alfentanyl, fentanyl)<br>(CYP3A4/5-substrat) | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av kortverkande opiat kan öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning).   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kortverkande opiat (alfentanyl, fentanyl): noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga. |
| Metadon<br>(CYP3A4/5-, 2B6- och 2C9-substrat)                       | S-metadon (inaktiv opiatomer)<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 35 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 1 %<br>40 % minskning i halveringstid<br>R-metadon (aktiva opiatomer).<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 10 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 4 %<br><br>(CYP2B6-induktion) | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metadon: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Cancerläkemedel</b>  |  |  |
| Vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin)<br>(P-gp-substrat)         | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av vinkaalkaloider kan öka.<br><br>(P-gp-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Vinkaalkaloider: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.                           |
| Cyklofosfamid<br>(CYP2B6-substrat)                                  | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av cyklofosfamid kan öka.<br><br>(CYP2B6-induktion)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Cyklofosfamid: noggrann övervakning med avseende på utebliven effekt och dosökning vid behov.                                       |
| Metotrexat<br>(BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)                         | Metotrexat:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 3 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11 %<br><br>7-hydroximetabolit:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 15 %  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metotrexat: ingen dosjustering är nödvändig.  |



|  |  |  |
|--|--|--|
|  | (Okänd mekanism)   |  |
| Andra cancerläkemedel<br>(daunorubicin, doxorubicin,<br>imatinib, irinotekan, lapatinib,<br>mitoxantron, topotekan)<br>(BCRP-substrat) | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av daunorubicin,<br>doxorubicin, imatinib, irinotekan,<br>lapatinib, mitoxantron och<br>topotekan kan öka.<br><br>(BCRP-hämning)  | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig.<br>Daunorubicin, doxorubicin,<br>imatinib, irinotekan, lapatinib,<br>mitoxantron eller topotekan:<br>noggrann övervakning med<br>avseende på läkemedelstoxicitet<br>och dossänkning vid behov.   |
| <b>Antiemetika</b>   |  |  |
| Aprepitant<br>(svag CYP3A4/5-inducerare)   | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan<br>minska.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling ska<br>undvikas såvida inte den<br>potentiella nyttan överväger<br>risken.   |
| <b>Antidiabetika</b>   |  |  |
| Metformin<br>(OCT1-, OCT2- och MATE1-<br>substrat)   | Metformin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %<br><br>(OCT2-hämning)   | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig.<br>Metformin: dosjustering kan vara<br>nödvändig.  |
| Repaglinid<br>(CYP2C8- och OATP1B1-<br>substrat)   | Repaglinid:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14 %   | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig.<br>Repaglinid: ingen dosjustering är<br>nödvändig.   |
| <b>Antikoagulantia</b>   |  |  |
| Dabigatranetexilat<br>(P-gp-substrat)  | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av<br>dabigatranetexilat kan öka.<br><br>(P-gp-hämning).  | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig.<br>Dabigatranetexilat har ett snävt<br>terapeutiskt fönster och ska<br>övervakas, och dosen sänkas vid<br>behov.   |
| Warfarin<br>(CYP2C9-substrat)  | S-warfarin<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 12 %<br>R-warfarin<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 7 %  | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig.<br>Warfarin: ingen dosjustering är<br>nödvändig.   |
| <b>Antiretrovirala medel</b>   |  |  |
| Lopinavir 400 mg / Ritonavir<br>100 mg<br>(starka CYP3A4/5-hämmare<br>och substrat)  | Lopinavir:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 %<br>C <sub>min</sub> , SS: ↓ 16 %<br>Ritonavir:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 33 %<br><br>(Okänd mekanism)<br><br>Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 74 %<br><br>(CYP3A4/5-hämning) | Ingen dosjustering av<br>isavukonazol är nödvändig;<br>försiktighet rekommenderas<br>eftersom biverkningar kan öka.<br><br>Lopinavir/ritonavir: ingen<br>dosjustering för lopinavir 400 mg<br>/ ritonavir 100 mg var 12:e<br>timme är nödvändig, men<br>noggrann övervakning med<br>avseende på utebliven antiviral<br>effekt. |
| Ritonavir (vid doser >200 mg<br>var 12:e timme)  | Inte undersökt.<br>Ritonavir i hög dos kan signifikant   | Samtidig administrering av<br>isavukonazol och hög dos   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| (stark CYP3A4/5-inducerare)   | minska koncentrationer av isavukonazol.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | ritonavir (>200 mg var 12:e timme) är kontraindicerad.  |
| Efavirenz<br>(måttlig CYP3A4/5-inducerare och CYP2B6-substrat)                | Inte undersökt.<br>Efavirenzkoncentrationer kan minska.<br><br>(CYP2B6-induktion)<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)                             | Samtidig administrering av isavukonazol och efavirenz är kontraindicerad.   |
| Etravirin<br>(måttlig CYP3A4/5-inducerare)                                    | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig administrering av isavukonazol och etravirin är kontraindicerad.   |
| Indinavir<br>(stark CYP3A4/5-hämmare och -substrat)                           | Indinavir:b)<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 52 %<br><br>(Okänd mekanism)<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning)                               | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Indinavir: noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt och dosökning vid behov.                                      |
| Sakvinavir<br>(stark CYP3A4-hämmare)  | Inte undersökt.<br>Sakvinavirkoncentrationer kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka (CYP3A4-hämning).<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning). | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Sakvinavir: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig |
| Övriga NNRTI (t.ex.nevirapin)<br>(CYP3A4/5- och 2B6-inducerare och -substrat) | Inte undersökt.<br>NNRTI-koncentrationer kan minska (CYP2B6-induktion med isavukonazol) eller öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. NNRTI: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Antacida</b>   |  |   |
| Esomeprazol<br>(CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)                        | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 5 %  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Esomeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| Omeprazol<br>(CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)                          | Omeprazol:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Omeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| <b>Lipidsänkande medel</b>  |  |   |
| Atorvastatin och andra statiner   | Atorvastatin:  | Ingen dosjustering av   |

|   |  |   |
|---|--|---|
| (CYP3A4-substrat t.ex. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin)<br>(CYP3A4/5- och//eller BCRP-substrat) | AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3 %<br>Andra statiner undersöktes inte.<br>Statinkoncentrationer kan öka.<br><br>(CYP3A4/5- eller BCRP-hämning)    | isavukonazol är nödvändig.<br>Baserat på resultat med atorvastatin behövs ingen justering av statindosen.<br>Övervakning av typiska biverkningar av statiner rekommenderas. |
| Pioglitazon<br>(svag CYP3A4/5-inducerare)   | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.   |
| <b>Antiarytmika</b>   |  |   |
| Digoxin<br>(P-gp-substrat)  | Digoxin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 33 %<br><br>(P-gp-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Digoxin: digoxinkoncentrationer i serum ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen.                       |
| <b>P-piller</b>   |  |   |
| Etinylöstradiol/noretindron<br>(CYP3A4/5-substrat)  | Etinylöstradiol<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14 %<br>Noretindron<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6 %                   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Etinylöstradiol och noretindron: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Hostdämpande medel</b>   |  |   |
| Dextrometorfan<br>(CYP2D6-substrat)   | Dextrometorfan:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17 %<br>Dextrorfan (aktiv metabolit):<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 2 % | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Dextrometorfan: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| <b>Bensodiazepiner</b>  |  |   |
| Midazolam<br>(CYP3A4/5-substrat)  | Peroralt midazolam:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 72 %<br><br>(CYP3A4-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Midazolam: noggrann övervakning av kliniska tecken och symtom rekommenderas och dossänkning vid behov.                  |
| <b>Gikthämmande medel</b>   |  |   |
| Kolkicin<br>(P-gp-substrat)   | Inte undersökt.<br>Kolkicinkoncentrationer kan öka.<br><br>(P-gp-hämning)  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, dossänkning vid behov.                                   |
| <b>Naturliga medel</b>  |  |   |
| Koffein<br>(CYP1A2-substrat)  | Koffein:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 1 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Koffein: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Rökavvänjningsmedel</b>  |  |   |
| Bupropion<br>(CYP2B6-substrat)  | Bupropion:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 31 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Bupropion: dosökning vid behov.   |

|  |                    |  |
|--|--------------------|--|
|  | (CYP2B6-induktion) |  |
|--|--------------------|--|

NNRTI, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare, P-glykoprotein.

a) % minskning i genomsnittliga dalvärden

b) Indinavir undersöktes endast efter en engångsdos på 400 mg isavukonazol.

AUC<sub>inf</sub> = area under kurvan plasmakoncentration-tid extrapolerat till oändlighet; AUC<sub>tau</sub> = area under kurvan plasmakoncentration-tid under 24 timmar vid steady state; C<sub>max</sub> = högsta plasmakoncentration; C<sub>min,ss</sub> = minsta koncentration vid steady state.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Det finns inga data från användning av CRESEMBA i gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

CRESEMBA får inte användas under graviditet förutom vid allvarliga eller potentiellt livshotande svampinfektioner hos patienter i vilka isavukonazol kan användas om den förväntade nyttan för modern överväger risken för skador på fostret.

##### Fertila kvinnor

CRESEMBA rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

##### Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att isavukonazol/ metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med CRESEMBA.

##### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av isavukonazol på fertilitet hos människa. Ingen försämring avseende fertilitet har visats i djurstudier på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Isavukonazol har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska undvika att framföra fordon och använda maskiner vid symtom som t.ex. förvirringstillstånd, somnolens, synkope och/eller yrsel.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar var förhöjda leverfunktionsvärden (7,9 %), illamående (7,4 %), kräkningar (5,5 %), dyspné (3,2 %), buksmärta (2,7%), diarré (2,7 %), reaktioner vid injektionsstället (2,2 %), huvudvärk (2,0 %), hypokalemi (1,7 %) och hudutslag (1,7 %).

Biverkningen som oftast ledde till permanent utsättning av behandling med isavukonazol var förvirringstillstånd (0,7 %), akut njursvikt (0,7%), förhöjt bilirubin i blodet (0,5 %), konvulsioner (0,5 %), dyspné (0,5 %), epilepsi (0,5 %), andningssvikt (0,5 %) och kräkningar (0,5 %).

## Tabell över biverkningar

I tabell 2 presenteras biverkningar av isavukonazol vid behandling av invasiva svampinfektioner, efter organsystem och frekvens.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar efter organsystem och frekvens enligt MedDRA**

| <b>Organsystem</b>                             | <b>Biverkning</b>   |
|--|---|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |   |
| Mindre vanliga                                 | Neutropeni, trombocytopeni <sup>^</sup> , pancytopeni, leukopeni <sup>^</sup> , anemi <sup>^</sup>  |
| <b>Immunsystemet</b>                           |   |
| Mindre vanliga                                 | Överkänslighet <sup>^</sup>   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |   |
| Vanliga  | Hypokalemi, minskad aptit   |
| Mindre vanliga                                 | Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, undernäring <sup>^</sup>  |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |   |
| Vanliga  | Delirium <sup>^#</sup> ,  |
| Mindre vanliga                                 | Depression, insomni <sup>^</sup>  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |   |
| Vanliga  | Huvudvärk, somnolens  |
| Mindre vanliga                                 | Konvulsioner <sup>^</sup> , synkope, yrsel, parestesi <sup>^</sup><br>Encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi   |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |   |
| Mindre vanliga                                 | Vertigo   |
| <b>Hjärtat</b>                                 |   |
| Mindre vanliga                                 | Förmaksflimmer, takykardi, bradykardi <sup>^</sup> , hjärtklappning<br>Förmaksfladder, förkortat EKG, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulära extrasystolier |
| <b>Blodkärl</b>                                |   |
| Vanliga  | Tromboflebit <sup>^</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Cirkulationskollaps, hypotoni   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |   |
| Vanliga  | Dyspné <sup>^</sup> , akut andningssvikt <sup>^</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Bronkospasm, takypné, hemopty, näsblödning  |

|  |  |
|--|--|
| <b>Magtarmkanalen</b>  |  |
| Vanliga  | Kräkningar, diarré, illamående, buksmärta <sup>^</sup>                           |
| Mindre vanliga   | Dyspepsi, förstoppning, uppsvälld buk  |
| <b>Lever och gallvägar</b>   |  |
| Vanliga  | Förhöjda leverfunktionstester <sup>^#</sup>                                      |
| Mindre vanliga   | Leverförstoring, hepatit   |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |  |
| Vanliga  | Hudutslag <sup>^</sup> , klåda   |
| Mindre vanliga   | Petekier, alopeci, läkemedelsutslag, dermatit <sup>^</sup>                       |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |  |
| Mindre vanliga   | Ryggsmärta   |
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |  |
| Vanliga  | Njursvikt  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |  |
| Vanliga  | Bröstsmärta <sup>^</sup> , trötthet, reaktion vid injektionsstället <sup>^</sup> |
| Mindre vanliga   | Perifert ödem <sup>^</sup> , sjukdomskänsla, asteni                              |

<sup>^</sup> Anger att gruppering av lämpliga föredragna termer till ett gemensamt medicinskt koncept förekom.

<sup>#</sup> Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

### Beskrivning av valda biverkningar

Delirium inkluderar reaktioner vid förvirringstillstånd.

Förhöjda leverfunktionstester inkluderar händelser med förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfat, bilirubin och laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzym, onormala leverfunktionsvärden, hyperbilirubinemi, onormala leverfunktionstester och förhöjda transaminaser.

### Laboratorieresultat

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampinfektion orsakad av *Aspergillus*-arter eller andra trådsvampar rapporterades förhöjda levertransaminaser (ALAT eller ASAT) > 3 × övre normalvärdesgränsen (ULN) i slutet av studien hos 4,4 % av patienter som fick isavukonazol. Markant förhöjda levertransaminaser > 10 × ULN utvecklades hos 1,2 % av patienter som fick isavukonazol.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Symtom som rapporterades oftare vid supratherapeutiska doser av isavukonazol (motsvarande isavukonazol 600 mg/dag) utvärderade i en QT-studie än i gruppen som fick en terapeutisk dos (motsvarande isavukonazol 200 mg/dag) inkluderade huvudvärk, yrsel, parestesi, somnolens, koncentrationssvårighet, dysgeusi, muntorrhet, diarré, oral hypestesi, kräkningar, värmevallningar, ångest, rastlöshet, hjärtklappning, takykardi, ljuskänslighet och artralgi.

## Behandling av överdosering

Isavukonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen specifik antidot mot isavukonazol. Vid överdosering ska understödande behandling sättas in.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC05

#### Verkningsmekanism

Isavukonazol är den aktiva del som bildas efter peroral eller intravenös administrering av isavukonazoniumsulfat (se avsnitt 5.2).

Isavukonazol åstadkommer en fungicid effekt genom att blockera syntesen av ergosterol, en viktig komponent i svampens cellmembran, genom hämning av det cytokrom P-450-beroende enzymet lanosterol 14-alfa-demetylas, vilket ansvarar för omvandlingen av lanosterol till ergosterol. Detta resulterar i en ackumulering av 14-alfa-metylsterolprekursorer och en brist på ergosterol i cellmembranet och därmed en försvagad struktur och funktion hos svampens cellmembran.

#### Mikrobiologi

I djurmodeller med spridd och pulmonell aspergillos är det farmakodynamiska (PD) index som är viktigt för effekt, exponering delat med minimal inhibitorisk koncentration (MIC) (AUC/MIC). Inget klart samband mellan *in vitro* MIC och kliniskt svar för de olika arterna (*Aspergillus* och *Mucorales*) kunde fastställas.

Koncentrationer av isavukonazol som krävs för att hämma *Aspergillus*-arter och allmänna arter i ordningen *Mucorales in vitro* är mycket varierande. Generellt krävs högre koncentrationer av isavukonazol för att hämma *Mucorales* än vad som krävs för att hämma flertalet *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt har demonstrerats för följande *Aspergillus*-species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* och *A. terreus* (se vidare nedan).

#### Resistensmekanism

Nedsatt känslighet för antimykotika av triazoltyp har associerats med mutationer i svampens *cyp51A*- och *cyp51B*-gener vilka kodar för målproteinerna lanosterol 14-alfa-demetylas involverat i biosyntesen av ergosterol. Svampstammar med nedsatt känslighet *in vitro* för isavukonazol har rapporterats och korsresistens med vorikonazol och andra triazolderivat kan inte uteslutas.

#### Brytpunkter

EUCAST MIC-brytpunkter har definierats för följande species (känslig 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

Data är för närvarande otillräckliga för att bestämma kliniska brytpunkter för andra *Aspergillus*-arter.

#### Klinisk effekt och säkerhet

### *Behandling av invasiv aspergillos*

Säkerhet och effekt för isavukonazol för behandling av patienter med invasiv aspergillos undersöktes i en dubbelblind, aktivt-kontrollerad klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampsjukdom orsakad av *Aspergillus*-species eller andra trådsvampar. Av patienterna i ITT (Intent-to-Treat)-populationen fick 258 isavukonazol och 258 fick vorikonazol. Isavukonazol administrerades intravenöst (motsvarande 200 mg isavukonazol) var 8:e timme under de första 48 timmarna, följt av intravenös eller peroral behandling en gång dagligen (motsvarande 200 mg isavukonazol). Längsta protokolldefinierad behandlingstid var 84 dagar. Medianbehandlingstiden var 45 dagar.

Det sammantagna svaret efter avslutad behandling (EOT, end of treatment) i myITT-populationen (patienter med påvisad och sannolik invasiv aspergillos baserat på cytologi, histologi, odling eller galaktomannantester) utvärderades av en oberoende blindad granskningsnämnd. MyITT-populationen bestod av 123 patienter som fick isavukonazol och 108 patienter som fick vorikonazol. Det sammantagna svaret i denna population var  $n = 43$  (35 %) för isavukonazol och  $n = 42$  (38,9 %) för vorikonazol. Den justerade behandlingsskillnaden (vorikonazol–isavukonazol) var 4,0% (95 % konfidensintervall: -7,9; 15,9).

Dödlighet av alla orsaker dag 42 i denna population var 18,7 % för isavukonazol och 22,2 % för vorikonazol. Justerad behandlingsskillnad (isavukonazol–vorikonazol) var -2,7 % (95 % konfidensintervall: -12,9; 7,5).

### *Behandling av mukormykos*

I en öppen icke-kontrollerad studie fick 37 patienter med påvisad eller sannolik mukormykos isavukonazol med samma doseringsregim som användes för att behandla invasiv aspergillos. Median behandlingstiden var 84 dagar för den totala mukormykospopulationen och 102 dagar för de 21 patienter som inte fått tidigare behandling för mukormykos. För patienter med sannolik eller påvisad mukormykos enligt definition av den oberoende granskningsnämnden var dödlighet av alla orsaker dag 84 43,2 % (16/37) för den totala patientpopulationen, 42,9 % (9/21) för mukormykospatienter som fick isavukonazol som primär behandling och 43,8 % (7/16) för mukormykospatienter som fick isavukonazol och som var refraktära mot eller intoleranta mot tidigare antimykotika (främst amfotericin B-baserade behandlingar). Totalt behandlingssvar efter avslutad behandling var enligt den oberoende granskningsnämnden 11/35 (31,4 %), med 5 patienter bedömda som fullständigt botade och 6 patienter delvis botade. Ett stabilt svar observerades i ytterligare 10/35 patienter (28,6 %). Hos 9 patienter med mukormykos orsakad av *Rhizopus* spp. visade 4 patienter ett positivt svar på isavukonazol. Hos 5 patienter med mukormykos orsakad av *Rhizomucor* spp. sågs inga positiva svar. Klinisk erfarenhet med andra species är mycket begränsad (*Lichtheimia* spp.  $n=2$ , *Cunninghamella* spp.  $n=1$ , *Actinomucor elegans*  $n=1$ ).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för CRESEMBA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av invasiv aspergillos och behandling av mukormykos (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Isavukonazoniumsulfat är en vattenlöslig prodrug som kan administreras som en intravenös infusion eller peroralt som hårda kapslar. Efter administrering hydrolyseras isavukonazoniumsulfat snabbt av plasmaesteraser till den aktiva delen isavukonazol. Koncentrationer av prodrug i plasma är mycket låga och kan endast påvisas under en kort tid efter intravenös dosering.

### Absorption

Efter peroral administrering av CRESEMBA hos friska försökspersoner absorberas den aktiva delen isavukonazol och når högsta plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) cirka 2–3 timmar efter enstaka och upprepad dosering (se tabell 3).



**Tabell 3 Farmakokinetiska parametrar vid steady state för isavukonazol efter oral administrering av CRESEMBA**

| Parameter<br>Karakteristika    | Isavukonazol 200 mg<br>(n = 37) | Isavukonazol 600 mg<br>(n = 32) |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>C<sub>max</sub> (ng/ml)</b> |                                 |                                 |
| Medelvärde                     | 7499                            | 20028                           |
| SD                             | 1 893,3                         | 3 584,3                         |
| CV %                           | 25,2                            | 17,9                            |
| <b>t<sub>max</sub> (h)</b>     |                                 |                                 |
| Median                         | 3,0                             | 4,0                             |
| Intervall                      | 2,0–4,0                         | 2,0–4,0                         |
| <b>AUC (h•ng/ml)</b>           |                                 |                                 |
| Medelvärde                     | 121 402                         | 352 805                         |
| SD                             | 35 768,8                        | 72 018,5                        |
| CV %                           | 29,5                            | 20,4                            |

Enligt tabell 4 nedan är den absoluta biotillgängligheten av isavukonazol efter peroral administrering av en enstaka dos CRESEMBA 98 %. Baserat på dessa fynd är intravenös och peroral behandling utbytbar.

**Tabell 4 Farmakokinetisk jämförelse för peroral och intravenös behandling (medelvärde)**

|                   | ISA 400 mg peroralt | ISA 400 mg intravenöst |
|-------------------|---------------------|------------------------|
| AUC (h•ng/ml)     | 189 462,8           | 193 906,8              |
| CV %              | 36,5                | 37,2                   |
| Halveringstid (h) | 110                 | 115                    |

#### *Effekt av födointag på absorption*

Peroral administrering av CRESEMBA motsvarande 400 mg isavukonazol tillsammans med en fettrik måltid minskade isavukonazol C<sub>max</sub> med 9 % och ökade AUC med 9 %. CRESEMBA kan tas med eller utan föda.

#### Distribution

Isavukonazol har en omfattande vävnadsdistribution med volym vid steady state (V<sub>ss</sub>) på cirka 450 l. Isavukonazol är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99 %), huvudsakligen albumin.

#### Metabolism

Studier *in vitro/in vivo* tyder på att CYP3A4, CYP3A5 och därefter uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT) är involverade i metabolismen av isavukonazol.

Efter engångsdoser av [cyano-<sup>14</sup>C] isavukonazonium och [pyridinylmetyl-<sup>14</sup>C] isavukonazoniumsulfat hos människa jämte den aktiva delen (isavukonazol) och den inaktiva spjälkningsprodukten, identifierades ett antal mindre metaboliter. Bortsett från den aktiva delen isavukonazol observerades ingen enskild metabolit med ett AUC >10 % av totalt radiomärkt material.

#### Eliminering

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt isavukonazoniumsulfat till friska försökspersoner återfanns i genomsnitt 46,1 % av den radioaktiva dosen i avföring och 45,5 % återfanns i urin.

Renal utsöndring av oförändrat isavukonazol var mindre än 1 % av den administrerade dosen.

Den inaktiva spjälkningsprodukten elimineras huvudsakligen genom metabolism och senare renal utsöndring av metaboliterna.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Studier av friska försökspersoner har visat att isavukonazols farmakokinetik är proportionell upp till 600 mg per dag.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

#### *Pediatrika patienter*

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter (<18 år) har ännu inte utvärderats. Inga data finns tillgängliga.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i totalt total  $C_{max}$  and AUC för isavukonazol hos personer med lätt, måttlig och kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Av de 403 patienter som fick isavukonazol i fas 3-studierna hade 79 (20 %) av patienterna en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt. Isavukonazol är svår att avlägsna med dialys (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter administrering av en enstaka 100 mg dos isavukonazol till 32 patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion och 32 patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (16 intravenös och 16 peroralt behandlade patienter) ökade minstakvadratmedelvärdet för systemisk exponering (AUC) med 64 % i Child-Pugh klass A-gruppen och 84 % i Child-Pugh klass B-gruppen gentemot 32 ålders- och viktmatchade friska försökspersoner med normal leverfunktion. Genomsnittliga plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) var 2 % lägre i Child-Pugh klass A-gruppen och 30 % lägre i Child-Pugh klass B-gruppen. Utvärdering av populationens farmakokinetik för isavukonazol hos friska försökspersoner och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade att populationen med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion hade 40 % respektive 48 % lägre isavukonazol-clearance (CL) än den friska populationen.

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Isavukonazol har inte studerats i patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I råtta och kanin associerad isavukonazol vid systemiska exponeringar under den terapeutiska nivån med dosrelaterade ökning i incidenten av skelettmisbildningar (rudimentära övertaliga revben) hos avkomma. I råtta noterades även en dosrelaterad ökning i incidenten av fusion av arcus zygomaticus hos avkomma (se avsnitt 4.6).

Administrering av isavukonazoniumsulfat till råtta vid dosen 90 mg/kg/dag (2,3 gånger underhållsdosen till människa [200 mg] baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag under dräktighet fram till avvänjningsperioden visade en ökad perinatal dödlighet hos ungarna. *In utero*-exponering för den aktiva delen isavukonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos överlevande ungar.

Radioaktivitet återfanns i mjölk hos lakterande råttor efter intravenös administrering av <sup>14</sup>C-märkt isavukonazoniumsulfat.

Isavukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller honrättor behandlade med orala doser på upp till 90 mg/kg/dag (2,3 gånger den kliniska underhållsdosen baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag jämförelser).

Isavukonazol har ingen urskiljbar mutagen eller genotoxisk potential. Isavukonazol var negativt i bakteriell omvänd mutationsanalys, var svagt klastogent vid cytotoxiska koncentrationer i L5178Y tk+/-genmutationsanalys av muslymfom och visade ingen biologiskt relevant eller statistiskt signifikant ökning i mikrokärnor i ett *in vivo* mikronukleustest i råtta.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Isavukonazol hämmade hERG- kaliumkanalen och kalciumkanalen av L-typ med ett IC<sub>50</sub> på 5,82 µM respektive 6,57 µM (34 respektive 38 gånger humant proteinbundet C<sub>max</sub> vid högsta rekommenderade dos till människa [MRHD]). Ingen QTcF-förlängning sågs *in vivo* i den 39 veckor långa allmäntoxicitetsstudien av apor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (2,1 gånger rekommenderad klinisk dos baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag jämförelser).

Miljöriskbedömning har visat att CRESEMBA kan utgöra en risk för vattenmiljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Svavelsyra (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning och spädning har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C och 6 timmar i rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring efter beredning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2–8 °C, såvida inte beredning och spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

En 10 ml injektionsflaska av typ 1-glas med en gummipropp och aluminiumlock med plastförsegling.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### Beredning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas genom tillsättning av 5 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas för att lösa upp pulvret fullständigt. Beredd lösning ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Det beredda koncentratet ska vara klart och fritt från synliga partiklar. Det måste spädas ytterligare före administrering.

#### Spädning och administrering

Efter beredning ska hela innehållet i det beredda koncentratet avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande minst 250 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %), lösning. Infusionslösningen innehåller cirka 0,8 mg isavukonazol per ml. När det beredda koncentratet har späts ut ytterligare kan den utspädda lösningen uppvisa fina vita till genomskinliga partiklar av isavukonazol som inte sedimenterar (men som avlägsnas med det inbyggda filtret). Den utspädda lösningen ska blandas försiktigt eller så ska påsen rullas för att minska partikelbildning. Onödig vibration eller kraftig skakning av lösningen ska undvikas. Infusionslösningen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter (porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm) av polyetersulfon (PES).

Isavukonazol ska inte ges i samma slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa produkter.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

Om möjligt ska den intravenösa administreringen av isavukonazol avslutas inom 6 timmar efter beredning och spädning vid rumstemperatur. Om så inte är möjligt ska infusionslösningen kylas efter spädning och infusionen avslutas inom 24 timmar. Mer information om förvaring av läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

En befintlig intravenös infart ska spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Endast avsett för engångsbruk. Kasta delvis använda injektionsflaskor.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1036/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2015

Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg isavukonazol (som 186,3 mg isavukonazoniumsulfat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel

Svenskorange (rödbrun) underdel märkt med ”100” i svart bläck och en vit överdel märkt med ”C” i svart bläck. Kapsellängd: 24,2 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

CRESEMBA är avsett för vuxna för behandling av

- invasiv aspergillos
- mukormykos hos patienter för vilka behandling med amfotericin B är olämpligt (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antimykotika.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Laddningsdos*

Rekommenderad laddningsdos är två kapslar (motsvarande 200 mg isavukonazol) var 8:e timme under de första 48 timmarna (totalt 6 administreringstillfällen).

##### *Underhållsdos*

Rekommenderad underhållsdos är två kapslar (motsvarande 200 mg isavukonazol) en gång om dagen, med början 12 till 24 timmar efter den sista laddningsdosen.

Behandlingstiden bör fastställas utifrån kliniskt svar (se avsnitt 5.1).

För långtidsbehandling längre än 6 månader ska risk-nyttabalansen noga bedömas (se avsnitt 5.1 och 5.3).

##### *Byte till intravenös infusion*

CRESEMBA finns också tillgängligt som pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehållande 200 mg isavukonazol.

Mot bakgrund av den höga orala biotillgängligheten (98 %, se avsnitt 5.2) är byte mellan intravenöst och oralt administrerings sätt lämpligt när detta är kliniskt motiverat.

#### *Äldre patienter*

Ingen dosjustering är nödvändig till äldre patienter men den kliniska erfarenheten av äldre patienter är begränsad.

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt (se avsnitt 5.2).

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Isavukonazol har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för CRESEMBA för barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administrerings sätt

CRESEMBA kapslar kan tas med eller utan föda.

CRESEMBA kapslar ska sväljas hela. Kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av ketokonazol (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av högdos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling med starka CYP3A4/5-inducerare som t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital), fenytoin och johannesört eller med måttliga CYP3A4/5-inducerare som t.ex. efavirenz, nafcillin och etravirin (se avsnitt 4.5).

Patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighet

Försiktighet ska iaktas vid förskrivning av isavukonazol till patienter med överkänslighet mot andra azolantimykotika. Överkänslighet mot isavukonazol kan resultera i biverkningar som t.ex. hypotoni, andningssvikt, dyspné, läkemedelsutslag, klåda och hudutslag.

#### Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar som t.ex. Stevens-Johnsons syndrom, har rapporterats under behandling med azolantimykotika. Om en patient utvecklar svåra hudutslag ska CRESEMBA sättas ut.

## Kardiovaskulära effekter

### *QT-förkortning*

Isavukonazol är kontraindicerat hos patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.3). I en QT-studie med friska försökspersoner förkortade isavukonazol QTc-intervallet på ett koncentrationsrelaterat sätt. För doseringsregimen med 200 mg var skillnaden i minstakvadratmedelvärdet från placebo 13,1 ms 2 timmar efter dosering [90 % KI: 17,1; 9,1 ms]. En höjning av dosen till 600 mg resulterade i en skillnad i minstakvadratmedelvärde från placebo på 24,6 ms 2 timmar efter dosering [90 % KI: 28,7; 20,4 ms].

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av isavukonazol till patienter som tar andra läkemedel som man vet förkortar QT-intervallet, t.ex. rufinamid.

## Förhöjda levertransaminaser eller hepatit

Förhöjda levertransaminaser har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Endast i sällsynta fall krävdes utsättning av isavukonazol på grund av förhöjda levertransaminaser. Övervakning av leverenzymerna ska övervägas om det är kliniskt motiverat. Det har rapporterats fall av hepatit i samband med behandling med azolantimykotika inklusive isavukonazol.

## Svårt nedsatt leverfunktion

Isavukonazol har inte studerats i patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna. Dessa patienter ska övervakas noga avseende eventuell läkemedelstoxicitet (se avsnitt 4.2, 4.8 och 5.2).

## Samtidig användning av andra läkemedel

### *CYP3A4/5-hämmare*

Ketokonazol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). För den starka CYP3A4-hämmaren lopinavir/ritonavir sågs en tvåfaldig ökning av exponering för isavukonazol. För andra starka CYP3A4/5-hämmare kan en mindre uttalad effekt förväntas. Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig vid samtidig behandling med starka CYP3A4/5-hämmare, men försiktighet bör iakttas eftersom biverkningar kan öka (se avsnitt 4.5).

### *CYP3A4/5-inducerare*

Samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare såsom t.ex. aprepitant, prednison och pioglitazon kan medföra svag till måttlig minskning av plasmanivåer av isavukonazol; samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan bedöms överväga risken (se avsnitt 4.5).

### *CYP3A4/5-substrat inklusive immunhämmande medel*

Isavukonazol kan anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4/5 och systemisk exponering för läkemedel som metaboliseras av CYP3A4 kan öka vid samtidig behandling med isavukonazol. Samtidig användning av isavukonazol och CYP3A4-substrat som t.ex. de immunhämmande medlen takrolimus, sirolimus eller ciklosporin kan öka den systemiska exponeringen för dessa läkemedel. Lämplig terapeutisk läkemedelsövervakning kan vara nödvändig under samtidig behandling (se avsnitt 4.5).

### *CYP2B6-substrat*

Isavukonazol är en CYP2B6-inducerare. Systemisk exponering för läkemedel som metaboliseras av CYP2B6 kan minska vid samtidig behandling med isavukonazol. Försiktighet bör därför iakttas vid samtidig behandling av isavukonazol med läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster som t.ex. cyklofosfamid. Användning av CYP2B6-substratet efavirenz med isavukonazol är kontraindicerat eftersom efavirenz är en måttlig CYP3A4/5-inducerare (se avsnitt 4.3).



### *P-gp-substrat*

Isavukonazol kan öka exponeringen för läkemedel som är P-gp-substrat. Dosjustering av läkemedel som är P-gp-substrat, särskilt läkemedel med ett snävt terapeutiskt fönster, t.ex. digoxin, kolkicin och dabigatranetexilat, kan vara nödvändig vid samtidig behandling med isavukonazol (se avsnitt 4.5).

### Begränsade kliniska data

Kliniska data för isavukonazol för behandling av mukormykos är begränsade till en prospektiv icke-kontrollerad klinisk studie med 37 patienter med påvisad eller sannolik mukormykos som fick isavukonazol som primär behandling, eller då behandling med annan antimykotika (huvudsakligen amfotericin B) var olämplig.

För enskilda *Mucorales*-arter är data avseende klinisk effekt mycket begränsad, ofta till en eller två patienter (se avsnitt 5.1). Känslighetsdata var endast tillgängliga för en liten undergrupp av fall. Dessa data tyder på att koncentrationer av isavukonazol som krävs för hämning *in vitro* är mycket varierande mellan allmänna arter inom ordningen *Mucorales*, och är generellt högre än koncentrationer som krävs för att hämma *Aspergillus*-arter. Det bör noteras att det inte fanns någon doseringsstudie för mukormykos och patienter gavs samma dos isavukonazol som användes för behandling av invasiv aspergillos.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Potential hos läkemedel att påverka isavukonazols farmakokinetik

Isavukonazol är ett substrat till CYP3A4 och CYP3A5 (se avsnitt 5.2). Samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A4- och/eller CYP3A5-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av isavukonazol. Samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A4- och/eller CYP3A5-inducerare kan sänka plasmakoncentrationer av isavukonazol.

### Läkemedel som hämmar CYP3A4/5

Samtidig behandling med isavukonazol och den starka CYP3A4/5-hämmaren ketokonazol är kontraindicerad eftersom detta läkemedel signifikant kan öka plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3 och 4.5).

För den starka CYP3A4-hämmaren lopinavir/ritonavir sågs en tvåfaldig ökning av exponering för isavukonazol. För andra starka CYP3A4-hämmare, t.ex. klaritromycin, indinavir och sakvinavir, kan en mindre uttalad effekt förväntas baserat på sin relativa potens. Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig vid samtidig behandling med starka CYP3A4/5-hämmare, men försiktighet bör iaktas eftersom biverkningar kan öka (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering behövs vid måttliga till svaga CYP3A4/5-hämmare.

### Läkemedel som inducerar CYP3A4/5

Samtidig behandling av isavukonazol med potenta CYP3A4/5-inducerare som t.ex. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, långverkande barbiturater (t.ex. fenobarbital), fenytoin och johannesört eller med måttliga CYP3A4/5-inducerare som t.ex. efavirenz, nafcillin och etravirin, är kontraindicerad eftersom dessa läkemedel signifikant kan sänka plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3).

Samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare såsom aprepitant, prednison och pioglitazon kan medföra lätt till måttlig minskning av plasmanivåer av isavukonazol och samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan anses överväga risken (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med högdos ritonavir (>200 mg två gånger dagligen) är kontraindicerat eftersom högdos ritonavir kan inducera CYP3A4/5 och minska plasmakoncentrationer av isavukonazol (se avsnitt 4.3).

#### Potential för isavukonazol att påverka exponering för andra läkemedel

##### Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4/5

Isavukonazol är en måttlig hämmare av CYP3A4/5; samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är CYP3A4/5-substrat kan medföra ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

##### Läkemedel som metaboliseras av CYP2B6

Isavukonazol är en svag CYP2B6-inducerare; samtidig behandling med isavukonazol kan leda till minskade plasmakoncentrationer av CYP2B6-substrat.

##### Läkemedel som transporteras av P-gp i tarmen

Isavukonazol är en svag hämmare av P-glykoprotein (P-gp); samtidig behandling med isavukonazol kan leda till ökade plasmakoncentrationer av P-gp-substrat.

##### Läkemedel som transporteras av BCRP

Isavukonazol är en hämmare *in vitro* av BCRP och plasmakoncentrationer av substrat till BCRP kan därmed öka. Försiktighet bör iaktas när isavukonazol administreras samtidigt med substrat till BCRP.

##### Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

Isavukonazol är en svag hämmare av den organiska katjontransportören 2 (OCT2). Samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är OCT2-substrat kan medföra ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

##### Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT)-substrat

Isavukonazol är en svag hämmare av UGT. Samtidig behandling med isavukonazol och läkemedel som är UGT-substrat kan medföra lätt ökade plasmakoncentrationer av dessa läkemedel.

#### Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan isavukonazol och andra samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 1 (ökning visas som ”↑”, minskning som ”↓”), ordnade efter behandlingsklass). Om inte annat anges har studierna som anges i tabell 1 utförts med den rekommenderade dosen isavukonazol.

**Tabell 1 Interaktioner**

| Samtidig behandling med läkemedel efter terapiområde              | Effekter på läkemedelskoncentrationer / Förändring i geometriskt medelvärde (%) i AUC, C <sub>max</sub> (verkningsmekanism) | Rekommendation avseende samtidig behandling   |
|---|---|---|
| <b><i>Antikonvulsiva medel</i></b>                                |   |   |
| Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (starka CYP3A4/5-hämmare) | Isavukonazolkoncentrationer kan minska (CYP3A-induktion från karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater såsom     | Samtidig behandling med isavukonazol och karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater som t.ex. fenobarbital är |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | fenobarbital).  | kontraindicerad.  |
| <b>Antibakteriella medel</b>                                 |   |   |
| Rifampicin<br>(stark CYP3A4/5-inducerare)                    | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 90 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 75 %<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig behandling av isavukonazol och rifampicin är kontraindicerad.  |
| Rifabutin<br>(stark CYP3A4/5-inducerare)                     | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling av isavukonazol och rifabutin är kontraindicerad.   |
| Nafcillin<br>(måttlig CYP3A4/5-inducerare)                   | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)  | Samtidig behandling med isavukonazol och nafcillin är kontraindicerad.  |
| Klaritromycin<br>(stark CYP3A4/5-hämmare)                    | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br><br>(CYP3A4/5-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.  |
| <b>Antimykotika</b>  |   |   |
| Ketokonazol<br>(stark CYP3A4/5-hämmare)                      | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 422 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 9 %<br><br>(CYP3A4/5-hämning)   | Samtidig behandling med isavukonazol och ketokonazol är kontraindicerad.  |
| <b>Örtmediciner</b>  |   |   |
| Johannesört<br>(stark CYP3A4/5-inducerare)                   | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br><br>(CYP3A4-induktion).   | Samtidig behandling med isavukonazol och johannesört är kontraindicerad.  |
| <b>Immunosuppressiva medel</b>                               |   |   |
| Ciklosporin, sirolimus,<br>takrolimus<br>(CYP3A4/5-substrat) | Ciklosporin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 29 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6 %<br><br>Sirolimus:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 84 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 65 %<br><br>Takrolimus:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 125 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 42 %<br><br>(CYP3A4-hämning) | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: övervakning av plasmanivåer och lämplig dosjustering om så behövs. |
| Mykofenolatmofetil (MMF)<br>(UGT-substrat)                   | Mykofenolsyra (MPA, aktiv metabolit) :<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 35 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 11 %<br><br>(UGT-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. MMF: övervakning med avseende på MPA-relaterade toxiciteter rekommenderas.                             |
| Prednison<br>(CYP3A4-substrat)                               | Prednisolon (aktiv metabolit):<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 %  | Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | <p><math>C_{max}</math>: ↓ 4 %</p> <p>(CYP3A4-hämning)</p> <p>Isavukonazolkoncentrationer kan minska.</p> <p>(CYP3A4/5-induktion)</p>   | potentiella nyttan överväger risken.  |
| <b>Opioider</b>  |   |   |
| Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)  | <p>Inte undersökt.</p> <p>Koncentrationer av kortverkande opiater kan öka.</p> <p>(CYP3A4/5-hämning).</p>   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl): noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.  |
| Metadon (CYP3A4/5-, 2B6- och 2C9-substrat)   | <p>S-metadon (inaktiv opiatomer)</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: ↓ 35 %</p> <p><math>C_{max}</math>: ↑ 1 %</p> <p>40 % minskning i halveringstid</p> <p>R-metadon (aktiva opiatomer).</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: ↓ 10 %</p> <p><math>C_{max}</math>: ↑ 4 %</p> <p>(CYP2B6-induktion)</p> | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metadon: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| <b>Cancerläkemedel</b>   |   |   |
| Vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin) (P-gp-substrat)   | <p>Inte undersökt.</p> <p>Koncentrationer av vinkaalkaloider kan öka.</p> <p>(P-gp-hämning)</p>   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Vinkaalkaloider: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.  |
| Cyklofosfamid (CYP2B6-substrat)  | <p>Inte undersökt.</p> <p>Koncentrationer av cyklofosfamid kan öka.</p> <p>(CYP2B6-induktion)</p>   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Cyklofosfamid: noggrann övervakning med avseende på utebliven effekt och dosökning vid behov.  |
| Metotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)   | <p>Metotrexat:</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: ↓ 3 %</p> <p><math>C_{max}</math>: ↓ 11 %</p> <p>7-hydroximetabolit:</p> <p><math>AUC_{inf}</math>: ↑ 29 %</p> <p><math>C_{max}</math>: ↑ 15 %</p> <p>(Okänd mekanism)</p>  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metotrexat: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| Andra cancerläkemedel (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (BCRP-substrat) | <p>Inte undersökt.</p> <p>Koncentrationer av daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron och topotekan kan öka.</p> <p>(BCRP-hämning)</p>   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron eller topotekan: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och dossänkning vid behov. |
| <b>Antiemetika</b>   |   |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| Aprepitant<br>(svag CYP3A4/5-inducerare)                                      | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.  |
| <b>Antidiabetika</b>  |  |  |
| Metformin<br>(OCT1-, OCT2- och MATE1-substrat)                                | Metformin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 52 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 23 %<br><br>(OCT2-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Metformin: dosjustering kan vara nödvändig.  |
| Repaglinid<br>(CYP2C8- och OATP1B1-substrat)                                  | Repaglinid:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 14 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Repaglinid: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Antikoagulantia</b>  |  |  |
| Dabigatranetexilat<br>(P-gp-substrat)   | Inte undersökt.<br>Koncentrationer av dabigatranetexilat kan öka.<br><br>(P-gp-hämning).   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Dabigatranetexilat har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, och dosen sänkas vid behov.   |
| Warfarin<br>(CYP2C9-substrat)   | S-warfarin<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 12 %<br>R-warfarin<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 20 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 7 %  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.<br>Warfarin: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Antiretrovirala medel</b>  |  |  |
| Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg<br>(starka CYP3A4/5-hämmare och substrat) | Lopinavir:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 27 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 %<br>C <sub>min</sub> , ss: ↓ 16 %a)<br>Ritonavir:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↓ 31 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 33 %<br><br>(Okänd mekanism)<br><br>Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 96 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 74 %<br><br>(CYP3A4/5-hämning) | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.<br><br>Lopinavir/ritonavir: ingen dosjustering för lopinavir 400 mg /ritonavir 100 mg var 12:e timme är nödvändig, men noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt. |
| Ritonavir (vid doser >200 mg var 12:e timme)<br>(stark CYP3A4/5-inducerare)   | Inte undersökt.<br>Ritonavir i hög dos kan signifikant minska koncentrationer av isavukonazol.<br><br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig administrering av isavukonazol och hög dos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) är kontraindicerad.   |
| Efavirenz<br>(måttlig CYP3A4/5-inducerare och CYP2B6-substrat)                | Inte undersökt.<br>Efavirenzkoncentrationer kan minska.<br><br>(CYP2B6-induktion)<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan   | Samtidig administrering av isavukonazol och efavirenz är kontraindicerad.  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  | minska signifikant.<br>(CYP3A4/5-induktion)  |   |
| Etravirin<br>(måttlig CYP3A4/5-inducerare)   | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant.<br>(CYP3A4/5-induktion)   | Samtidig administrering av isavukonazol och etravirin är kontraindicerad.   |
| Indinavir<br>(stark CYP3A4/5-hämmare och -substrat)  | Indinavir:b)<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 36 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 52 %<br><br>(Okänd mekanism)<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br>(CYP3A4/5-hämning)                               | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Indinavir: noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt och dosökning vid behov.                                      |
| Sakvinavir<br>(stark CYP3A4-hämmare)   | Inte undersökt.<br>Sakvinavirkoncentrationer kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka (CYP3A4-hämning).<br><br>Isavukonazolkoncentrationer kan öka.<br>(CYP3A4/5-hämning). | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Sakvinavir: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig |
| Övriga NNRTI (t.ex. nevirapin)<br>(CYP3A4/5- och 2B6-inducerare och -substrat)   | Inte undersökt.<br>NNRTI-koncentrationer kan minska (CYP2B6-induktion med isavukonazol) eller öka.<br>(CYP3A4/5-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. NNRTI: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Antacida</b>  |  |   |
| Esomeprazol<br>(CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)   | Isavukonazol:<br>AUC <sub>tau</sub> : ↑ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 5 %  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Esomeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| Omeprazol<br>(CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)   | Omeprazol:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 11 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 23 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Omeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| <b>Lipidsänkande medel</b>   |  |   |
| Atorvastatin och andra statiner<br>(CYP3A4-substrat t.ex. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin)<br>(CYP3A4/5- och/eller BCRP-substrat)) | Atorvastatin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 37 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 3 %<br>Andra statiner undersöktes inte.<br>Statinkoncentrationer kan öka.<br>(CYP3A4/5- eller BCRP-hämning)                 | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Baserat på resultat med atorvastatin behövs ingen justering av statindosen. Övervakning av typiska biverkningar av statiner rekommenderas.   |
| Pioglitazon<br>(svag CYP3A4/5-inducerare)  | Inte undersökt.<br>Isavukonazolkoncentrationer kan minska.   | Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | (CYP3A4/5-induktion)   |  |
| <b>Antiarytmika</b>                                |  |  |
| Digoxin<br>(P-gp-substrat)                         | Digoxin:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 25 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 33 %<br><br>(P-gp-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Digoxin: digoxinkoncentrationer i serum ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen.       |
| <b>P-piller</b>                                    |  |  |
| Etinylöstradiol/noretindron<br>(CYP3A4/5-substrat) | Etinylöstradiol<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 8 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 14 %<br>Noretindron<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 16 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 6 %                   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Etinylöstradiol och noretindron: ingen dosjustering är nödvändig.                                       |
| <b>Hostdämpande medel</b>                          |  |  |
| Dextrometorfan<br>(CYP2D6-substrat)                | Dextrometorfan:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 18 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 17 %<br>Dextrorfan (aktiv metabolit):<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 2 % | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dextrometorfan: ingen dosjustering är nödvändig.  |
| <b>Bensodiazepiner</b>                             |  |  |
| Midazolam<br>(CYP3A4/5-substrat)                   | Peroralt midazolam:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 103 %<br>C <sub>max</sub> : ↑ 72 %<br><br>(CYP3A4-hämning)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Midazolam: noggrann övervakning av kliniska tecken och symptom rekommenderas och dossänkning vid behov. |
| <b>Gikthämmande medel</b>                          |  |  |
| Kolkicin<br>(P-gp-substrat)                        | Inte undersökt.<br>Kolkicinkoncentrationer kan öka.<br><br>(P-gp-hämning)  | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, dossänkning vid behov.                   |
| <b>Naturliga medel</b>                             |  |  |
| Koffein<br>(CYP1A2-substrat)                       | Koffein:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↑ 4 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 1 %   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Koffein: ingen dosjustering är nödvändig.   |
| <b>Rökavvänjningsmedel</b>                         |  |  |
| Bupropion<br>(CYP2B6-substrat)                     | Bupropion:<br>AUC <sub>inf</sub> : ↓ 42 %<br>C <sub>max</sub> : ↓ 31 %<br><br>(CYP2B6-induktion)   | Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Bupropion: dosökning vid behov.   |

NNRTI, icke-nukleosid omvänt transkriptashämmare, P-glykoprotein.

<sup>a)</sup> % minskning i genomsnittliga dalvärden

<sup>b)</sup> Indinavir undersöktes endast efter en engångsdos på 400 mg isavukonazol.

AUC<sub>inf</sub> = area under kurvan plasmakoncentration-tid extrapolerat till oändlighet; AUC<sub>tau</sub> = area under kurvan plasmakoncentration-tid under 24 timmar vid steady state; C<sub>max</sub> = högsta plasmakoncentration; C<sub>min,ss</sub> = minsta koncentration vid steady state.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

## Graviditet

Det finns inga data från användning av CRESEMBA i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

CRESEMBA får inte användas under graviditet förutom vid allvarliga eller potentiellt livshotande svampinfektioner hos patienter i vilka isavukonazol kan användas om den förväntade nyttan för modern överväger risken för skador på fostret.

## Fertila kvinnor

CRESEMBA rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

## Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att isavukonazol/ metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med CRESEMBA.

## Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av isavukonazol på fertilitet hos människa. Ingen försämring avseende fertilitet har visats i djurstudier på han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Isavukonazol har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska undvika att framföra fordon och använda maskiner vid symtom som t.ex. förvirringstillstånd, somnolens, synkope och/eller yrsel.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningar var förhöjda leverfunktionsvärden (7,9 %), illamående (7,4 %), kräkningar (5,5 %), dyspné (3,2 %), buksmärta (2,7%), diarré (2,7 %), reaktioner vid injektionsstället (2,2 %), huvudvärk (2,0 %), hypokalemi (1,7 %) och hudutslag (1,7 %).

Biverkningen som oftast ledde till permanent utsättning av behandling med isavukonazol var förvirringstillstånd (0,7 %), akut njursvikt (0,7%), förhöjt bilirubin i blodet (0,5 %), konvulsioner (0,5 %), dyspné(0,5 %), epilepsi (0,5 %), andningssvikt (0,5 %) och kräkningar (0,5 %).

### Tabell över biverkningar

I tabell 2 presenteras biverkningar av isavukonazol vid behandling av invasiva svampinfektioner, efter organsystem och frekvens.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) och mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.



**Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar efter organsystem och frekvens enligt MedDRA**

| <b>Organsystem</b>                             | <b>Biverkning</b>   |
|--|---|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                 |   |
| Mindre vanliga                                 | Neutropeni, trombocytopeni <sup>^</sup> , pancytopeni, leukopeni <sup>^</sup> , anemi <sup>^</sup>  |
| <b>Immunsystemet</b>                           |   |
| Mindre vanliga                                 | Överkänslighet <sup>^</sup>   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                |   |
| Vanliga  | Hypokalemi, minskad aptit   |
| Mindre vanliga                                 | Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, undernäring <sup>^</sup>  |
| <b>Psykiska störningar</b>                     |   |
| Vanliga  | Delirium <sup>^#</sup> ;  |
| Mindre vanliga                                 | Depression, insomni <sup>^</sup>  |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>      |   |
| Vanliga  | Huvudvärk, somnolens  |
| Mindre vanliga                                 | Konvulsioner <sup>^</sup> , synkope, yrsel, parestesi <sup>^</sup><br>Encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi   |
| <b>Öron och balansorgan</b>                    |   |
| Mindre vanliga                                 | Vertigo   |
| <b>Hjärtat</b>                                 |   |
| Mindre vanliga                                 | Förmaksflimmer, takykardi, bradykardi <sup>^</sup> , hjärtklappning<br>Förmaksfladder, förkortat EKG, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulära extrasystolier |
| <b>Blodkärl</b>                                |   |
| Vanliga  | Tromboflebit <sup>^</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Cirkulationskollaps, hypotoni   |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> |   |
| Vanliga  | Dyspné <sup>^</sup> , akut andningssvikt <sup>^</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Bronkospasm, takypné, hemoptyt, näsblödning   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                          |   |
| Vanliga  | Kräkningar, diarré, illamående, buksmärtor <sup>^</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Dyspepsi, förstoppning, uppsvälld buk   |
| <b>Lever och gallvägar</b>                     |   |
| Vanliga  | Förhöjda leverfunktionstester <sup>^#</sup>   |
| Mindre vanliga                                 | Leverförstoring, hepatit  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                 |   |
| Vanliga  | Hudutslag <sup>^</sup> , klåda  |
| Mindre vanliga                                 | Petekier, alopeci, läkemedelsutslag, dermatit <sup>^</sup>  |
| <b>Muskuloskeletal systemet och bindväv</b>    |   |
| Mindre vanliga                                 | Ryggsmärta  |

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| <b>Njurar och urinvägar</b>  |                                     |
| Vanliga  | Njursvikt                           |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |                                     |
| Vanliga  | Bröstsmärta <sup>^</sup> , trötthet |
| Mindre vanliga   | Sjukdomskänsla, asteni              |

<sup>^</sup> Anger att gruppering av lämpliga föredragna termer till ett gemensamt medicinskt koncept förekom.

# Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan

### Beskrivning av valda biverkningar

Delirium inkluderar reaktioner vid förvirringstillstånd.

Förhöjda leverfunktionstester inkluderar händelser med förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfat, bilirubin och laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzym, onormala leverfunktionsvärden, hyperbilirubinemi, onormala leverfunktionstester och förhöjda transaminaser.

### Laboratorieresultat

I en dubbelblind, randomiserad, aktivt kontrollerad klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampinfektion orsakad av *Aspergillus*-arter eller andra trådsvampar rapporterades förhöjda levertransaminaser (ALAT eller ASAT) > 3 × övre normalvärdesgränsen (ULN) i slutet av studien hos 4,4 % av patienter som fick isavukonazol. Markant förhöjda levertransaminaser > 10 × ULN utvecklades hos 1,2 % av patienter som fick isavukonazol.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Symtom som rapporterades oftare vid supratherapeutiska doser av isavukonazol (motsvarande isavukonazol 600 mg/dag) utvärderade i en QT-studie än i gruppen som fick en terapeutisk dos (motsvarande isavukonazol 200 mg/dag) inkluderade huvudvärk, yrsel, parestesi, somnolens, koncentrationssvårighet, dysgeusi, muntorrhet, diarré, oral hypestesi, kräkningar, värmevallningar, ångest, rastlöshet, hjärtklappning, takykardi, ljuskänslighet och artralgi.

### Behandling av överdosering

Isavukonazol kan inte avlägsnas med hjälp av hemodialys. Det finns ingen specifik antidot mot isavukonazol. Vid överdosering ska understödjande behandling sättas in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazolderivat, ATC-kod: J02AC05

### Verkningsmekanism

Isavukonazol är den aktiva del som bildas efter peroral eller intravenös administrering av isavukonazoniumsulfat (se avsnitt 5.2).

Isavukonazol åstadkommer en fungicid effekt genom att blockera syntesen av ergosterol, en viktig komponent i svampens cellmembran, genom hämning av det cytokrom P-450-beroende enzymet lanosterol 14-alfa-demetylas, vilket ansvarar för ombildningen av lanosterol till ergosterol. Detta resulterar i en ackumulation av 14-alfa-metylsterolprekursorer och en brist på ergosterol i cellmembranet och därmed en försvagad struktur och funktion hos svampens cellmembran.

### Mikrobiologi

I djurmodeller med spridd och pulmonell aspergillos är det farmakodynamiska (PD) index som är viktigt för effekt, exponering delat med minimal inhibitorisk koncentration (MIC) (AUC/MIC). Inget klart samband mellan *in vitro* MIC och kliniskt svar för de olika arterna (*Aspergillus* och *Mucorales*) kunde fastställas.

Koncentrationer av isavukonazol som krävs för att hämma *Aspergillus*-arter och allmänna arter i ordningen *Mucorales in vitro* är mycket varierande. Generellt krävs högre koncentrationer av isavukonazol för att hämma *Mucorales* än vad som krävs för att hämma flertalet *Aspergillus*-arter.

Klinisk effekt har demonstrerats för följande *Aspergillus*-species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* och *A. terreus* (se vidare nedan).

### Resistensmekanism

Nedsatt känslighet för antimykotika av triazoltyp har associerats med mutationer i svampens *cyp51A*- och *cyp51B*-gener vilka kodar för målproteinet lanosterol 14-alfa-demetylas involverat i biosyntesen av ergosterol. Svampstammar med nedsatt känslighet *in vitro* för isavukonazol har rapporterats och korsresistens med vorikonazol och andra triazolderivat kan inte uteslutas.

### Brytpunkter

EUCAST MIC-brytpunkter har definierats för följande species (känslig 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

Data är för närvarande otillräckliga för att bestämma kliniska brytpunkter för andra *Aspergillus*-arter.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Behandling av invasiv aspergillos*

Säkerhet och effekt för isavukonazol för behandling av patienter med invasiv aspergillos undersöktes i en dubbelblind, aktivt-kontrollerad klinisk studie med 516 patienter med invasiv svampsjukdom orsakad av *Aspergillus*-species eller andra trådsvampar. Av patienterna i ITT (Intent-to-Treat)-populationen fick 258 isavukonazol och 258 fick vorikonazol. Isavukonazol administrerades intravenöst (motsvarande 200 mg isavukonazol) var 8:e timme under de första 48 timmarna, följt av intravenös eller peroral behandling en gång dagligen (motsvarande 200 mg isavukonazol). Längsta protokolldefinierad behandlingstid var 84 dagar. Medianbehandlingstiden var 45 dagar.

Det sammantagna svaret efter avslutad behandling (EOT, end of treatment) i myITT-populationen (patienter med påvisad och sannolik invasiv aspergillos baserat på cytologi, histologi, odling eller galaktomannantester) utvärderades av en oberoende blindad granskningsnämnd. MyITT-populationen bestod av 123 patienter som fick isavukonazol och 108 patienter som fick vorikonazol. Det sammantagna svaret i denna population var n = 43 (35 %) för isavukonazol och n = 42 (38,9 %) för

vorikonazol. Den justerade behandlingsskillnaden (vorikonazol–isavukonazol) var 4,0% (95 % konfidensintervall: –7,9; 15,9).

Dödlighet av alla orsaker dag 42 i denna population var 18,7 % för isavukonazol och 22,2 % för vorikonazol. Justerad behandlingsskillnad (isavukonazol–vorikonazol) var –2,7 % (95 % konfidensintervall: –12,9; 7,5).

#### *Behandling av mukormykos*

I en öppen icke-kontrollerad studie fick 37 patienter med påvisad eller sannolik mukormykos isavukonazol med samma doseringsregim som användes för att behandla invasiv aspergilloz. Medianbehandlingstiden var 84 dagar för den totala mukormykospopulationen och 102 dagar för de 21 patienter som inte fått tidigare behandling för mukormykos. För patienter med sannolik eller påvisad mukormykos enligt definition av den oberoende granskningsnämnden var dödlighet av alla orsaker dag 84 43,2 % (16/37) för den totala patientpopulationen, 42,9 % (9/21) för mukormykospatienter som fick isavukonazol som primär behandling och 43,8 % (7/16) för mukormykospatienter som fick isavukonazol och som var refraktära mot eller intoleranta mot tidigare antimykotika (främst amfotericin B-baserade behandlingar). Totalt behandlingssvar efter avslutad behandling var enligt den oberoende granskningsnämnden 11/35 (31,4 %), med 5 patienter bedömda som fullständigt botade och 6 patienter delvis botade. Ett stabilt svar observerades i ytterligare 10/35 patienter (28,6 %). Hos 9 patienter med mukormykos orsakad av *Rhizopus* spp. visade 4 patienter ett positivt svar på isavukonazol. Hos 5 patienter med mukormykos orsakad av *Rhizomucor* spp. sågs inga positiva svar. Klinisk erfarenhet med andra species är mycket begränsad (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

#### Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för CRESEMBA för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av invasiv aspergilloz och behandling av mukormykos (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Isavukonazoniumsulfat är en vattenlöslig prodrug som kan administreras som en intravenös infusion eller peroralt som hårda kapslar. Efter administrering hydrolyseras isavukonazoniumsulfat snabbt av plasmaesteraser till den aktiva delen isavukonazol. Koncentrationer av prodrug i plasma är mycket låga och kan endast påvisas under en kort tid efter intravenös dosering.

#### Absorption

Efter peroral administrering av CRESEMBA hos friska försökspersoner absorberas den aktiva delen isavukonazol och når högsta plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) cirka 2–3 timmar efter enstaka och upprepad dosering (se tabell 3).

**Tabell 3 Farmakokinetiska parametrar vid steady state för isavukonazol efter oral administrering av CRESEMBA**

| Parameter                           | Isavukonazol 200 mg<br>(n = 37) | Isavukonazol 600 mg<br>(n = 32) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>Karakteristika</b>               |                                 |                                 |
| <b><math>C_{max}</math> (ng/ml)</b> |                                 |                                 |
| Medelvärde                          | 7499                            | 20028                           |
| SD                                  | 1 893,3                         | 3 584,3                         |
| CV %                                | 25,2                            | 17,9                            |
| <b><math>t_{max}</math> (h)</b>     |                                 |                                 |
| Median                              | 3,0                             | 4,0                             |
| Intervall                           | 2,0–4,0                         | 2,0–4,0                         |
| <b>AUC (h•ng/ml)</b>                |                                 |                                 |

|            |          |          |
|------------|----------|----------|
| Medelvärde | 121 402  | 352 805  |
| SD         | 35 768,8 | 72 018,5 |
| CV %       | 29,5     | 20,4     |

Enligt tabell 4 nedan är den absoluta biotillgängligheten av isavukonazol efter peroral administrering av en enstaka dos CRESEMBA 98 %. Baserat på dessa fynd är intravenös och peroral behandling utbytbar.

**Tabell 4 Farmakokinetisk jämförelse för peroral och intravenös behandling (medelvärde)**

|                   | ISA 400 mg peroralt | ISA 400 mg intravenöst |
|-------------------|---------------------|------------------------|
| AUC (h•ng/ml)     | 189 462,8           | 193 906,8              |
| CV %              | 36,5                | 37,2                   |
| Halveringstid (h) | 110                 | 115                    |

#### *Effekt av födointag på absorption*

Peroral administrering av CRESEMBA motsvarande 400 mg isavukonazol tillsammans med en fettrik måltid minskade isavukonazol  $C_{max}$  med 9 % och ökade AUC med 9 %. CRESEMBA kan tas med eller utan föda.

#### Distribution

Isavukonazol har en omfattande vävnadsdistribution med volym vid steady state ( $V_{ss}$ ) på cirka 450 l. Isavukonazol är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99 %), huvudsakligen albumin.

#### Metabolism

Studier *in vitro/in vivo* tyder på att CYP3A4, CYP3A5 och därefter uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT) är involverade i metabolismen av isavukonazol.

Efter engångsdoser av [cyano-<sup>14</sup>C] isavukonazonium och [pyridinylmetyl-<sup>14</sup>C]isavukonazoniumsulfat hos människa jämte den aktiva delen (isavukonazol) och den inaktiva spjälkningsprodukten, identifierades ett antal mindre metaboliter. Bortsett från den aktiva delen isavukonazol observerades ingen enskilt metabolit med ett AUC > 10 % av totalt radiomärkt material.

#### Eliminering

Efter peroral administrering av radioaktivt märkt isavukonazoniumsulfat till friska försökspersoner återfanns i genomsnitt 46,1 % av den radioaktiva dosen i avföring och 45,5 % återfanns i urin.

Renal utsöndring av oförändrat isavukonazol var mindre än 1 % av den administrerade dosen.

Den inaktiva spjälkningsprodukten elimineras huvudsakligen genom metabolism och senare renal utsöndring av metaboliterna.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Studier av friska försökspersoner har visat att isavukonazols farmakokinetik är proportionell upp till 600 mg per dag.

#### Farmakokinetik hos särskilda populationer

##### *Pediatrika patienter*

Farmakokinetiken hos pediatrika patienter (< 18 år) har ännu inte utvärderats. Inga data finns tillgängliga.

### *Nedsatt njurfunktion*

Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i totalt total  $C_{\max}$  and AUC för isavukonazol hos personer med lätt, måttlig och kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Av de 403 patienter som fick isavukonazol i fas 3-studierna hade 79 (20 %) av patienterna en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt. Isavukonazol är svår att avlägsna med dialys (se avsnitt 4.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Efter administrering av en enstaka 100 mg dos isavukonazol till 32 patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion och 32 patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (16 intravenös och 16 peroralt behandlade patienter) ökade minstakvadratmedelvärdet för systemisk exponering (AUC) med 64 % i Child-Pugh klass A-gruppen och 84 % i Child-Pugh klass B-gruppen gentemot 32 ålders- och viktmatchade friska försökspersoner med normal leverfunktion. Genomsnittliga plasmakoncentrationer ( $C_{\max}$ ) var 2 % lägre i Child-Pugh klass A-gruppen och 30 % lägre i Child-Pugh klass B-gruppen. Utvärdering av populationens farmakokinetik för isavukonazol hos friska försökspersoner och patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion visade att populationen med lätt och måttligt nedsatt leverfunktion hade 40 % respektive 48 % lägre isavukonazol-clearance (CL) än den friska populationen.

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Isavukonazol har inte studerats i patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Användning till dessa patienter rekommenderas inte såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I råtta och kanin associerad isavukonazol vid systemiska exponeringar under den terapeutiska nivån med dosrelaterade ökning i incidenten av skelettmisbildningar (rudimentära övertaliga revben) hos avkomma. I råtta noterades även en dosrelaterad ökning i incidenten av fusion av arcus zygomaticus hos avkomma (se avsnitt 4.6).

Administrering av isavukonazoniumsulfat till råtta vid dosen 90 mg/kg/dag (2,3 gånger underhållsdosen till människa [200 mg] baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag under dräktighet fram till avvänjningsperioden visade en ökad perinatal dödlighet hos ungarna. *In utero*-exponering för den aktiva delen isavukonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos överlevande ungar.

Radioaktivitet återfanns i mjölk hos lakterande råttor efter intravenös administrering av <sup>14</sup>C-märkt isavukonazoniumsulfat.

Isavukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor behandlade med orala doser på upp till 90 mg/kg/dag (2,3 gånger den kliniska underhållsdosen baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag jämförelser).

Isavukonazol har ingen urskiljbar mutagen eller genotoxisk potential. Isavukonazol var negativt i bakteriell omvänd mutationsanalys, var svagt klastogent vid cytotoxiska koncentrationer i L5178Y tk+/-genmutationsanalys av muslymfom och visade ingen biologiskt relevant eller statistiskt signifikant ökning i mikrokärnor i ett *in vivo* mikronukleustest i råtta.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Isavukonazol hämmade hERG- kaliumkanalen och kalciumkanalen av L-typ med ett IC<sub>50</sub> på 5,82 μM respektive 6,57 μM (34 respektive 38 gånger humant proteinbundet  $C_{\max}$  vid högsta rekommenderade dos till människa [MRHD]). Ingen QTcF-förlängning sågs *in vivo* i den 39 veckor långa allmäntoxicitetsstudien av apor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (2,1 gånger rekommenderad klinisk dos baserat på mg/m<sup>2</sup>/dag jämförelser).

Miljörisksbedömning har visat att CRESEMBA kan utgöra en risk för vattenmiljön.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

magnesiumcitrat (vattenfritt)  
mikrokristallin cellulosa  
talk  
kolloidal, vattenfri kiseldioxid  
stearinsyra

#### Kapselhölje

hypromellos  
vatten (renat)  
röd järnoxid (E172) (endast kapsels underdel)  
titandioxid (E171)  
gellangummi  
kaliumacetat  
dinatriumedetat  
natriumlaurilsulfat

#### Tryckbläck

shellack  
propylenglykol  
kaliumhydroxid  
svart järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

14 hårda kapslar (i två aluminiumblistor), med varje kapselficka förbunden med en ficka med torkmedel.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1036/002

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2015  
Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH  
ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV  
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Kartong till injektionsflaska med 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isavukonazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 200 mg isavukonazol (som 372,6 mg isavukonazoniumsulfat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen: mannitol (E421) och svavelsyra

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning efter beredning och spädning  
Använd ett inbyggt filter ("in line"-filter) för infusion.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1036/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**Etikett på injektionsflaska med 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning  
isavuconazol

Intravenös användning efter beredning och spädning

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

200 mg

**6. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****Kartong till 100 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar  
isavukonazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje hård kapsel innehåller 100 mg isavukonazol (som 186,3 mg isavukonazoniumsulfat)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 hårda kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Blisterkartan innehåller även torkmedel. Torkmedlet ska inte sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/15/1036/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**Blister till 100 mg hårda kapslar**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar  
isavukonazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING**

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Torkmedlet ska inte sväljas

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Cresemba 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning isavukonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cresemba är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cresemba
3. Hur du använder Cresemba
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cresemba ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cresemba är och vad det används för**

##### **Vad Cresemba är**

Cresemba är ett svampmedel som innehåller den aktiva substansen isavukonazol.

##### **Hur Cresemba fungerar**

Isavukonazol verkar genom att döda eller förhindra tillväxt av svampen som orsakar infektionen.

##### **Vad Cresemba används för**

Cresemba används till vuxna för behandling av följande svampinfektioner:

- invasiv aspergillos, orsakad av en svamp i Aspergillus-gruppen
- mukormykos, orsakad av en svamp i Mucoralesgruppen hos patienter för vilka behandling med amfotericin B inte är lämplig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Cresemba**

##### **Använd inte Cresemba:**

- om du är allergisk mot isavukonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har ett hjärtproblem som kallas ”ärfligt kort QT-syndrom”
- **om du tar någon av följande mediciner:**
  - ketokonazol, används mot svampinfektioner
  - ritonavir i hög dos (mer än 200 mg var 12:e timme), används mot hiv
  - rifampicin, rifabutin, används mot tuberkulos
  - karbamazepin, används mot epilepsi
  - barbiturater som t.ex. fenobarbital, används mot epilepsi och sömnstörningar
  - fenytoin, används mot epilepsi
  - johannesört, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot depression
  - efavirenz, etravirin, används mot hiv
  - nafcillin, används mot bakteriella infektioner.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Cresemba:

- om du har haft en allergisk reaktion mot andra svampmedel av azoltyp, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol eller posakonazol
- om du har en leversjukdom. Läkaren bör då kontrollera dig med avseende på eventuella biverkningar

### **Var uppmärksam på biverkningar**

**Sluta använda Cresemba och tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:**

- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion (överkänslighet).

### **Problem när Cresemba ges som dropp i en ven**

Tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:

- lågt blodtryck, andfåddhet, illamående, yrsel, huvudvärk, stickningar. Läkaren kan besluta sig för att avbryta infusionen.

### **Förändringar i leverfunktionen**

Cresemba kan ibland påverka leverfunktionen. Läkaren kan ta blodprover medan du tar detta läkemedel.

### **Hudproblem**

Tala omedelbart om för läkaren om du får kraftig blåsbildning på huden, munnen, ögonen eller könsorganen.

### **Barn och ungdomar**

Cresemba ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas information om användning i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Cresemba**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av Cresemba om de tas samtidigt.

Det är särskilt viktigt att du inte tar detta läkemedel och talar om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- ketokonazol, används mot svampinfektioner
- ritonavir i hög dos (mer än 200 mg var 12:e timme), används mot hiv
- rifampicin, rifabutin, används mot tuberkulos
- karbamazepin, används mot epilepsi
- barbiturater som t.ex. fenobarbital, används mot epilepsi och sömnstörningar
- fenytoin, används mot epilepsi
- johannesört, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot depression.
- efavirenz, etravirin, används mot hiv
- nafcillin, används mot bakteriella infektioner.

Ta endast detta läkemedel på läkares ordination och tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- rufinamid eller andra läkemedel som minskar QT-intervallet på EKG
- aprepitant, används för att förebygga illamående och kräkningar vid cancerbehandling
- prednison, används mot ledgångsreumatism
- pioglitazon, används vid diabetes.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel eftersom dosjustering eller kontroll kan behöva göras för att se till att läkemedlet fortfarande har önskad effekt:

- ciklosporin, takrolimus och sirolimus, som används för att förhindra bortstötning av transplanterat
- cyklofosfamid, används mot cancer

- digoxin, används för behandling av hjärtsvikt eller oregelbunden hjärtrytm
- kolkicin, används vid giktattack
- dabigatranetexilat, används för att förhindra blodpropp efter höftleds- eller knäledsoperation
- klaritromycin, används mot bakteriella infektioner
- sakvinavir, indinavir, nevirapin, kombination av lopinavir och ritonavir, används mot hiv
- alfentanil, fentanyl, används mot kraftig smärta
- vinkristin, vinblastin, används mot cancer
- mykofenolatmofetil (MMF), används till transplanterade patienter
- midazolam, används mot svåra sömnbesvär och stress
- bupropion, används mot depression
- metformin, används mot diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron och topotekan, används mot olika sorters cancer.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Cresemba om du är gravid, såvida inte din läkare har sagt till dig att göra så. Orsaken är att det inte är känt om läkemedlet kan påverka eller skada det ofödda barnet.

Du ska inte amma om du tar Cresemba.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Cresemba kan få dig att känna dig förvirrad, trött eller sömning. Det kan också göra att du svimmar. Du ska därför vara mycket försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

## **3. Hur du använder Cresemba**

Du kommer att få Cresemba av en läkare eller sjuksköterska.

### **Startdos för de första två dagarna (48 timmar)**

Rekommenderad dos är en injektionsflaska var 8:e timme.

### **Vanlig dos efter de två första dagarna**

Detta påbörjas 12 till 24 timmar efter den senaste startdosen. Rekommenderad dos är en injektionsflaska en gång dagligen.

Du kommer att få denna dos tills läkaren säger något annat. Om läkaren anser det nödvändigt kan behandlingen med Cresemba pågå längre än 6 månader.

Injektionsflaskan kommer att ges som ett dropp in en ven av läkare eller sjuksköterska.

### **Om du använt för stor mängd av Cresemba**

Om du tror att du har fått för stor mängd Cresemba, tala omedelbart med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Du kan få fler biverkningar som t.ex.:

- huvudvärk, yrsel, rastlöshet eller sömnighet
- stickningar, minskad känslighet för beröring eller förmimmelser i munnen
- koncentrationssvårigheter, värmevallningar, ångest, ledsmärta
- förändrat smaksinne, muntorrhet, diarré, kräkningar
- hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens, ökad ljuskänslighet.

### **Om du glömmer att använda Cresemba**

Eftersom du får detta läkemedel under noggrant medicinskt överinseende är det osannolikt att en dos skulle glömmas. Du ska dock tala om för läkare eller apotekspersonal om du tror att en dos har glömts bort.

#### **Om du slutar att använda Cresemba**

Fortsätt behandling med Cresemba så länge som läkaren har ordinerat. Detta är för att vara säker på att svampinfektionen har försvunnit.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Sluta använda Cresemba och tala genast om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion (överkänslighet).

#### **Tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:**

- kraftig blåsbildning på huden, munnen, ögonen eller könsorganen.

#### **Övriga biverkningar**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lågt kalium i blodet
- minskad aptit
- hallucinationer (delirium)
- huvudvärk
- sömnhet
- inflammerade vener som kan orsaka blodproppar
- andfåddhet eller plötsliga stora svårigheter att andas
- illamående (kväljningar), kräkningar (uppkastningar), diarré, buksmärta
- förändrade leverfunktionsvärden (ses med blodprov)
- hudutslag, klåda
- njursvikt (symtomen kan innefatta svullna ben)
- bröstsmärta, trötthet eller sömnhet
- problem vid injektionsstället.

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- minskat antal vita blodkroppar - kan öka risken för infektion och feber
- minskat antal blodplättar - kan öka risken för blödning eller blåmärken
- minskat antal röda blodkroppar - kan göra att du känner dig svag eller andfådd eller kan göra din hud blek
- allvarligt minskat antal blodkroppar - kan göra att du känner dig svag, orsaka blåmärken och öka risken för infektioner
- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter (överkänslighet)
- lågt blodsocker
- låg halt av magnesium i blodet
- låga halter av proteinet albumin i blodet
- otillräckligt intag av näringsämnen via kosten (undernäring)
- depression, sömnsvårigheter
- krampanfall, svimning eller svimningskänsla, yrsel

- känsla av stickningar och domningar i huden (parestesi)
- förändrat mentalt tillstånd (encefalopati)
- förändrat smaksinne (dysgeusi)
- ostadighetskänsla eller yrsel (vertigo)
- hjärtproblem - kan vara för snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens eller extra hjärtslag - detta kan ses i ett EKG
- problem med blodcirkulationen
- lågt blodtryck
- väsende andning, mycket snabb andning, blodiga eller blodfärgade upphostningar, näsblod
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- uppsvälldhet (uppsvälld buk)
- förstörd lever
- leverinflammation
- problem med huden, röda eller lila fläckar i huden (petekier), inflammerad hud (dermatit), håravfall
- ont i ryggen
- svullna armar och ben
- känsla av att vara svag, mycket trött eller sömning eller allmän olustkänsla (sjukdomskänsla).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Cresemba ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är isavukonazol. Varje injektionsflaska innehåller 372,6 mg isavukonazoniumsulfat, motsvarande 200 mg isavukonazol.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är mannitol (E421) och svavelsyra.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Cresemba 200 mg levereras i en injektionsflaska av glas som ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### **Innehavare av godkännande för försäljning:**

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH  
Marie-Curie-Strasse 8



79539 Lörrach  
Tyskland

**Tillverkare:**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

**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**

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

**Italia**

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

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)  
Τηλ: +357 22 817690  
**Latvija**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: +371 670 35 775

**Sverige**  
Unimedic Pharma AB  
Tel: +46 (0) 10-130 99 50  
**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Denna bipacksedel ändrades senast**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

-----  
--

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Cresemba 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning måste beredas och spädas före infusion.

#### Beredning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas genom tillsättning av 5 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas för att lösa upp pulvret fullständigt. Beredd lösning ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Det beredda koncentratet ska vara klart och fritt från synliga partiklar. Det måste spädas ytterligare före administrering.

#### Spädning och administrering

Efter beredning ska hela innehållet i det beredda koncentratet avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande minst 250 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %), lösning. Infusionslösningen innehåller cirka 1,5 mg/ml isavukonazoniumsulfat (motsvarande cirka 0,8 mg isavukonazol per ml.). När det beredda koncentratet har späts ut ytterligare kan den utspädda lösningen uppvisa fina vita till genomskinliga partiklar av isavukonazol som inte sedimenterar (men som avlägsnas med det inbyggda filtret). Den utspädda lösningen ska blandas försiktigt eller så ska påsen rullas för att minska partikelbildning. Onödigt vibration eller kraftig skakning av lösningen ska undvikas. Infusionslösningen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter (porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm) av polyetersulfon (PES).

Isavukonazol ska inte ges i samma slang eller kanyl samtidigt med andra intravenösa produkter.

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning och spädning har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C och 6 timmar i rumstemperatur.

Ur mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart, ansvarar användaren för tider och förhållanden vid förvaring efter beredning, som normalt inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 till 8°C, såvida inte beredning och spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Om möjligt ska den intravenösa administreringen av isavukonazol avslutas inom 6 timmar efter beredning och spädning vid rumstemperatur. Om så inte är möjligt ska infusionslösningen kylas efter spädning och infusionen avslutas inom 24 timmar.

En befintlig intravenös infart ska spolas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Endast avsett för engångsbruk. Kasta delvis använda injektionsflaskor.

## Bipacksedel: Information till patienten

### Cresemba 100 mg hårda kapslar isavukonazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cresemba är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Cresemba
3. Hur du tar Cresemba
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cresemba ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Cresemba är och vad det används för**

##### **Vad Cresemba är**

Cresemba är ett svampmedel som innehåller den aktiva substansen isavukonazol.

##### **Hur Cresemba fungerar**

Isavukonazol verkar genom att döda eller förhindra tillväxt av svampen som orsakar infektionen.

##### **Vad Cresemba används för**

Cresemba används till vuxna för behandling av följande svampinfektioner:

- invasiv aspergillos, orsakad av en svamp i Aspergillus-gruppen
- mukormykos, orsakad av en svamp i Mucoralesgruppen hos patienter för vilka behandling med amfotericin B inte är lämplig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Cresemba**

##### **Ta inte Cresemba**

- om du är allergisk mot isavukonazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har ett hjärtproblem som kallas ”ärflikt kort QT-syndrom”
- **om du tar någon av följande mediciner:**
  - ketokonazol, används mot svampinfektioner
  - ritonavir i hög dos (mer än 200 mg var 12:e timme), används mot hiv
  - rifampicin, rifabutin, används mot tuberkulos
  - karbamazepin, används mot epilepsi
  - barbiturater som t.ex. fenobarbital, används mot epilepsi och sömnstörningar
  - fenytoin, används mot epilepsi
  - johannesört, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot depression
  - efavirenz, etravirin, används mot hiv
  - nafcillin, används mot bakteriella infektioner.

## Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Cresemba:

- om du har haft en allergisk reaktion mot andra svampmedel av azoltyp, t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, vorikonazol eller posakonazol
- om du har en leversjukdom. Läkaren bör då kontrollera dig med avseende på eventuella biverkningar

## Var uppmärksam på biverkningar

**Sluta ta Cresemba och tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:**

- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion (överkänslighet).

## Förändringar i leverfunktionen

Cresemba kan ibland påverka leverfunktionen. Läkaren kan ta blodprover medan du tar detta läkemedel.

## Hudproblem

Tala omedelbart om för läkaren om du får kraftig blåsbildning på huden, munnen, ögonen eller könsorganen.

## Barn och ungdomar

Cresemba ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom det saknas information om användning i denna åldersgrupp.

## Andra läkemedel och Cresemba

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel kan påverka eller påverkas av Cresemba om de tas samtidigt.

Det är särskilt viktigt att du inte tar detta läkemedel och tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- ketokonazol, används mot svampinfektioner
- ritonavir i hög dos (mer än 200 mg var 12:e timme), används mot hiv
- rifampicin, rifabutin, används mot tuberkulos
- karbamazepin, används mot epilepsi
- barbiturater som t.ex. fenobarbital, används mot epilepsi och sömnstörningar
- fenytoin, används mot epilepsi
- johannesört, ett (traditionellt) växtbaserat läkemedel som används mot depression
- efavirenz, etravirin, används mot hiv
- nafcillin, används mot bakteriella infektioner.

Ta endast detta läkemedel på läkares ordination och tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- rufinamid eller andra läkemedel som minskar QT-intervallet på EKG
- aprepitant, används för att förebygga illamående och kräkningar vid cancerbehandling
- prednison, används mot ledgångsreumatism
- pioglitazon, används vid diabetes.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit något av följande läkemedel eftersom dosjustering eller kontroll kan behöva göras för att se till att läkemedlet fortfarande har önskad effekt:

- ciklosporin, takrolimus och sirolimus, som används för att förhindra bortstötning av transplanterat
- cyklofosfamid, används mot cancer
- digoxin, används för behandling av hjärtsvikt eller oregelbunden hjärtrytm
- kolkicin, används vid giktattack
- dabigatranetexilat, används för att förhindra blodpropp efter höftleds- eller knäledsoperation

- klaritromycin, används mot bakteriella infektioner
- sakvinavir, indinavir, nevirapin, kombination av lopinavir och ritonavir, används mot hiv
- alfentanil, fentanyl, används mot kraftig smärta
- vinkristin, vinblastin, används mot cancer
- mykofenolatmofetil (MMF), används till transplanterade patienter
- midazolam, används mot svåra sömnbesvär och stress
- bupropion, används mot depression
- metformin, används mot diabetes
- daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron och topotekan, används mot olika sorters cancer.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Ta inte Cresemba om du är gravid, såvida inte din läkare har sagt till dig att göra så. Orsaken är att det inte är känt om läkemedlet kan påverka eller skada det ofödda barnet.

Du ska inte amma om du tar Cresemba.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Cresemba kan få dig att känna dig förvirrad, trött eller sömnig. Det kan också göra att du svimmar. Du ska därför vara mycket försiktig när du kör bil eller använder maskiner.

## **3. Hur du tar Cresemba**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Startdos för de första två dagarna (48 timmar)**

Rekommenderad dos är två kapslar var 8:e timme.

### **Vanlig dos efter de två första dagarna**

Detta påbörjas 12 till 24 timmar efter den senaste startdosen. Rekommenderad dos är två kapslar en gång dagligen.

Du kommer att ta denna dos tills läkaren säger något annat. Om läkaren anser det nödvändigt kan behandlingen med Cresemba pågå längre än 6 månader.

Kapslarna kan tas med eller utan mat. Svälj kapslarna hela. Kapslarna ska inte tuggas, lösas upp eller öppnas.

### **Om du har tagit för stor mängd av Cresemba**

Om du har tagit för stor mängd Cresemba, tala omedelbart med läkare eller uppsök närmaste sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att läkaren vet vad du har tagit.

Du kan få fler biverkningar som t.ex:

- huvudvärk, yrsel, rastlöshet eller sömnhet
- stickningar, minskad känslighet för beröring eller förnimmelser i munnen
- koncentrationssvårigheter, värmevallningar, ångest, ledsmärta
- förändrat smaksinne, muntorrhet, diarré, kräkningar
- hjärtklappning, ökad hjärtfrekvens, ökad ljuskänslighet.

### **Om du glömmet att ta Cresemba**

Ta kapslarna så fort du kommer ihåg det. Om det nästan är dags för nästa dos ska du dock hoppa över den missade dosen.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att ta Cresemba**

Sluta inte att ta Cresemba såvida inte läkaren har uppmanat dig att göra så. Det är viktigt att fortsätta ta läkemedlet så lång tid som din läkare ordinerat. Detta är för att vara säker på att svampinfektionen har försvunnit.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Sluta ta Cresemba och tala genast om för läkare om du märker någon av följande biverkningar:**

- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter. Dessa kan vara tecken på en allergisk reaktion (överkänslighet).

#### **Tala genast om för läkaren om du märker någon av följande biverkningar:**

- kraftig blåsbildning på huden, munnen, ögonen eller könsorganen.

#### **Övriga biverkningar**

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du märker någon av följande biverkningar:

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- lågt kalium i blodet
- minskad aptit
- hallucinationer (delirium)
- huvudvärk
- sömnhet
- inflammerade vener som kan orsaka blodproppar
- andfåddhet eller plötsliga stora svårigheter att andas
- illamående (kväljningar), kräkningar (uppkastningar), diarré, buksmärta
- förändrade leverfunktionsvärden (ses med blodprov)
- hudutslag, klåda
- njursvikt (symtomen kan innefatta svullna ben)
- bröstsmärta, trötthet eller sömnhet

**Mindre vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- minskat antal vita blodkroppar - kan öka risken för infektion och feber
- minskat antal blodplättar - kan öka risken för blödning eller blåmärken
- minskat antal röda blodkroppar - kan göra att du känner dig svag eller andfådd eller kan göra din hud blek
- allvarligt minskat antal blodkroppar - kan göra att du känner dig svag, orsaka blåmärken och öka risken för infektioner
- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter (överkänslighet)
- lågt blodsocker
- låg halt av magnesium i blodet
- låga halter av proteinet albumin i blodet
- otillräckligt intag av näringsämnen via kosten (undernäring)
- depression, sömnsvårigheter
- krampanfall, svimning eller svimningskänsla, yrsel
- känsla av stickningar och domningar i huden (parestesi)
- förändrat mentalt tillstånd (encefalopati)
- förändrat smaksinne (dysgeusi)

- ostadighetskänsla eller yrsel (vertigo)
- hjärtproblem - kan vara för snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens eller extra hjärtslag - detta kan ses i ett EKG
- problem med blodcirkulationen
- lågt blodtryck
- väsande andning, mycket snabb andning, blodiga eller blodfärgade upphostningar, näsblod
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- uppsvälldhet (uppsvälld buk)
- förstorad lever
- leverinflammation
- problem med huden, röda eller lila fläckar i huden (petekier), inflammerad hud (dermatit), håravfall
- ont i ryggen
- känsla av att vara svag, mycket trött eller sömning eller allmän olustkänsla (sjukdomskänsla).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Cresemba ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är isavukonazol. Varje kapsel innehåller 186,3 mg isavukonazoniumsulfat, motsvarande 100 mg isavukonazol.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Kapselinnehåll: magnesiumcitrat (vattenfri), mikrokristallin cellulosa, talk, vattenfri kolloidal kiseldioxid, stearinsyra.
  - Kapselhölje: hypromellos, vatten, röd järnoxid (E172) (endast kapselns underdel), titandioxid (E171), gellangummi, kaliumacetat, dinatriumedetat, natriumlaurilsulfat.
  - Tryckbläck: shellac, propylenglykol, kaliumhydroxid, svart järnoxid (E172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Cresemba 100 mg hårda kapslar är kapslar med en rödbrun underdel märkt med ”100” i svart bläck och en vit överdel märkt med ”C” i svart bläck.

Cresemba finns i kartonger som innehåller 14 kapslar. Varje kartong innehåller 2 aluminiumblister, med 7 kapslar vardera.



Varje kapselficka är förbunden med en ficka som innehåller torkmedel för att skydda kapseln från fukt.

Punktera inte blistret som innehåller torkmedlet.

Torkmedlet ska inte sväljas eller användas.

**Innehavare av godkännande för försäljning:**

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

**Tillverkare:**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0)1304 616161

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.