

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRESEMBA 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg isavukonasooli (372,6 mg isavukonasoonsulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CRESEMBA on näidustatud patsientidele vanuses 1 aasta ja vanemad järgmistel juhtudel:

- invasiivne aspergilloos;
- mukormükoos patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Seenevastaste ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Varast seenevastast ravi (ennetav või diagnoosil põhinev) võib alustada enne diagnoosi kinnituse saamist spetsiifilistest diagnostilistest analüüsides, kuid nende tulemuste selgumise järgselt tuleb seenevastast ravi vastavalt kohandada.

Üksikasjalik teave annustamissoovituste kohta on esitatud järgmises tabelis.

Tabel 1. Annustamise soovitus

	Küllastusannus (esimese 48 tunni jooksul iga 8 tunni järel)¹	Säilitusannus (üks kord ööpäevas)²
Täiskasvanud	200 mg isavukonasooli (üks viaal) ³	200 mg isavukonasooli (üks viaal) ³
Lapsed vanuses 1...< 18 aastat		
Kehakaal ≥ 37 kg	200 mg isavukonasooli (üks viaal) ³	200 mg isavukonasooli (üks viaal) ³
Kehakaal < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonasooli	5,4 mg/kg isavukonasooli
¹ Kokku kuus manustamiskorda. ² Säilitusannus: alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase küllastusannuse manustamist. ³ Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahendamist.		

Lapsele manustatav üks küllastusannus või ööpäevane säilitusannus tohib olla maksimaalselt 200 mg isavukonasooli.

Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest (vt lõik 5.1).

Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

Üleminek suukaudsele isavukonasoolile

CRESEMBA on saadaval 100 mg ja 40 mg kõvakapslitenä. Arvestades preparaadi suurt biosaadavust (98%; vt lõik 5.2) võib kliinilise näidustuse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi. Täpsemate annustamise soovitude kohta vt CRESEMBA 40 mg ja 100 mg kõvakapslite ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik. Samas tuleb arvestada, et kliiniline kogemus eakate patsientidega on piiratud.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel, sealhulgas lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega laste kohta ei saa annustamissoovitusi anda, sest asjakohased andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) täiskasvanud patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) täiskasvanud patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustusega laste kohta ei saa annustamissoovitusi anda, sest asjakohased andmed puuduvad.

Lapsed

Isavukonasooli ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud.

Manustamisviis

Intravenoosne.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

CRESEMBA tuleb muuta manustamiskõlblikuks ning enne infusiooni lahjendada kontsentratsioonini, mis vastab 0,4...0,8 mg/ml isavukonasoolile. Intravenoosne infusioon peab kestma vähemalt 1 tunni, et vähendada infusiooniga seotud reaktsioonide ohtu. Suuremate kontsentratsioonide kasutamist tuleb vältida, sest need võivad põhjustada infusioonikohas paikset ärritust. Infusioon tuleb manustada infusioonikomplektiga, mis on varustatud polüetersulfoonist (PES) valmistatud mikropoorse membraaniga filtriga ning mille pooride suurus jääb vahemikku 0,2 µm...1,2 µm. Ravimit CRESEMBA võib manustada ainult intravenoosse infusioonina.

CRESEMBA manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine ritonaviiri suurte annustega (> 200 mg iga 12 tunni järel) (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine tugevatoimeliste CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoiin ja naistepunaürt, või mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin (vt lõik 4.5).

Kaasasündinud lühikese QT-intervalli sündroomiga patsiendid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus isavukonasooli suhtes võib põhjustada kõrvalmõjusid, nagu anafülaktilist reaktsiooni, hüpotensiooni, hingamispuudulikkust, hingeldust, ravimilöövet, kihelust ja löövet (vt lõik 4.8). Anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi isavukonasooliga kohe katkestada ja alustada asjakohast ravi.

Isavukonasooli väljakirjutamisel patsientidele, kel esineb ülitundlikkust teiste asoolirühma seenevastastele ravimitele, tuleb olla ettevaatlik.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Isavukonasooli intravenoosse manustamise ajal on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonidest, nagu hüpotensioon, hingeldus, pearinglus, vääraistingud, iiveldus ja peavalu (vt lõik 4.8). Selliste reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon katkestada.

Masked nahareaktsioonid

Asoolirühma seenevastaste ravimite kasutamisel on esinenud raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi. Kui patsiendil tekib raske nahareaktsioon, siis tuleb CRESEMBA kasutamine katkestada.

Südame-veresoonkond

QT lühenemine

Isavukonasool on vastunäidustatud kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidele (vt lõik 4.3).

Tervete katsealustega läbiviidud QT-intervalli uuringus lühendas isavukonasool QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvalt. 200 mg annustamisrežiimi puhul oli vähimruutude keskmine (*least squares mean*, LSM) erinevus platseebost 13,1 ms 2 tundi pärast manustamist [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Annuse suurendamine 600 mg-ni tõi kaasa LSM-i erinevuse platseebost 24,6 ms 2 tundi pärast manustamist [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Isavukonasooli väljakirjutamisel patsientidele, kes võtavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli lühenemist, nt rufinamiidi, on soovitatav olla ettevaatlik.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine või hepatiit

Kliinilistes uuringutes on esinenud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine vajas harva isavukonasooli võtmise katkestamist. Maksaensüümide jälgimist tuleb kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele. Asoolirühma seenevastaste ravimite, sh isavukonasooli kasutamisel on teatatud hepatiidi esinemisest.

Raske maksakahjustus

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimi võimaliku toksilisuse suhtes (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

CYP3A4/5 inhibiitorid

Ketokonasool on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori lopinaviiri/ritonaviiri puhul täheldati isavukonasooli efektiivse kontsentratsiooni kahekordset suurenemist. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitorite puhul võib eeldada nõrgemat efekti. Koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitoritega ei ole isavukonasooli annuse kohandamine vajalik, siiski võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurene da (vt lõik 4.5).

CYP3A4/5 indutseerijad

Samaaegne manustamine nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu aprepitant, prednisoon ja pioglitasoon, võib põhjustada kerget kuni mõõdukat isavukonasooli sisalduse langust vereplasmas. Samaaegset manustamist nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõik 4.5).

CYP3A4/5 substraadid, sealhulgas immunosupressandid

Isavukonasooli võib pidada mõõdukaks CYP3A4/5 inhibiitoriks. CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon võib suurene da nende samaaegsel manustamisel isavukonasooliga. Isavukonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraatidega, nagu immunosupressandid takroliimus, siroliimus või tsüklosporiin, võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel võib osutuda vajalikuks ravi jälgida ja annuseid korrigeerida (vt lõik 4.5).

CYP2B6 substraadid

Isavukonasool on CYP2B6 indutseerija CYP2B6 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon võib isavukonasooliga samaaegsel manustamisel väheneda. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik, kui isavukonasooliga samaaegselt manustada CYP2B6 substraate, eriti ravimeid, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks tsüklofosfamiid. CYP2B6 substraadi efavirensi kasutamine samaaegselt isavukonasooliga on vastunäidustatud, kuna efavirens on mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija (vt lõik 4.3).

P-gp substraadid

Isavukonasool võib suurendada ravimite, mis on P-gp substraadid, plasmakontsentratsiooni. Kui koos isavukonasooliga manustada samaaegselt P-gp substraate, eriti ravimeid, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks digoksiin, kolhitsiin ja dabigatraanetekсилаат, võib osutuda vajalikuks annuseid muuta (vt lõik 4.5).

Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilised andmed isavukonasooli kasutamise kohta mukormükoosi ravis on piiratud. Saadaval on andmed ühest kontrollrühmata prospektiivsest kliinilisest uuringust, mille käigus said 37 mukormükoosiga täiskasvanud patsienti isavukonasooli põhiravina või teiste seenevastaste ravimite (peamiselt amfoteritsiin B) sobimatuse tõttu.

Üksikute rühma *Mucorales* liikide osas on kliinilised efektiivsuse andmed väga piiratud, sageli ühe või kahe patsiendiga (vt lõik 5.1). Tundlikkuse andmed on saadaval ainult väikesel osal juhtudest. Andmed viitavad sellele, et *in vitro* inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid on seltsis *Mucorales* perekonniti/liigiti väga erinevad ja üldjuhul kõrgemad kui *Aspergilluse* liikide inhibeerimiseks vajalikud kontsentratsioonid. Tuleb silmas pidada, et mukormükoosi puhul ei ole annusevahemiku leidmise uuringuid tehtud ning patsientidele anti sama isavukonasooli annus nagu invasiivse aspergilloosi ravis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju isavukonasooli farmakokineetikale

Isavukonasool on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat (vt lõik 5.2). Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 inhibiitoritena, võivad suurendada isavukonasooli

plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 indutseerijadena, võivad vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni.

CYP3A4/5 inhibeerivad ravimid

Isavukonasooli samaaegne manustamine tugevatoimelise CYP3A4/5 inhibiitori ketokonasooliga on vastunäidustatud, kuna see ravim võivad märkimisväärselt suurendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori lopinaviiri/ritonaviiri puhul täheldati isavukonasooli efektiivse kontsentratsiooni kahekordset suurenemist. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite, näiteks klaritromütsiini, indinaviiri ja sakvinaviiri puhul, võib nende suhtelist tugevust arvestades eeldada nõrgemat efekti. Koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitoritega ei ole isavukonasooli annuse kohandamine vajalik, siiski tuleb arvestada kõrvaltoimete tugevnemise võimalust (vt lõik 4.4).

Mõõdukate kuni nõrkade CYP3A4/5 inhibiitorite puhul ei ole annuste muutmine vajalik.

CYP3A4/5 indutseerivad ravimid

Isavukonasooli samaaegne manustamine tugevatoimeliste CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoiin ja naistepunaürt, või mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin on vastunäidustatud, kuna need ravimid võivad märkimisväärselt vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.3).

Samaaegne manustamine nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu aprepitant, prednisoon ja pioglitasoon, võib põhjustada kerget kuni mõõdukat isavukonasooli sisalduse langust vereplasmas. Samaaegset manustamist nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine suurte ritonaviiri annustega (> 200 mg või enam kaks korda ööpäevas) on vastunäidustatud, kuna ritonaviiri suured annused võivad mõjuda CYP3A4/5 indutseerijana ning vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.3).

Isavukonasooli võime mõjutada teiste ravimite plasmakontsentratsiooni

CYP3A4/5 poolt metaboliseeritavad ravimid

Isavukonasool on mõõdukas CYP3A4/5 inhibiitor. Isavukonasooli manustamine ravimitega, mis on CYP3A4/5 substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

CYP2B6 poolt metaboliseeritavad ravimid

Isavukonasool on nõrk CYP2B6 indutseerija ning isavukonasooli samaaegne manustamine võib vähendada CYP2B6 substraatide plasmakontsentratsiooni.

P-gp poolt soolestikus transporditavad ravimid

Isavukonasool on P-glükoproteiini (P-gp) kerge inhibiitor ning isavukonasooli samaaegne manustamine võib suurendada P-gp substraatide plasmakontsentratsiooni.

BCRP poolt transporditavad ravimid

Isavukonasool on *in vitro* BCRP inhibiitor ja võib seega suurendada BCRP substraatide plasmakontsentratsiooni. Isavukonasooli samaaegsel manustamisel BCRP substraatidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Neerude kaudu transpordivalkude abil erituvad ravimid

Isavukonasool on katioonide orgaanilise transporter 2 (OCT2) nõrk inhibiitor. Isavukonasooli koosmanustamine ravimitega, mis on OCT2 substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

Uriidiindifosfaat-glükuronosüüli transferaasi (UGT) substraadid

Isavukonasool on UGT nõrk inhibiitor. Isavukonasooli manustamine ravimitega, mis on UGT substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

Koostoimete tabel

Ravimirühmade alusel järjestatud tabelis 2 on toodud isavukonasooli ja sellega samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed (suurenemisele viitab "↑" ja vähenemisele "↓"). Kui ei ole öeldud teisiti, on tabelis 2 kirjeldatud uuringud viidud läbi täiskasvanutele soovitatava isavukonasooli annusega.

Tabel 2. Koostoimed

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin (tugevatoimelised CYP3A4/5 indutseerijad)	Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda (CYP3A4/5 indutseerimine karbamasepiini, fenütoiini ja pikatoimeliste barbituraatide, nt fenobarbitaali poolt)	Isavukonasooli ning karbamasepiini, fenütoiini ja pikatoimeliste barbituraatide, nt fenobarbitaali samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Antibakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 induksioon)	Isavukonasooli ja rifampitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Rifabutiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induksioon)	Isavukonasooli ja rifabutiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Naftsilliin (mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induksioon)	Isavukonasooli ja naftsilliini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Klaritromütsiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 inhibiitor)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurened.	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
<i>Seenevastased ravimid</i>		
Ketokonasool (tugevatoimeline CYP3A4/5 inhibiitor)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli ja ketokonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Taimsed ravimid</i>		
Naistepunaürt (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4 induktsioon)	Isavukonasooli ja naistepunaürdi samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Immunosupressandid</i>		
Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus (CYP3A4/5 substraadid)	Tsüklosporiin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Siroliimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takroliimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus: plasmanäitajate jälgimine ja annuse muutmine vastavalt vajadusele.
Mükofenolaatmofetiil (MMF) (UGT substraat)	Mükofenoolhape (MPA, aktiivne metaboliit): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. MMF: soovitatav on jälgida MPA-ga seotud toksilisuse suhtes.
Prednisoon (CYP3A4 substraat)	Prednisoloon (aktiivne metaboliit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
<i>Opioidid</i>		
Lühitoimelised opiaadid (alfentanüül, fentanüül) (CYP3A4/5 substraat)	Ei ole uuritud. Lühitoimeliste opiaatide kontsentratsioonid võivad suurenedada. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Lühitoimelised opiaadid (alfentanüül, fentanüül): hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse tuvastamiseks, vajadusel annuse vähendamine.
Metadoon (CYP3A4/5, 2B6 ja 2C9 substraat)	S-metadoon (opiaadi passiivne isomeer) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Lõpliku poolväärtusaja vähenemine 40% võrra. R-metadoon (opiaadi aktiivne isomeer) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6 induktsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metadoon: annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Vähivastased ravimid</i>		
Vinca alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin) (P-gp substraadid)	Ei ole uuritud. Vinca alkaloidide kontsentratsioon võib suurenedada. (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Vinca alkaloidid: hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse tuvastamiseks, vajadusel annuse vähendamine.
Tsüklofosfamiid (CYP2B6, CYP3A4 substraat)	Ei ole uuritud. Tsüklofosfamiidi aktiivsete metaboliitide sisaldus võib suurenedada või väheneda. (CYP2B6 induktsioon, CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Tsüklofosfamiid: tuleb olla tähelepanelik võimaliku efektiivsuse puudumise või toksilisuse suurenemise ilmingute osas ja vajadusel muuta annust.
Metotreksaat (BCRP, OAT1, OAT3 substraat)	Metotreksaat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hüdroksümetaboliit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (mehhanism ei ole teada)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metotreksaat: annuse muutmine ei ole vajalik.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Teised vähivastased ained (daunorubitsiin, doksorubitsiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan) (BCRP substraadid)	Ei ole uuritud. Daunorubitsiini, doksorubitsiini, imatiniibi, irinotekaani, lapatiniibi, mitoksantrooni, topotekaani kontsentratsioonid võivad suurenedada. (BRCR inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Daunorubitsiin, doksorubitsiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan: hoolikalt jälgida ravimtoksilisuse suhtes, vajadusel annust vähendada.
<i>Antiemeetilised ravimid</i>		
Aprepitant (nõrk CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.
<i>Diabeedivastased ravimid</i>		
Metformiin (OCT1, OCT2 ja MATE1 substraat)	Metformiin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metformiin: annus võib vajada vähendamist.
Repagliniid (CYP2C8 ja OATP1B1 substraat)	Repagliniid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Repagliniid: annuse muutmine ei ole vajalik.
Pioglitatsioon (CYP3A4/5 nõrk indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.
<i>Antikoagulandid</i>		
Dabigatraaneteksilaat (P-gp substraat)	Ei ole uuritud. Dabigatraaneteksilaadi kontsentratsioonid võivad suurenedada. (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Dabigatraaneteksilaat on kitsa terapeutilise indeksiga. See vajab jälgimist ja vajadusel tuleb annust vähendada.
Varfariin (CYP2C9 substraat)	S-varfariin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfariin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Varfariin: annuse muutmine ei ole vajalik.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C _{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Retroviirusvastased ravimid		
Lopinaviir 400 mg / Ritonaviir 100 mg (CYP3A4/5 tugevatoimelised inhibiitorid ja substraadid)	Lopinaviir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonaviir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (mehhanism ei ole teada) Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust. Lopinaviir/ritonaviir: kuni annuseni 400 mg lopinaviiri / 100 mg ritonaviiri iga 12 tunni järel ei ole annuse muutmine vajalik, kuid tuleb tähelepanelik olla viirusvastase efektiivsuse puudumise ilmingute suhtes.
Ritonaviir (annused > 200 mg iga 12 tunni järel) (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Suured ritonaviiri annused võivad isavukonasooli kontsentratsiooni märkimisväärselt vähendada. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegne isavukonasooli ja ritonaviiri suurte annuste (> 200 mg iga 12 tunni järel või sagedamini) manustamine on vastunäidustatud.
Efavirens (CYP3A4/5 mõõdukas indutseerija ja CYP2B6 substraat)	Ei ole uuritud. Efavirensi kontsentratsioon võib väheneda. (CYP2B6 induktsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja efavirensi samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Etraviriin (mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja etraviriini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Indinaviir (CYP3A4/5 tugevatoimeline inhibiitor ja substraat)	Indinaviir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (mehhanism ei ole teada) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suureneda. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust. Indinaviir: tuleb olla tähelepanelik võimaliku viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ja vajadusel suurendada annust.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Sakvinaaviir (tugevatoimeline CYP3A4 inhibiitor)	Ei ole uuritud. Sakvinaaviiri kontsentratsioonid võivad väheneda (nagu täheldatud lopinaaviiri/ritonaaviiri puhul) või suurened. (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon).	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvaltoimete tugevnemise võimalust. Sakvinaaviir: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Teised proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir) (CYP3A4/5 tugevatoimelised või mõõdukad inhibiitorid ja substraadid)	Ei ole uuritud. Proteaasi inhibiitori kontsentratsioon võib väheneda (nagu täheldatud lopinaaviiri/ritonaaviiri puhul) või suurened. (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Proteaasi inhibiitorid: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Teised NNRTI-d (nt nevirapiin) (CYP3A4/5 ja 2B6 indutseerijad ning substraadid)	Ei ole uuritud. NNRTI kontsentratsioonid võivad väheneda (CYP2B6 induktsioon isavukonasooli poolt) või suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. NNRTI-d: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Happesuse alandajad		
Esomeprasool (CYP2C19 substraat ja mao pH ↑)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Esomeprasool: annuse muutmine ei ole vajalik.
Omeprasool (CYP2C19 substraat ja mao pH ↑)	Omeprasool: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Omeprasool: annuse muutmine ei ole vajalik.
Lipiidide sisaldust vähendavad ravimid		
Atorvastatiin ja teised statiinid (CYP3A4 substraadid, nt simvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin) (CYP3A4/5 ja/või BCRP substraadid))	Atorvastatiin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Teisi statiine ei uuritud. Statiinide kontsentratsioon võib suurened.	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Atorvastatiiniga läbiviidud uuringute põhjal ei vaja statiin annuste muutmist. Soovitatakse jälgida tüüpiliste statiinide kõrvaltoimete tekkimise suhtes.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
	(CYP3A4/5 või BRCR inhibitsioon)	
<i>Antiarütmikumid</i>		
Digoksiin (P-gp substraat)	Digoksiin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Digoksiin: seerumi digoksiinikontsentratsiooni tuleb jälgida ja kasutada digoksiini annuse tiitrimiseks.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etünnüülöstradiool ja noretindroon (CYP3A4/5 substraadid)	Etünnüülöstradiool AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindroon AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Etünnüülöstradiool ja noretindroon: annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Köha pärssivad ained</i>		
Dekstrometorfaan (CYP2D6 substraat)	Dekstrometorfaan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstrorfaan (aktiivne metaboliit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Dekstrometorfaan: annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaam (CYP3A4/5 substraat)	Suukaudne midasolaam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Midasolaam: soovitatav hoolikalt jälgida kliinilisi tunnuseid ja sümptomeid, vajadusel vähendada annust.
<i>Podagraravimid</i>		
Kolhitsiin (P-gp substraat)	Ei ole uuritud. Kolhitsiini kontsentratsioon võib suureneda. (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Kolhitsiin on kitsa terapeutilise indeksiga ning vajab jälgimist, vajadusel tuleb annust vähendada.
<i>Looduslikud tooted</i>		
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	Kofeiin: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Kofeiin: annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Suüsetamisvastased abivahendid</i>		
Bupropioon (CYP2B6 substraat)	Bupropioon: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 induktsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Bupropioon: vajadusel annuse suurendamine.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C _{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
--	---	------------------------------------

NNRTI, mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor*); P-gp, P-glükovalk.

a) Keskmise minimaalse kontsentratsiooni väärtuste vähenemine (%).

b) Indinaviiri uuriti ainult ühekordse 400 mg isavukonasooli annuse järel.

AUC_{inf} = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ekstrapoleerituna lõpmatuseni; AUC_{tau} = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 h intervalli vältel tasakaalukontsentratsioonis; C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; C_{min,ss} = minimaalsed kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

CRESEMBA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada.

Ravimit CRESEMBA ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud patsientidel, kellel esineb raske või eluohtlik seeninfektsioon ja kelle puhul kaalub isavukonasooli kasutamisega kaasnev kasu üle lootele avalduvad riskid.

Rasestumisvõimelised naised

Ravimit CRESEMBA ei ole soovitatav kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et isavukonasool/metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada CRESEMBA'ga ravi ajal.

Fertiilsus

Isavukonasooli võimaliku mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomuuringutes ei avaldunud isaste ja emaste rottide puhul fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isavukonasool mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid peavad vältima sõitmist või masinatega töötamist, kui neil esinevad haigusnähud, nagu segasusseisund, unisus, minestus ja/või pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel olid kõige levinumad raviga seotud kõrvaltoimed maksa biokeemiliste näitajate tõus (7,9%), iiveldus (7,4%), oksendamine (5,5%), düspnoe (3,2%), kõhuvalu (2,7%), kõhulahtisus (2,7%), süstimiskoha reaktsioon (2,2%), peavalu (2,0%), hüpokaleemia (1,7%) ja lööve (1,7%).

Kõrvaltoimed, mis kõige sagedamini põhjustasid isavukonasooliga ravi katkestamise täiskasvanutel, olid segasusseisund (0,7%), äge neerukahjustus (0,7%), vere bilirubiinisalduse suurenemine (0,5%), krampid (0,5%), düspnoe (0,5%), epilepsia (0,5%), hingamispuudulikkus (0,5%) ja oksendamine (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu

Tabelis 3 on toodud invasiivsete seeninfektsioonide ravis kasutatava isavukonasooli kõrvaltoimed täiskasvanutel MedDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise skeemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Iga sagedusrühma puhul on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimete kokkuvõte MedDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Neutropeenia; trombotsütopeenia [^] ; pantsütopeenia; leukopeenia [^] ; aneemia [^]
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus [^]
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpokaleemia; söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt	Hüpomagneesium; hüpopooleemia; hüpoalbumineemia; vaegtoitumus [^] ; hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Deliirium ^{^#}
Aeg-ajalt	Depressioon; unetus [^]
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu; unisus
Aeg-ajalt	Krambid [^] ; sünnikoop; pearinglus; paresteesia [^] ; entsefalopaatia; presünnikoop; perifeerne neuropaatia; maitsetundlikkuse häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	
Aeg-ajalt	Kodade virvendus; tahhükardia [^] ; bradükardia; südamepekslemine; kodade laperdus; QT-intervalli lühenemine elektrokardiogrammil; supraventrikulaarne tahhükardia; ventrikulaarsed ekstrasüstolid; supraventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	
Sage	Tromboflebiit [^]
Aeg-ajalt	Tsirkulatoorne kollaps; hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Hingeldus [^] ; äge hingamispuudulikkus [^]
Aeg-ajalt	Bronhospasm; tahhüpnöe; hemoptüüs; ninaverejooks

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Sage	Oksendamine; kõhulahtisus; iiveldus; kõhuvalu [^]
Aeg-ajalt	Düspepsia; kõhukinnisus; pingetunne kõhus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Maksa biokeemiliste näitajate tõus ^{^#}
Aeg-ajalt	Hepatomegalia; hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve [^] ; sügelus
Aeg-ajalt	Täppverevalumid; alopeetsia; ravimilööve; dermatiit [^]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Seljavaalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Valu rinnus [^] ; väsimus; süstekoha reaktsioon [^]
Aeg-ajalt	Perifeerne turse [^] ; halb enesetunne; astenia

[^] Viitab, et toimus mitme asjakohase termini koondamine üheks meditsiiniliseks kontseptsiooniks.

* Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.

Vt järgmine lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Deliirium hõlmab segasusseisundeid.

Maksa biokeemiliste näitajate tõus hõlmabalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemist, vere bilirubiinisalduse suurenemist, vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemist, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, hüperbilirubineemiat, maksafunktsiooni näitajate kõrvalekaldeid ning transaminaaside aktiivsuse suurenemist.

Mõju laborianalüüside tulemustele

Randomiseeritud topeltpimedas võrdlusravimiga kontrollrühmaga uuringus, mis hõlmas 516 patsienti, kel esines tüve Aspergillus või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus, esines 4,4%-l ravimit isavukonasooli saanud patsientidest ravi lõpetamisel maksa transaminaaside (alaniinaminotransferaasi või aspartaaminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine $> 3 \times$ võrreldes normi ülemise piiriga (*Upper Limit of Normal*, ULN). Märkimisväärne maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine $> 10 \times$ võrreldes normi ülemise piiriga tekkis 1,2%-l isavukonasooli võtnud patsientidest.

Lapsed

Isavukonasooli kliinilist ohutust hinnati 77 lapsel, kes said vähemalt ühe annuse isavukonasooli intravenoosselt või suukaudselt. Nendest 46 last said isavukonasooli üksikannuse ja ka ennetavat ravi teiste seenevastaste ravimpreparaatidega, ja 31 patsienti, kellel oli invasiivse aspergilloosi või mukormükooosi kahtlus või kinnitatud diagnoos, said kuni 181 päeva isavukonasooli esmase ravina. Kokkuvõttes sarnanes isavukonasooli ohutusprofiil lastel täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

QT-intervalli uuringu raames hinnatud isavukonasooli supratherapeutiliste annuste (= 600 mg isavukonasooli ööpäevas) puhul sagedamini kui terapeutilise annusega rühma (= 200 mg isavukonasooli ööpäevas) puhul esinenud haigusnähtude hulka kuulusid: peavalu, pearinglus, paresteesia, unisus, tähelepanuhäired, düsgeusia, suukuivus, kõhulahtisus, suu hüpesteesia, oksendamine, kuumahood, ärevus, rahutus, südamepekslemine, tahhükardia, fotofoobia ja liigesevalu.

Üleannustamise ravi

Isavukonasooli ei ole võimalik kõrvaldada hemodialüüsiga. Isavukonasoolil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli ja tetrasooli derivaadid, ATC-kood: J02AC05.

Toimemehhanism

Isavukonasool on aktiivne metaboliit, mis moodustub pärast isavukonasoonsulfaadi suukaudset või intravenooset manustamist (vt lõik 5.2).

Isavukonasooli seenevastane toime avaldub selles, et see blokeerib seente rakumembraani olulise komponendi ergosterooli sünteesi, inhibeerides tsütokroom P-450-st sõltuva ensüümi lanosterooli 14-alfa-demetülaasi, mis vastutab lanosterooli ergosterooliks muundumise eest. Selle tulemuseks on sterooli metüülitud lähteainete akumulatsioon ja ergosterooli vähenemine rakumembraanis ning seene rakumembraani struktuuri ja funktsiooni nõrgenemine.

Mikrobioloogia

Dissemineeritud ja pulmonaalse aspergilloosi loomudelitel puhul jagatakse efektiivsuse seisukohast oluline farmakodünaamiline (FD) indeks minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) (AUC/MIK).

In vitro MIK ning kliinilise mõju vahel eri liikidega (*Aspergillus* ja *Mucorales*) selget seost ei leitud.

Aspergilluse liikide ja seltsi *Mucorales* perekondade/liikide inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid *in vitro* on olnud väga erinevad. *Mucoralese* inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid on üldjuhul kõrgemad kui on vajalikud enamiku *Aspergilluse* liikide jaoks.

Kliiniline efektiivsus on ilmnunud järgmiste *Aspergilluse* liikide puhul: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (täpsemalt allpool).

Resistentsusmehhanism(id)

Vähenenud tundlikkust triasoolipõhiste seenevastaste ravimite suhtes on seostatud mutatsioonidega seenetüvede geenides *cyp51A* ja *cyp51B*, mis kodeerivad ergosterooli biosünteesis osalevat sihtvalku lanosterooli 14-alfa-demetülaasi. Teatatud on seenetüvedest, millel on vähenenud *in vitro* tundlikkus isavukonasooli suhtes ning välistada ei saa ristresistentsust vorikonasooli ja teiste triasoolipõhiste seeneravimite suhtes.

Tabel 4. EUCAST-i murdepunktid

<i>Aspergillus</i> 'e liigid	Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunkt (mg/l)	
	≤ T (tundlik)	> R (resistentne)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Murdepunktide määratlemiseks teistel *Aspergillus* liikidel ei ole praegu piisavalt andmeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Invasiivse aspergilloosi ravi

Isavukonasooli ohtust ja efektiivsust invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsientide ravis hinnati topeltpimedas võrdlusravimiga kliinilises uuringus, mis hõlmas 516 patsienti, kel esines tüve *Aspergillus* või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus. Ravikavatsusega (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis said 258 patsienti isavukonasooli ja 258 patsienti vorikonasooli. Isavukonasooli manustati esimese 48 tunni vältel intravenoosselt (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel ning seejärel intravenoosselt või suukaudselt kord ööpäevas (vastab 200 mg isavukonasoolile). Protokollijärgne maksimaalne ravi kestus oli 84 päeva. Keskmine ravi kestus oli 45 päeva.

Populatsiooni myITT (tsütoloogia, histoloogia, kultuuri või galaktomannaanitestiga tõendatud või kahtlustatava invasiivse aspergilloosi diagnoosiga patsiendid) üldist ravivastust ravi lõppedes (*end-of-treatment*, EOT) hindas pimemeetodil sõltumatu andmete ülevaatuskomitee. Populatsioon myITT koosnes 123 patsiendist, kes said isavukonasooli ja 108 patsiendist, kes said vorikonasooli. Selle populatsiooni üldine ravivastus oli isavukonasooli puhul $n = 43$ (35%) ja vorikonasooli puhul $n = 42$ (38,9%). Korrigeeritud ravierinevus (vorikonasool–isavukonasool) oli 4,0% (95% usaldusvahemik: –7,9; 15,9).

42. päeval oli üldine suremus selles populatsioonis isavukonasooli puhul 18,7% ja vorikonasooli puhul 22,2%. Korrigeeritud ravierinevus (vorikonasool–isavukonasool) oli –2,7% (95% usaldusvahemik: –12,9; 7,5).

Mukormükoosi ravi

Avatud protokolliga kontrollrühmata uuringus said 37 tõestatud või tõenäolise mukormükoosi diagnoosiga täiskasvanud patsienti isavukonasooli invasiivse aspergilloosi puhul ettenähtud annustes (vt lõik 4.4). Keskmine ravi kestus oli mukormükoosipatsientide üldpopulatsioonis 84 päeva ja 21-l varem mukormükoosiravi mitte saanud patsiendil 102 päeva. Sõltumatu andmete ülevaatuskomitee poolt määratletud tõendatud või oletatava mukormükoosi diagnoosiga patsientide puhul oli üldine suremus patsientide üldpopulatsioonis 84. päeval 43,2% (16/37), mukormükoosipatsientidel, kes said isavukonasooli põhivastuse 42,9% (9/21), ning mukormükoosipatsientidel, kes ei allunud või ei talunud eelnevat seenevastast ravi (peamiselt amfoteritsiin B-l põhinevad raviskeemid) 43,8% (7/16). Andmete ülevaatuskomitee hinnangul oli üldine ravilõpu edukusmäär 11/35 (31,4%), kusjuures 5 patsienti olid täielikult paranenud ja 6 patsienti osaliselt paranenud. Stabiilne ravivastus esines täiendavalt veel 10 patsiendil 35-st (28,6%). Neli patsienti üheksast patsiendist, kelle mukormükoos oli põhjustatud tüvest *Rhizopus* spp., näitasid soodsat vastust isavukonasoolile. 5 patsiendil, kelle mukormükoos oli põhjustatud tüvest *Rhizomucor* spp., ei esinenud soodsaid reaktsioone. Kliinilised kogemused teiste liikidega on väga piiratud (*Lichtheimia* spp. $n = 2$, *Cunninghamella* spp. $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Lapsed

Isavukonasooli kliinilist ohutust hinnati 77 lapsel, kes said vähemalt ühe annuse isavukonasooli intravenoosselt või suukaudselt, sh 31 lapsel, kes said kliinilises uuringus isavukonasooli invasiivse

aspergilloosi või mukormükoosi raviks. Isavukonasool oli invasiivse aspergilloosi ja mukormükoosi ettenähtud kestusega ravi ajal ohutu ja hästi talutatav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Isavukonasoonsulfaat on vees lahustuv eelravim, mida on võimalik manustada veenisisesel infusioonina või suukaudsete kõvakapslitena. Manustamise järel hüdrolyüsivad plasma esteraasid isavukonasoonsulfaadi kiiresti aktiivseks metaboliidiks isavukonasooliks. Eelravimi plasmakontsentratsioonid on väga madalad ja tuvastatavad ainult lühiajaliselt pärast intravenooset manustamist.

Imendumine

Tervetele täiskasvanud katsealustele CRESEMBA suukaudsel manustamisel aktiivne metaboliit isavukonasool imendub ja saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ligikaudu 2...3 tundi pärast ühe- ja mitmekordset annustamist (vt tabel 5).

Tabel 5. Isavukonasooli tasakaaluoleku farmakokineetilised näitajad tervetel täiskasvanutel CRESEMBA suukaudse manustamise järel

Näitaja Statistika	Isavukonasool 200 mg (n = 37)	Isavukonasool 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Keskmine	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediaan	3,0	4,0
Vahemik	2,0...4,0	2,0...4,0
AUC (h•mg/l)		
Keskmine	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Nagu toodud alljärgnevas tabelis 6, on isavukonasooli absoluutne biosaadavus CRESEMBA ühe annuse suukaudse manustamise järel 98%. Vastavalt nendele leidudele võib intravenooset ja suukaudset manustamist kasutada vaheldumisi.

Tabel 6. Suukaudse ja veenisisesel manustamise farmakokineetiline võrdlus (keskmised) täiskasvanutel

	Isavukonasool 400 mg p.o.	Isavukonasool 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Poolväärtusaeg (h)	110	115

Toidu mõju imendumisele

Suukaudsel CRESEMBA manustamisel 400 mg isavukonasoolile vastavas koguses koos kõrge rasvasisaldusega einega vähenes isavukonasooli C_{max} 9% võrra, AUC suurenes 9% võrra. Ravimit CRESEMBA võib võtta nii toiduga kui ilma.

Jaotumine

Isavukonasool jaotub organismis laialdaselt, näidates keskmiseks püsioleku jaotusmahuks (V_{ss}) ligikaudu 450 l. Isavukonasool seondub suurel määral (> 99%) inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

In vitro / *in vivo* uuringud on näidanud, et isavukonasooli metabolismis osalevad CYP3A4, CYP3A5 ja seejärel uridiindifosfaadi-glükuronosüüli transferaasid (UGT).

Katsealustele [tsüano-¹⁴C]-isavukonasooni ja [püridinüülmetüül-¹⁴C]-isavukonasoonsulfaadi ühekordsete annuste manustamisel leiti lisaks aktiivsele metaboliidile (isavukonasool) ja passiivsele lõhustumisproduktile ka mitmeid vähemolulisi metaboliite. Jättes kõrvale aktiivse metaboliidi isavukonasooli, ei täheldatud ühelgi eraldiseisval metaboliidil AUC-d üle 10% radiomärgistatud kogumaterjali omast.

Eritumine

Radiomärgistatud isavukonasoonsulfaadi suukaudsel manustamisel tervetele katsealustele eritus 46,1% radioaktiivsest annusest väljaheidetega ning 45,5% uriiniga.

Isavukonasoolist alla 1% eritus neerude kaudu muutumatul kujul.

Passiivne lõhustumisprodukt eemaldatakse peamiselt metaboliseerumise kaudu ja sellele järgneva metaboliitide eritumisega neerude kaudu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel katsealustel läbiviidud uuringud on näidanud, et isavukonasooli farmakokineetika püsib proportsionaalsena kuni annusteni 600 mg ööpäevas.

Farmakokineetika eriühmadel

Lapsed

Lastele ette nähtud annustamisskeemid kinnitati populatsiooni farmakokineetika (FK) mudeliga, mille väljatöötamiseks kasutati andmeid kolmest kliinilisest uuringust (N = 97): need hõlmasid kahte kliinilist uuringut (N = 73) lastel vanuses 1...< 18 aastat, kellest 31 said isavukonasooli invasiivse aspergilloosi või mukormükooosi raviks.

Tabelis 7 on esitatud lastel täheldatud isavukonasooli prognoositud ekspositsioonid tasakaalutingimustes erinevate vanuserühmade, kehakaalu, manustamistee ja annuse järgi.

Tabel 7. Isavukonasooli AUC (h•mg/l) väärtus tasakaalutingimustes vanuserühmade, kehakaalu, manustamistee ja annuse järgi

Vanuserühm (aastad)	Manustamistee	Kehakaal (kg)	Annus	AUC _{ss} (h•mg/l)
1...< 3	Intravenoosne	< 37	5,4 mg/kg	108 (29...469)
3...< 6	Intravenoosne	< 37	5,4 mg/kg	123 (27...513)
6...< 18	Intravenoosne	< 37	5,4 mg/kg	138 (31...602)
6...< 18	Suukaudne	16...17	80 mg	116 (31...539)
6...< 18	Suukaudne	18...24	120 mg	129 (33...474)
6...< 18	Suukaudne	25...31	160 mg	140 (36...442)
6...< 18	Suukaudne	32...36	180 mg	137 (27...677)
6...< 18	Intravenoosne ja suukaudne	≥ 37	200 mg	113 (27...488)
≥ 18	Intravenoosne ja suukaudne	≥ 37	200 mg	101 (10...343)

Prognoositud ekspositsioonid lastel, olenemata manustamistest või vanuserühmast, olid võrreldavad ekspositsioonidega tasakaaluseisundis (AUC_{ss}), mida täheldati *Aspergillus*'e liikide ja teiste filamentoossete seente põhjustatud infektsioonidega täiskasvanutel tehtud kliinilises uuringus (keskmine AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l, standardhälve (*standard deviation*, SD) = 55,9, vt tabel 7).

Prognoositud ekspositsioonid olid lastele ette nähtud annustamisskeemide korral väiksemad kui täiskasvanutel, kes said ööpäevas mitu isavukonasooli supratherapeutilist 600 mg annust (tabel 5), mille puhul suurenes kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.9).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist isavukonasooli $C_{\max}$ ja AUC muutust võrreldes tervete neerudega isikutega. 403-st patsiendist, kes said III faasi uuringute vältel isavukonasooli, oli 79-l (20%) patsiendil hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) alla 60 ml/min/1,73 m². Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel, sealhulgas lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel ei ole vajalik. Isavukonasool ei ole kergesti dialüüsitav (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega laste kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Isavukonasooli ühekordse 100 mg annuse manustamisel 32-le kerge (Childi-Pugh' klass A) maksakahjustusega täiskasvanud patsiendile ja 32-le mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsiendile (16 intravenooset ja 16 suukaudset patsienti Childi-Pugh' klassi kohta), suurenes vähim ruutkeskmine plasmakontsentratsioon (AUC) 64%-l Childi-Pugh' klassi A rühma ja 84%-l Childi-Pugh' klassi B rühma kuulunud patsientidest, võrreldes 32 vanuse ja kaalu poolest vastava, korras maksafunktsiooniga katsealusega. Keskmised plasmakontsentratsioonid ($C_{\max}$) olid 2% madalamad Childi-Pugh' klassi A rühmas ja 30% madalamad Childi-Pugh' klassi B rühmas. Isavukonasooli farmakokineetiline hindamine tervetel katsealustel ning kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel näitas, et kerge ja mõõduka maksakahjustusega populatsioonil olid võrreldes terve populatsiooniga, vastavalt, 40% ja 48% madalamad isavukonasooli kliirensi (CL) väärtused.

Annuse kohandamine kerge või mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vajalik.

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) täiskasvanud patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustusega laste kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja küülikutel seostati alla ravitaseme jäävat isavukonasooli plasmakontsentratsiooni kõrvalekalletega järglaste luustikus (rudimentaarsed lisaroided). Rottidel täheldati ka annusest sõltuvat sarnakaarte liitumist järglastel (vt lõik 4.6).

Isavukonasoonsulfaadi annuse 90 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon) manustamine rottidele tiinusest võõrutusperioodini suurendas järglaste perinataalset suremust. *In utero* kokkupuude aktiivse metaboliidi isavukonasooliga ei mõjutanud ellujäänud järglaste fertiilsust ega normaalset arengut.

¹⁴C-märgistusega isavukonasoonsulfaadi intravenoosel manustamisel imetavatele rottidele täheldati radiomärgistatud aine eritumist piimaga.

Isavukonasool ei mõjutanud fertiilsust ei isastel ega emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 90 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon).

Isavukonasoolil puudub märgatav mutageenne või genotoksiline potentsiaal. Isavukonasool oli negatiivne bakteriaalses pöördmutatsioonikatses, nõrgalt klastogeenne tsütotoksilistel kontsentratsioonidel L5178Y tk+/- hiire lümfoomi kromosoomaberratsioonikatses ning ei näidanud bioloogiliselt või statistiliselt olulist mikrotuumade sageduse tõusu rottide *in vivo* mikrotuumakatses.

Isavukonasooli kartsinogeenne potentsiaal on tõestatud 2 aastat kestnud näriliste kartsinogeensuuringutes. Maksa ja kilpnäärme kasvajaid põhjustab tõenäoliselt närilistele spetsiifiline mehhanism, mis ei ole inimeste puhul asjakohane. Isastel rottidel täheldati nahafibroome ja fibrosarkoome. Seda toimet põhjustav mehhanism ei ole teada. Emastel rottidel täheldati endomeetriumi adenoomi ja emaka kartsinoomi, mis tekivad tõenäoliselt hormonaalsete häirete tagajärjel. Nende toimete puhul ohutusvaru ei ole. Naha- ja emakakasvajate tekkevõimalust inimestel ei saa välistada.

Isavukonasool pärssis hERG-kaaliumikanalit ja L-tüüpi kaltsiumikanalit IC_{50} -ga vastavalt 5.82 μM ja 6.57 μM (vastavalt 34- ja 38-kordne valguga mitteseotud C_{max} inimesel soovitataval maksimumannusel [MRHD]). 39-nädalastes *in vivo* korduvtoksilisuse uuringutes ahvidel ei ilmnenud QTcF pikenemist annustel kuni 40 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon).

Uuringud noorloomadel

Isavukonasoonsulfaadi manustamisel noortele rottidele näidati samasugust toksikoloogilist profiili, nagu täheldati täiskasvanud loomadel. Noortel rottidel täheldati raviga seotud toksilisust maksas ja kilpnäärmes, mida peeti närilistele spetsiifiliseks. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. Noortel rottidel kindlaks tehtud kahjuliku toimet annuse põhjal olid isavukonasoonsulfaadi ohutuspäiirid ligikaudu 0,2...0,5-kordne süsteemne ekspositsioon lastel kliinilise säilitusannuse manustamisel, mis sarnanes täiskasvanud rottidel täheldatule.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamine on näidanud, et isavukonasool võib kujutada ohtu veekeskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Väävelhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 6 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine ja manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks 10 ml I tüüpi klaasist viaal kummikorgi, plastümbrisega alumiiniumkattega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muutmine

Üks viaal infusioonilahuse kontsentradi pulbrit tuleb muuta manustamiskõlblikuks, süstides viaali 5 ml süstevett. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat sisaldab 40 mg isavukonasooli milliliitris. Viaali tuleb pulbri täielikuks lahustamiseks raputada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb visuaalselt kontrollida, et välistada sademed ja värvimuutused. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat peab olema selge ja ei tohi sisaldada tahkeid osakesi. Enne manustamist tuleb seda täiendavalt lahjendada.

Lahjendamine

Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga alates 37 kg

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb kogu manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat viaalist eemaldada ja viia infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) lahust. Infusioonilahus sisaldab ligikaudu 0,8 mg isavukonasooli ml kohta).

Lapsed kehakaaluga alla 37 kg

Infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,4...0,8 mg isavukonasooli milliliitris. Suuremate kontsentratsioonide kasutamist tuleb vältida, sest need võivad põhjustada infusioonikohas paikset ärritust.

Lõpliku kontsentratsiooni saamiseks tuleb lastele antud annustamissoovituste kohane (vt lõik 4.2) nõuetekohane kogus manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati viaalist välja tõmmata ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab nõuetekohast kogust lahjendit.

Infusioonikoti nõuetekohase mahu arvutamiseks kasutatakse järgmist valemit:

$$[\text{vajaminev annus (mg)} / \text{lõppkontsentratsioon (mg/ml)}] - \text{kontsentradi maht (ml)}$$

Kontsentraati võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse või dekstroosi 50 mg/ml (5%) lahusega.

Manustamine

Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi lahjendamisel võib sellesse tekkida peen valge kuni läbipaistev isavukonasooliosakeste hõljum, mis ei setti (kuid jääb infusioonisüsteemi filtrisse). Lahjendatud lahust tuleb õrnalt segada või kotti kergelt rullida, et vähendada osakeste teket. Lahuse asjatut raputamist ja loksutamist tuleb vältida. Infusioonilahus tuleb manustada infusioonikomplektiga, mis on varustatud polüetersulfoonist (PES) vahefiltriga (poorisuurusega 0,2 µm...1,2 µm). Kasutada võib infusioonipumpa ja see tuleb paigaldada infusioonikomplekti ette. Olenemata kasutatava infusioonimahuti suurusest tuleb täieliku annuse manustamise tagamiseks manustada mahuti kogu sisu.

Isavukonasooli ei tohi infundeerida liini või kanüüli kaudu, mida kasutatakse samaaegselt teiste intravenoossete toodetega.

Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

Võimalusel tuleb isavukonasooli intravenoosne manustamine teha 6 tunni jooksul alates manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest toatemperatuuril. Kui see ei ole võimalik, siis tuleb infusioonilahus lahjendamise järel kohe jahutada ja infusioon teha 24 tunni jooksul. Täiendavat teavet manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimi säilitamistingimuste kohta vt lõik 6.3.

Olemasolev veeniinfusiooniliin tuleb loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 50 mg/ml (5%) dekstroosilahusega.

Ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Hävitage osaliselt kasutatud viaalid.

See ravim võib olla ohtlik keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1036/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks CRESEMBA 40 mg kõvakapsel sisaldab 40 mg isavukonasooli (74,5 mg isavukonasoonsulfaadina).

Üks CRESEMBA 100 mg kõvakapsel sisaldab 100 mg isavukonasooli (186,3 mg isavukonasoonsulfaadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

CRESEMBA 40 mg kõvakapsel: punakaspruun kapsel musta märgistusega „CR40“ kapslikaanel. Kapsli pikkus: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg kõvakapsel: punakaspruun kapslikeha musta märgistusega “100” ja valge kapslikaas musta märgistusega “C”. Kapsli pikkus: 24,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

CRESEMBA kõvakapslid on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 6 aasta vanusest järgmistel juhtudel:

- invasiivne aspergilloos;
- mukormükoos patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Seenevastaste ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid on ette nähtud kasutamiseks lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Varast seenevastast ravi (ennetav või diagnoosil põhinev) võib alustada enne diagnoosi kinnituse saamist spetsiifilistest diagnostilistest analüüsides, kuid nende tulemuste selgumise järgselt tuleb seenevastast ravi vastavalt kohandada.

Ravi

Üksikasjalik teave annustamissoovituste kohta on esitatud järgmistes tabelites.

Tabel 1. CRESEMBA annustamise soovitus täiskasvanud patsientidele

Küllastusannus (kolm korda ööpäevas)¹		Säilitusannus (üks kord ööpäevas)²
iga 8 tunni järel 1. ja 2. päeval	ööpäevane koguanus 1. ja 2. päeval	
Kaks 100 mg kapslit	Kuus 100 mg kapslit	Kaks 100 mg kapslit
¹ Kokku kuus manustamiskorda.		
² Alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase küllastusannuse manustamist.		

Tabel 2. CRESEMBA annustamise soovitus lastele vanuses 6...< 18 aastat

Kehakaal (kg)	Küllastusannus (kolm korda ööpäevas)¹		Säilitusannus (üks kord ööpäevas)²
	iga 8 tunni järel 1. ja 2. päeval	ööpäevane koguanus 1. ja 2. päeval	
16...< 18 kg	Kaks 40 mg kapslit	Kuus 40 mg kapslit	Kaks 40 mg kapslit
18...< 25 kg	Kolm 40 mg kapslit	Üheksa 40 mg kapslit	Kolm 40 mg kapslit
25...< 32 kg	Neli 40 mg kapslit	Kaksteist 40 mg kapslit	Neli 40 mg kapslit
32...< 37 kg	Üks 100 mg kapsel ja kaks 40 mg kapslit	Kolm 100 mg kapslit ja kuus 40 mg kapslit	Üks 100 mg kapsel ja kaks 40 mg kapslit
≥ 32 kg	Viis 40 mg kapslit või kaks 100 mg kapslit	Viisteist 40 mg kapslit või kuus 100 mg kapslit	Viis 40 mg kapslit või kaks 100 mg kapslit
¹ Kokku kuus manustamiskorda.			
² Alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase küllastusannuse manustamist.			

Patsiendile manustatav üks küllastus- või ööpäevane säilitusannus tohib olla maksimaalselt 200 mg isavukonasooli.

Kõik üheks annuseks ette nähtud kapslid tuleb võtta korraga.

Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest (vt lõik 5.1).

Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik. Samas tuleb arvestada, et kliiniline kogemus eakate patsientidega on piiratud.

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel, sealhulgas lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega laste kohta ei saa annustamissoovitusi anda, sest asjakohased andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klassid A ja B) täiskasvanud patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) täiskasvanud patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustusega laste kohta ei saa annustamissoovitusi anda, sest asjakohased andmed puuduvad.

Lapsed

Lastele vanuses 1...< 6 aastat või kehakaaluga < 16 kg või lastele, kes ei suuda neelata CRESEMBA kõvakapsleid, võib CRESEMBA't manustada intravenoosse infusioonina.

CRESEMBA 100 mg kapslite kasutamist ei ole lastel uuritud (vt lõik 4.4).

CRESEMBA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud.

Üleminek veeniinfusioonile

CRESEMBA on saadaval ka infusioonilahuse kontsentradi pulbrina, mis sisaldab 200 mg isavukonasoonsulfaati.

Arvestades preparaadi suurt biosaadavust suukaudsel manustamisel (98%; vt lõik 5.2) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.

Manustamisviis

CRESEMBA kapsleid võib võtta toiduga või ilma.

CRESEMBA kapslid tuleb tervelt alla neelata. Ärge näridge, purustage, lahustage ega avage kapsleid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne manustamine ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine ritonaviiri suurte annustega (> 200 mg iga 12 tunni järel) (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine tugevatoimeliste CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoiin ja naistepunaürt, või mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin (vt lõik 4.5).

Kaasasündinud lühikese QT-intervalli sündroomiga patsiendid (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkus

Ülitundlikkus isavukonasooli suhtes võib põhjustada kõrvalmõjusid, nagu anafülaktilist reaktsiooni, hüpotensiooni, hingamispuudulikkust, hingeldust, ravimilöövet, kihelust ja löövet (vt lõik 4.8). Anafülaktilise reaktsiooni tekkimisel tuleb ravi isavukonasooliga kohe katkestada ja alustada asjakohast ravi.

Isavukonasooli väljakirjutamisel patsientidele, kel esineb ülitundlikkust teiste asoolirühma seenevastaste ravimitele, tuleb olla ettevaatlik.

Masked nahareaktsioonid

Asoolirühma seenevastaste ravimite kasutamisel on esinenud raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi. Kui patsiendil tekib raske nahareaktsioon, siis tuleb CRESEMBA kasutamine katkestada.

Südame-veresoonkond

QT lühenemine

Isavukonasool on vastunäidustatud kaasasündinud lühenenud QT-intervalli sündroomiga patsientidele (vt lõik 4.3).

Tervete katsealustega läbiviidud QT-intervalli uuringus lühendas isavukonasool QTc-intervalli kontsentratsioonist sõltuvalt. 200 mg annustamisrežiimi puhul oli vähimruutude keskmine (*least squares mean*, LSM) erinevus platseebost 13,1 ms 2 tundi pärast manustamist [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Annuse suurendamine 600 mg-ni tõi kaasa LSM-i erinevuse platseebost 24,6 ms 2 tundi pärast manustamist [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Isavukonasooli väljakirjutamisel patsientidele, kes võtavad teisi ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli lühenemist, nt rufinamiidi, on soovitatav olla ettevaatlik.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine või hepatiit

Kliinilistes uuringutes on esinenud maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemist (vt lõik 4.8). Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine vajas harva isavukonasooli võtmise katkestamist. Maksaensüümide jälgimist tuleb kaaluda vastavalt kliinilisele näidustusele. Asoolirühma seenevastaste ravimite, sh isavukonasooli kasutamisel on teatatud hepatiidi esinemisest.

Raske maksakahjustus

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimi võimaliku toksilisuse suhtes (vt lõigud 4.2, 4.8 ja 5.2).

Lapsed

Isavukonasooli kasutamist ei ole uuritud neeru- ega maksakahjustusega lastel.

Lastele vanuses 6...< 18 aastat kehakaaluga vähemalt 32 kg võib manustada CRESEMBA 100 mg kapsleid. CRESEMBA 100 mg kõvakapslite kasutamist ei ole lastel siiski uuritud.

Samaaegne kasutamine teiste ravimitega

CYP3A4/5 inhibiitorid

Ketokonasool on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori lopinaviiri/ritonaviiri puhul täheldati isavukonasooli efektiivse kontsentratsiooni kahekordset suurenemist. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitorite puhul võib eeldada nõrgemat efekti. Koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitoritega ei ole isavukonasooli annuse kohandamine vajalik, siiski võib kõrvaltoimete esinemissagedus suurened (vt lõik 4.5).

CYP3A4/5 indutseerijad

Samaaegne manustamine nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu aprepitant, prednisoon ja pioglitasoon, võib põhjustada kerget kuni mõõdukalt isavukonasooli sisalduse langust vereplasmas. Samaaegset manustamist nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõik 4.5).

CYP3A4/5 substraadid, sealhulgas immunosupressandid

Isavukonasooli võib pidada mõõdukaks CYP3A4/5 inhibiitoriks. CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon võib suurened nende samaaegsel manustamisel isavukonasooliga. Isavukonasooli samaaegne manustamine CYP3A4 substraatidega, nagu immunosupressandid takroliimus, siroliimus või tsüklosporiin, võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsiooni. Samaaegsel manustamisel võib osutada vajalikuks ravi jälgida ja annuseid korrigeerida (vt lõik 4.5).

CYP2B6 substraadid

Isavukonasool on CYP2B6 indutseerija. CYP2B6 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon võib isavukonasooliga samaaegsel manustamisel väheneda. Seetõttu on soovitatav olla ettevaatlik, kui isavukonasooliga samaaegselt manustada CYP2B6 substraate, eriti ravimeid, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks tsüklofosfamiid. CYP2B6 substraadi efavirensi

kasutamine samaaegselt isavukonasooliga on vastunäidustatud, kuna efavirens on mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija (vt lõik 4.3).

P-gp substraadid

Isavukonasool võib suurendada ravimite, mis on P-gp substraadid, plasmakontsentratsiooni. Kui koos isavukonasooliga manustada samaaegselt P-gp substraate, eriti ravimeid, millel on kitsas terapeutiline indeks, näiteks digoksiin, kolhitsiin ja dabigatraaneteksilaat, võib osutuda vajalikuks annuseid muuta (vt lõik 4.5).

Kliiniliste andmete piiratus

Kliinilised andmed isavukonasooli kasutamise kohta mukormükoosi ravis on piiratud. Saadaval on andmed ühest kontrollrühmata prospektiivsest kliinilisest uuringust, mille käigus said 37 mukormükoosiga täiskasvanud patsienti isavukonasooli põhiravina või teiste seenevastaste ravimite (peamiselt amfoteritsiin B) sobimatuse tõttu.

Üksikute rühma *Mucorales* liikide osas on kliinilised efektiivsuse andmed väga piiratud, sageli ühe või kahe patsiendiga (vt lõik 5.1). Tundlikkuse andmed on saadaval ainult väikesel osal juhtudest.

Andmed viitavad sellele, et *in vitro* inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid on selsis *Mucorales* perekonniti/liigiti väga erinevad ja üldjuhul kõrgemad kui *Aspergilluse* liikide inhibeerimiseks vajalikud kontsentratsioonid. Tuleb silmas pidada, et mukormükoosi puhul ei ole annusevahemiku leidmise uuringuid tehtud ning patsientidele anti sama isavukonasooli annus nagu invasiivse aspergilloosi ravis.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite võimalik mõju isavukonasooli farmakokineetikale

Isavukonasool on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat (vt lõik 5.2). Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 inhibiitoritena, võivad suurendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 indutseerijatena, võivad vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni.

CYP3A4/5 inhibeerivad ravimid

Isavukonasooli samaaegne manustamine tugevatoimelise CYP3A4/5 inhibiitori ketokonasooliga on vastunäidustatud, kuna see ravim võivad märkimisväärselt suurendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori lopinaviiri/ritonaviiri puhul täheldati isavukonasooli efektiivse kontsentratsiooni kahekordset suurenemist. Teiste tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite, näiteks klaritromütsiini, indinaviiri ja sakvinaviiri puhul, võib nende suhtelist tugevust arvestades eeldada nõrgemat efekti. Koosmanustamisel tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitoritega ei ole isavukonasooli annuse kohandamine vajalik, siiski tuleb arvestada kõrvaltoimete tugevnemise võimalust (vt lõik 4.4).

Mõõdukate kuni nõrkade CYP3A4/5 inhibiitorite puhul ei ole annuste muutmine vajalik.

CYP3A4/5 indutseerivad ravimid

Isavukonasooli samaaegne manustamine tugevatoimeliste CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoiin ja naistepunaürt, või mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin on vastunäidustatud, kuna need ravimid võivad märkimisväärselt vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.3).

Samaaegne manustamine nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu aprepitant, prednisoon ja pioglitasoon, võib põhjustada kerget kuni mõõdukat isavukonasooli sisalduse langust vereplasmas.

Samaaegset manustamist nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõik 4.5).

Samaaegne manustamine suurte ritonaviiri annustega (> 200 mg või enam kaks korda ööpäevas) on vastunäidustatud, kuna ritonaviiri suured annused võivad mõjuda CYP3A4/5 indutseerijana ning vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.3).

Isavukonasooli võime mõjutada teiste ravimite plasmakontsentratsiooni

CYP3A4/5 poolt metaboliseeritavad ravimid

Isavukonasool on mõõdukas CYP3A4/5 inhibiitor. Isavukonasooli manustamine ravimitega, mis on CYP3A4/5 substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

CYP2B6 poolt metaboliseeritavad ravimid

Isavukonasool on nõrk CYP2B6 indutseerija ning isavukonasooli samaaegne manustamine võib vähendada CYP2B6 substraatide plasmakontsentratsiooni.

P-gp poolt soolestikus transporditavad ravimid

Isavukonasool on P-glükoproteiini (P-gp) kerge inhibiitor ning isavukonasooli samaaegne manustamine võib suurendada P-gp substraatide plasmakontsentratsiooni.

BCRP poolt transporditavad ravimid

Isavukonasool on *in vitro* BCRP inhibiitor ja võib seega suurendada BCRP substraatide plasmakontsentratsiooni. Isavukonasooli samaaegsel manustamisel BCRP substraatidega on soovitatav olla ettevaatlik.

Neerude kaudu transpordivalkude abil erituvad ravimid

Isavukonasool on katioonide orgaanilise transporteri 2 (OCT2) nõrk inhibiitor. Isavukonasooli koosmanustamine ravimitega, mis on OCT2 substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

Uridiindifosfaat-glükuronosüüli transferaasi (UGT) substraadid

Isavukonasool on UGT nõrk inhibiitor. Isavukonasooli manustamine ravimitega, mis on UGT substraadid, võib kaasa tuua nende ravimite plasmakontsentratsiooni suurenemise.

Koostoimete tabel

Ravimirühmade alusel järjestatud tabelis 3 on toodud isavukonasooli ja sellega samaaegselt manustatavate ravimite koostoimed (suurenemisele viitab "↑" ja vähenemisele "↓"). Kui ei ole öeldud teisiti, on tabelis 3 kirjeldatud uuringud viidud läbi soovitatava isavukonasooli annusega.

Tabel 3. Koostoimed

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C _{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
<i>Antikonvulsandid</i>		
Karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin	Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda (CYP3A4/5)	Isavukonasooli ning karbamasepiini, fenütoiini ja

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
(tugevatoimelised CYP3A4/5 indutseerijad)	indutseerimine karbamasepiini, fenütoiini ja pikatoimeliste barbituraatide, nt fenobarbitaali poolt)	pikatoimeliste barbituraatide, nt fenobarbitaali samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Antibakteriaalsed ravimid</i>		
Rifampitsiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja rifampitsiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Rifabutiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja rifabutiini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Naftsilliin (mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja naftsilliini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Klaritromütsiin (tugevatoimeline CYP3A4/5 inhibiitor)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib suureneeda. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust.
<i>Seenevastased ravimid</i>		
Ketokonasool (tugevatoimeline CYP3A4/5 inhibiitor)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli ja ketokonasooli samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Taimsed ravimid</i>		
Naistepunaürt (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4 induktsioon)	Isavukonasooli ja naistepunaürdi samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
<i>Immunosupressandid</i>		
Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus (CYP3A4/5 substraadid)	Tsüklosporiin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Siroliimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Takroliimus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Tsüklosporiin, siroliimus, takroliimus: plasmanäitajate jälgimine ja annuse muutmine vastavalt vajadusele.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Mükofenolaatmofetiil (MMF) (UGT substraat)	Mükofenoolhape (MPA, aktiivne metaboliit) : AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. MMF: soovitatav on jälgida MPA-ga seotud toksilisuse suhtes.
Prednisoon (CYP3A4 substraat)	Prednisoloon (aktiivne metaboliit): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.
<i>Opioidid</i>		
Lühitoimelised opiaadid (alfentanüül, fentanüül) (CYP3A4/5 substraat)	Ei ole uuritud. Lühitoimeliste opiaatide kontsentratsioonid võivad suurenedada. (CYP3A4/5 inhibitsioon).	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Lühitoimelised opiaadid (alfentanüül, fentanüül): hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse tuvastamiseks, vajadusel annuse vähendamine.
Metadoon (CYP3A4/5, 2B6 ja 2C9 substraat)	S-metadoon (opiaadi passiivne isomeer) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% Lõpliku poolväärtusaja vähenemine 40% võrra. R-metadoon (opiaadi aktiivne isomeer) AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6 induktsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metadoon: annuse muutmine ei ole vajalik.
<i>Vähivastased ravimid</i>		
Vinca alkaloidid (vinkristiin, vinblastiin) (P-gp substraadid)	Ei ole uuritud. Vinca alkaloidide kontsentratsioon võib suurenedada. (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Vinca alkaloidid: hoolikas jälgimine ravimitoksilisuse tuvastamiseks, vajadusel annuse vähendamine.
Tsüklofosfamiid (CYP2B6, CYP3A4 substraat)	Ei ole uuritud. Tsüklofosfamiidi aktiivsete metaboliitide sisaldus võib suurenedada või väheneda. (CYP2B6 induktsioon, CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Tsüklofosfamiid: tuleb olla tähelepanelik võimaliku efektiivsuse puudumise või toksilisuse suurenemise ilmingute osas ja vajadusel muuta annust.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Metotreksaat (BCRP, OAT1, OAT3 substraat)	Metotreksaat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hüdroksümetaboliit: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (mehhanism ei ole teada)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metotreksaat: annuse muutmine ei ole vajalik.
Teised vähivastased ained (daunorubitsiin, doksorubitsiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan) (BCRP substraadid)	Ei ole uuritud. Daunorubitsiini, doksorubitsiini, imatiniibi, irinotekaani, lapatiniibi, mitoksantrooni, topotekaani kontsentratsioonid võivad suurenedada. (BRCR inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Daunorubitsiin, doksorubitsiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan: hoolikalt jälgida ravimtoksilisuse suhtes, vajadusel annust vähendada.
<i>Antiemeetilised ravimid</i>		
Aprepitant (nõrk CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.
<i>Diabeedivastased ravimid</i>		
Metformiin (OCT1, OCT2 ja MATE1 substraat)	Metformiin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Metformiin: annus võib vajada vähendamist.
Repagliniid (CYP2C8 ja OATP1B1 substraat)	Repagliniid: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Repagliniid: annuse muutmine ei ole vajalik.
Pioglitatsioon (CYP3A4/5 nõrk indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegset manustamist tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.
<i>Antikoagulandid</i>		
Dabigatraaneteksilaat (P-gp substraat)	Ei ole uuritud. Dabigatraaneteksilaadi kontsentratsioonid võivad suurenedada. (P-gp inhibitsioon).	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Dabigatraaneteksilaat on kitsa terapeutilise indeksiga. See vajab jälgimist ja vajadusel tuleb annust vähendada.
Varfariin (CYP2C9 substraat)	S-varfariin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-varfariin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Varfariin: annuse muutmine ei ole vajalik.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C _{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Retroviirusvastased ravimid		
Lopinaviir 400 mg / Ritonaviir 100 mg (CYP3A4/5 tugevatoimelised inhibiitorid ja substraadid)	Lopinaviir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Ritonaviir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (mehhanism ei ole teada) Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust. Lopinaviir/ritonaviir: kuni annuseni 400 mg lopinaviiri / 100 mg ritonaviiri iga 12 tunni järel ei ole annuse muutmine vajalik, kuid tuleb tähelepanelik olla viirusvastase efektiivsuse puudumise ilmingute suhtes.
Ritonaviir (annused > 200 mg iga 12 tunni järel) (tugevatoimeline CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Suured ritonaviiri annused võivad isavukonasooli kontsentratsiooni märkimisväärselt vähendada. (CYP3A4/5 induktsioon)	Samaaegne isavukonasooli ja ritonaviiri suurte annuste (> 200 mg iga 12 tunni järel või sagedamini) manustamine on vastunäidustatud.
Efavirens (CYP3A4/5 mõõdukas indutseerija ja CYP2B6 substraat)	Ei ole uuritud. Efavirensi kontsentratsioon võib väheneda. (CYP2B6 induktsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja efavirensi samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Etraviriin (mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija)	Ei ole uuritud. Isavukonasooli kontsentratsioon võib märkimisväärselt väheneda. (CYP3A4/5 induktsioon)	Isavukonasooli ja etraviriini samaaegne manustamine on vastunäidustatud.
Indinaviir (CYP3A4/5 tugevatoimeline inhibiitor ja substraat)	Indinaviir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (mehhanism ei ole teada) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurenedada. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust. Indinaviir: tuleb olla tähelepanelik võimaliku viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ja vajadusel suurendada annust.
Sakvinaviir (tugevatoimeline CYP3A4 inhibiitor)	Ei ole uuritud. Sakvinaviiri kontsentratsioonid võivad väheneda (nagu täheldatud	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik; tuleb arvestada kõrvalmõjude tugevnemise võimalust.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
	lopinaviiri/ritonaviiri puhul) või suurened. (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Sakvinaviir: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Teised proteaasi inhibiitorid (nt fosamprenaviir) (CYP3A4/5 tugevatoimelised või mõõdukad inhibiitorid ja substraadid)	Ei ole uuritud. Proteaasi inhibiitori kontsentratsioon võib väheneda (nagu täheldatud lopinaviiri/ritonaviiri puhul) või suurened. (CYP3A4 inhibitsioon) Isavukonasooli kontsentratsioon võib suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Proteaasi inhibiitorid: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Teised NNRTI-d (nt nevirapiin) (CYP3A4/5 ja 2B6 indutseerijad ning substraadid)	Ei ole uuritud. NNRTI kontsentratsioonid võivad väheneda (CYP2B6 induktsioon isavukonasooli poolt) või suurened. (CYP3A4/5 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. NNRTI-d: tuleb olla tähelepanelik võimaliku ravimtoksilisuse ja/või viirusvastase efektiivsuse puudumise osas ning vajadusel annust korrigeerida.
Happesuse alandajad		
Esomeprasool (CYP2C19 substraat ja mao pH ↑)	Isavukonasool: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Esomeprasool: annuse muutmine ei ole vajalik.
Omeprasool (CYP2C19 substraat ja mao pH ↑)	Omeprasool: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Omeprasool: annuse muutmine ei ole vajalik.
Lipiidide sisaldust vähendavad ravimid		
Atorvastatiin ja teised statiinid (CYP3A4 substraadid, nt simvastatiin, lovastatiin, rosuvastatiin) (CYP3A4/5 ja/või BCRP substraadid)	Atorvastatiin: AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Teisi statiine ei uuritud. Statiinide kontsentratsioon võib suurened. (CYP3A4/5 või BCRP inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Atorvastatiiniga läbiviidud uuringute põhjal ei vaja statiin annuste muutmist. Soovitav on jälgida tüüpiliste statiinide kõrvaltoimete tekke suhtes.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C_{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
<i>Antiarütmikumid</i>		
Digoksiin (P-gp substraat)	Digoksiin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Digoksiin: seerumi digoksiinikontsentratsiooni tuleb jälgida ja kasutada digoksiini annuse tiitrimiseks.
<i>Suukaudsed rasestumisvastased vahendid</i>		
Etüüülöstradiool ja noretindroon (CYP3A4/5 substraadid)	Etüüülöstradiool AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretindroon AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Etüüülöstradiool ja noretindroon: annuse muutmise ei ole vajalik.
<i>Köha pärssivad ained</i>		
Dekstrometorfaan (CYP2D6 substraat)	Dekstrometorfaan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dekstorfaan (aktiivne metaboliit): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Dekstrometorfaan: annuse muutmise ei ole vajalik.
<i>Bensodiasepiinid</i>		
Midasolaam (CYP3A4/5 substraat)	Suukaudne midasolaam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Midasolaam: soovitatav hoolikalt jälgida kliinilisi tunnuseid ja sümptomeid, vajadusel vähendada annust.
<i>Podagra ravimid</i>		
Kolhitsiin (P-gp substraat)	Ei ole uuritud. Kolhitsiini kontsentratsioon võib suureneda. (P-gp inhibitsioon)	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Kolhitsiin on kitsa terapeutilise indeksiga ning vajab jälgimist, vajadusel tuleb annust vähendada.
<i>Looduslikud tooted</i>		
Kofeiin (CYP1A2 substraat)	Kofeiin: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Isavukonasooli annuse muutmise ei ole vajalik. Kofeiin: annuse muutmise ei ole vajalik.

Samaaegselt manustatav ravim terapeutilise klassi alusel	Mõjud ravimi kontsentratsioonile / AUC, C _{max} väärtuse geomeetriline keskmine muutus (%) (mõjumehhanism)	Soovitus samaaegseks manustamiseks
Suitletamisvastased abivahendid		
Bupropioon (CYP2B6 substraat)	Bupropioon: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 induktsioon)	Isavukonasooli annuse muutmine ei ole vajalik. Bupropioon: vajadusel annuse suurendamine.

NNRTI, mittenukleosiid-pöördtranskriptaasi inhibiitor (*non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor*); P-gp, P-glükovalk.

a) Keskmise minimaalse kontsentratsiooni väärtuste vähenemine (%).

b) Indinaviiri uuriti ainult ühekordse 400 mg isavukonasooli annuse järel.

AUC_{inf} = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ekstrapoleerituna lõpmatuseni; AUC_{tau} = plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 24 h intervalli vältel tasakaalukontsentratsioonis; C_{max} = maksimaalne plasmakontsentratsioon; C_{min,ss} = minimaalsed kontsentratsioonid tasakaalukontsentratsioonis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

CRESEMBA kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole teada.

Ravimit CRESEMBA ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud patsientidel, kellel esineb raske või eluohtlik seeninfektsioon ja kelle puhul kaalub isavukonasooli kasutamisega kaasnev kasu üle lootele avalduvad riskid.

Rasestumisvõimelised naised

Ravimit CRESEMBA ei ole soovitatav kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et isavukonasool/metaboliidid erituvad rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmine tuleb lõpetada CRESEMBA'ga ravi ajal.

Fertiilsus

Isavukonasooli võimaliku mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Loomuuringutes ei avaldunud isaste ja emaste rottide puhul fertiilsuse vähenemist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Isavukonasool mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiendid peavad vältima sõitmist või masinatega töötamist, kui neil esinevad haigusnähud, nagu segasusseisund, unisus, minestus ja/või pearinglus.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Täiskasvanutel olid kõige levinumad raviga seotud kõrvaltoimed maksa biokeemiliste näitajate tõus (7,9%), iiveldus (7,4%), oksendamine (5,5%), düspnoe (3,2%), kõhuvalu (2,7%), kõhulahtisus (2,7%), süstimiskoha reaktsioon (2,2%), peavalu (2,0%), hüpokaleemia (1,7%) ja lööve (1,7%).

Kõrvaltoimed, mis kõige sagedamini põhjustasid isavukonasooliga ravi katkestamise täiskasvanutel, olid segasusseisund (0,7%), äge neerukahjustus (0,7%), vere bilirubiinisalduse suurenemine (0,5%), krampid (0,5%), düspnoe (0,5%), epilepsia (0,5%), hingamispuudulikkus (0,5%) ja oksendamine (0,5%).

Kõrvaltoimete loetelu

Tabelis 4 on toodud invasiivsete seeninfektsioonide ravis kasutatava isavukonasooli kõrvaltoimed täiskasvanutel MedDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise skeemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) ja aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Iga sagedusrühma puhul on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimete kokkuvõte MedDRA organsüsteemi klassi ja sageduse alusel

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Neutropeenia; trombotsütopeenia [^] ; pantsütopeenia; leukopeenia [^] ; aneemia [^]
Immuunsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	Ülitundlikkus [^]
Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon*
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Sage	Hüpokaleemia; söögiisu vähenemine
Aeg-ajalt	Hüpomagneesium; hüpopooleemia; hüpoalbumineemia; vaegtoitumus [^] ; hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	Deliirium ^{^#}
Aeg-ajalt	Depressioon; unetus [^]
Närvisüsteemi häired	
Sage	Peavalu; unisus
Aeg-ajalt	Krambid [^] ; sünnikoop; pearinglus; paresteesia [^] ; entsefalopaatia; presünnikoop; perifeerne neuropaatia; maitsetundlikkuse häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	
Aeg-ajalt	Vertiigo
Südame häired	
Aeg-ajalt	Kodade virvendus; tahhükardia [^] ; bradükardia; südamepekslemine; kodade laperdus; QT-intervalli lühenemine elektrokardiogrammil; supraventrikulaarne tahhükardia; ventrikulaarsed ekstrasüstolid; supraventrikulaarsed ekstrasüstolid
Vaskulaarsed häired	
Sage	Tromboflebiit [^]
Aeg-ajalt	Tsirkulatoorne kollaps; hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Sage	Hingeldus [^] ; äge hingamispuudulikkus [^]
Aeg-ajalt	Bronhospasm; tahhüpnöe; hemoptüüs; ninaverejooks

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed
Seedetrakti häired	
Sage	Oksendamine; kõhulahtisus; iiveldus; kõhuvalu [^]
Aeg-ajalt	Düspepsia; kõhukinnisus; pingetunne kõhus
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	Maksa biokeemiliste näitajate tõus ^{^#}
Aeg-ajalt	Hepatomegalia; hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	Lööve [^] ; sügelus
Aeg-ajalt	Täppverevalumid; alopeetsia; ravimilööve; dermatiit [^]
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Aeg-ajalt	Seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	Neerukahjustus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	Valu rinnus [^] ; väsimus
Aeg-ajalt	Perifeerne turse [^] ; halb enesetunne; astenia

[^] Viitab, et toimus mitme asjakohase termini koondamine üheks meditsiiniliseks kontseptsiooniks.

* Kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt.

Vt järgmine lõik "Valitud kõrvaltoimete kirjeldus".

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Deliirium hõlmab segasusseisundeid.

Maksa biokeemiliste näitajate tõus hõlmabalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemist, vere bilirubiinisalduse suurenemist, vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemist, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksaensüümide aktiivsuse suurenemist, maksafunktsiooni kõrvalekaldeid, hüperbilirubineemiat, maksafunktsiooni näitajate kõrvalekaldeid ning transaminaaside aktiivsuse suurenemist.

Mõju laborianalüüside tulemustele

Randomiseeritud topeltpimedas võrdlusravimiga kontrollrühmaga uuringus, mis hõlmas 516 patsienti, kel esines tüve Aspergillus või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus, esines 4,4%-l ravimit isavukonasoolisaanud patsientidest ravi lõpetamisel maksa transaminaaside (alaniinaminotransferaasi või aspartaaminotransferaasi) aktiivsuse suurenemine $> 3 \times$ võrreldes normi ülemise piiriga (*Upper Limit of Normal*, ULN). Märkimisväärne maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemine $> 10 \times$ võrreldes normi ülemise piiriga tekkis 1,2%-l isavukonasooli võtnud patsientidest.

Lapsed

Isavukonasooli kliinilist ohutust hinnati 77 lapsel, kes said vähemalt ühe annuse isavukonasooli intravenoosselt või suukaudselt. Nendest 46 last said isavukonasooli üksikannuse ja ka ennetavat ravi teiste seenevastaste ravimpreparaatidega, ja 31 patsienti, kellel oli invasiivse aspergilloosi või mukormükooosi kahtlus või kinnitatud diagnoos, said kuni 181 päeva isavukonasooli esmase ravina. Kokkuvõttes sarnanes isavukonasooli ohutusprofiil lastel täiskasvanutel täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

QT-intervalli uuringu raames hinnatud isavukonasooli supratherapeutiliste annuste (= 600 mg isavukonasooli ööpäevas) puhul sagedamini kui terapeutilise annusega rühma (= 200 mg isavukonasooli ööpäevas) puhul esinenud haigusnähtude hulka kuulusid: peavalu, pearinglus, paresteesia, unisus, tähelepanuhäired, düsgeusia, suukuivus, kõhulahtisus, suu hüpesteesia, oksendamine, kuumahood, ärevus, rahutus, südamepekslemine, tahhükardia, fotofoobia ja liigesevalu.

Üleannustamise ravi

Isavukonasooli ei ole võimalik kõrvaldada hemodialüüsiga. Isavukonasoolil puudub spetsiifiline antidoot. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli ja tetrasooli derivaadid, ATC-kood: J02AC05.

Toimemehhanism

Isavukonasool on aktiivne metaboliit, mis moodustub pärast isavukonasoonsulfaadi suukaudset või intravenooset manustamist (vt lõik 5.2).

Isavukonasooli seenevastane toime avaldub selles, et see blokeerib seente rakumembraani olulise komponendi ergosterooli sünteesi, inhibeerides tsütokroom P-450-st sõltuva ensüümi lanosterooli 14-alfa-demetülaasi, mis vastutab lanosterooli ergosterooliks muundumise eest. Selle tulemuseks on sterooli metüülitud lähteainete akumulatsioon ja ergosterooli vähenemine rakumembraanis ning seene rakumembraani struktuuri ja funktsiooni nõrgenemine.

Mikrobioloogia

Dissemineeritud ja pulmonaalse aspergilloosi loomudelitel puhul jagatakse efektiivsuse seisukohast oluline farmakodünaamiline (FD) indeks minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga (MIK) (AUC/MIK).

In vitro MIK ning kliinilise mõju vahel eri liikidega (*Aspergillus* ja *Mucorales*) selget seost ei leitud.

Aspergilluse liikide ja seltsi *Mucorales* perekondade/liikide inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid *in vitro* on olnud väga erinevad. *Mucoralese* inhibeerimiseks vajalikud isavukonasooli kontsentratsioonid on üldjuhul kõrgemad kui on vajalikud enamiku *Aspergilluse* liikide jaoks.

Kliiniline efektiivsus on ilmnunud järgmiste *Aspergilluse* liikide puhul: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (täpsemalt allpool).

Resistentsusmehhanism(id)

Vähenenud tundlikkust triasoolipõhiste seenevastaste ravimite suhtes on seostatud mutatsioonidega seenetüvede geenides *cyp51A* ja *cyp51B*, mis kodeerivad ergosterooli biosünteesis osalevat sihtvalku lanosterooli 14-alfa-demetülaasi. Teatatud on seenetüvedest, millel on vähenenud *in vitro* tundlikkus isavukonasooli suhtes ning välistada ei saa ristresistentsust vorikonasooli ja teiste triasoolipõhiste seeneravimite suhtes.

Tabel 5. EUCAST-i murdepunktid

<i>Aspergillus</i> 'e liigid	Minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) murdepunkt (mg/l)	
	≤ T (tundlik)	> R (resistentne)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Murdepunktide määratlemiseks teistel *Aspergilluse* liikidel ei ole praegu piisavalt andmeid.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Invasiivse aspergilloosi ravi

Isavukonasooli ohtust ja efektiivsust invasiivse aspergilloosiga täiskasvanud patsientide ravis hinnati topeltpimedas võrdlusravimiga kliinilises uuringus, mis hõlmas 516 patsienti, kel esines tüve *Aspergillus* või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus. Ravikavatsusega (*intent-to-treat*, ITT) populatsioonis said 258 patsienti isavukonasooli ja 258 patsienti vorikonasooli. Isavukonasooli manustati esimese 48 tunni vältel intravenoosselt (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel ning seejärel intravenoosselt või suukaudselt kord ööpäevas (vastab 200 mg isavukonasoolile). Protokollijärgne maksimaalne ravi kestus oli 84 päeva. Keskmine ravi kestus oli 45 päeva.

Populatsiooni myITT (tsütoloogia, histoloogia, kultuuri või galaktomannaanitestiga tõendatud või kahtlustatava invasiivse aspergilloosi diagnoosiga patsiendid) üldist ravivastust ravi lõppedes (*end-of-treatment*, EOT) hindas pimemeetodil sõltumatu andmete ülevaatuskomitee. Populatsioon myITT koosnes 123 patsiendist, kes said isavukonasooli ja 108 patsiendist, kes said vorikonasooli. Selle populatsiooni üldine ravivastus oli isavukonasooli puhul $n = 43$ (35%) ja vorikonasooli puhul $n = 42$ (38,9%). Korrigeeritud ravierinevus (vorikonasool–isavukonasool) oli 4,0% (95% usaldusvahemik: –7,9; 15,9).

42. päeval oli üldine suremus selles populatsioonis isavukonasooli puhul 18,7% ja vorikonasooli puhul 22,2%. Korrigeeritud ravierinevus (vorikonasool–isavukonasool) oli –2,7% (95% usaldusvahemik: –12,9; 7,5).

Mukormükoosi ravi

Avatud protokolliga kontrollrühmata uuringus said 37 tõestatud või tõenäolise mukormükoosi diagnoosiga täiskasvanud patsienti isavukonasooli invasiivse aspergilloosi puhul ettenähtud annustes (vt lõik 4.4). Keskmine ravi kestus oli mukormükoosipatsientide üldpopulatsioonis 84 päeva ja 21-l varem mukormükoosiravi mitte saanud patsiendil 102 päeva. Sõltumatu andmete ülevaatuskomitee poolt määratletud tõendatud või oletatava mukormükoosi diagnoosiga patsientide puhul oli üldine suremus patsientide üldpopulatsioonis 84. päeval 43,2% (16/37), mukormükoosipatsientidel, kes said isavukonasooli põhivastuse 42,9% (9/21), ning mukormükoosipatsientidel, kes ei allunud või ei talunud eelnevat seenevastast ravi (peamiselt amfoteritsiin B-l põhinevad raviskeemid) 43,8% (7/16). Andmete ülevaatuskomitee hinnangul oli üldine ravilõpu edukusmäär 11/35 (31,4%), kusjuures 5 patsienti olid täielikult paranenud ja 6 patsienti osaliselt paranenud. Stabiilne ravivastus esines täiendavalt veel 10 patsiendil 35-st (28,6%). Neli patsienti üheksast patsiendist, kelle mukormükoos oli põhjustatud tüvest *Rhizopus* spp., näitasid soodsat vastust isavukonasoolile. 5 patsiendil, kelle mukormükoos oli põhjustatud tüvest *Rhizomucor* spp., ei esinenud soodsaid reaktsioone. Kliinilised kogemused teiste liikidega on väga piiratud (*Lichtheimia* spp. $n = 2$, *Cunninghamella* spp. $n = 1$, *Actinomucor elegans* $n = 1$).

Lapsed

Isavukonasooli kliinilist ohutust hinnati 77 lapsel, kes said vähemalt ühe annuse isavukonasooli intravenoosselt või suukaudselt, sh 31 lapsel, kes said kliinilises uuringus isavukonasooli invasiivse

aspergilloosi või mukormükoosi raviks. Isavukonasool oli invasiivse aspergilloosi ja mukormükoosi ettenähtud kestusega ravi ajal ohutu ja hästi talutatav.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Isavukonasoonsulfaat on vees lahustuv eelravim, mida on võimalik manustada veenisisesel infusioonina või suukaudsete kõvakapslitena. Manustamise järel hüdrolyüsivad plasma esteraasid isavukonasoonsulfaadi kiiresti aktiivseks metaboliidiks isavukonasooliks. Eelravimi plasmakontsentratsioonid on väga madalad ja tuvastatavad ainult lühiajaliselt pärast intravenoosset manustamist.

Imendumine

Tervetele täiskasvanud katsealustele CRESEMBA suukaudsel manustamisel aktiivne metaboliit isavukonasool imendub ja saavutab maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) ligikaudu 2...3 tundi pärast ühe- ja mitmekordset annustamist (vt tabel 6).

Tabel 6. Isavukonasooli tasakaaluoleku farmakokineetilised näitajad tervetel täiskasvanutel CRESEMBA suukaudse manustamise järel

Näitaja Statistika	Isavukonasool 200 mg (n = 37)	Isavukonasool 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Keskmine	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediaan	3,0	4,0
Vahemik	2,0...4,0	2,0...4,0
AUC (h•mg/l)		
Keskmine	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Nagu toodud alljärgnevas tabelis 7, on isavukonasooli absoluutne biosaadavus CRESEMBA ühe annuse suukaudse manustamise järel 98%. Vastavalt nendele leidudele võib intravenoosset ja suukaudset manustamist kasutada vaheldumisi.

Tabel 7. Suukaudse ja veenisisesel manustamise farmakokineetiline võrdlus (keskmised) täiskasvanutel

	Isavukonasool 400 mg p.o.	Isavukonasool 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Poolväärtusaeg (h)	110	115

Toidu mõju imendumisele

Suukaudsel CRESEMBA manustamisel 400 mg isavukonasoolile vastavas koguses koos kõrge rasvasisaldusega einega vähenes isavukonasooli C_{max} 9% võrra, AUC suurenes 9% võrra. Ravimit CRESEMBA võib võtta nii toiduga kui ilma.

Jaotumine

Isavukonasool jaotub organismis laialdaselt, näidates keskmiseks püsioleku jaotusmahuks (V_{ss}) ligikaudu 450 l. Isavukonasool seondub suurel määral (> 99%) inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga.

Biotransformatsioon

In vitro / *in vivo* uuringud on näidanud, et isavukonasooli metabolismis osalevad CYP3A4, CYP3A5 ja seejärel uridiindifosfaadi-glükuronosüüli transferaasid (UGT).

Katsealustele [tsüano-¹⁴C]-isavukonasooni ja [püridinüülmetüül-¹⁴C]-isavukonasoonsulfaadi ühekordsete annuste manustamisel leiti lisaks aktiivsele metaboliidile (isavukonasool) ja passiivsele lõhustumisproduktile ka mitmeid vähemolulisi metaboliite. Jättes kõrvale aktiivse metaboliidi isavukonasooli, ei täheldatud ühelgi eraldiseisval metaboliidil AUC-d üle 10% radiomärgistatud kogumaterjali omast.

Eritumine

Radiomärgistatud isavukonasoonsulfaadi suukaudsel manustamisel tervetele katsealustele eritus 46,1% radioaktiivsest annusest väljaheidetega ning 45,5% uriiniga.

Isavukonasoolist alla 1% eritus neerude kaudu muutumatul kujul.

Passiivne lõhustumisprodukt eemaldatakse peamiselt metaboliseerumise kaudu ja sellele järgneva metaboliitide eritumisega neerude kaudu.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel katsealustel läbiviidud uuringud on näidanud, et isavukonasooli farmakokineetika püsib proportsionaalsena kuni annusteni 600 mg ööpäevas.

Farmakokineetika eriühmadel

Lapsed

Lastele ette nähtud annustamisskeemid kinnitati populatsiooni farmakokineetika (FK) mudeliga, mille väljatöötamiseks kasutati andmeid kolmest kliinilisest uuringust (N = 97): need hõlmasid kahte kliinilist uuringut (N = 73) lastel vanuses 1...< 18 aastat, kellest 31 said isavukonasooli invasiivse aspergilloosi või mukormükooosi raviks.

Tabelis 8 on esitatud lastel täheldatud isavukonasooli prognoositud ekspositsioonid tasakaalutingimustes erinevate vanuserühmade, kehakaalu, manustamistee ja annuse järgi.

Tabel 8. Isavukonasooli AUC (h•mg/l) väärtus tasakaalutingimustes vanuserühmade, kehakaalu, manustamistee ja annuse järgi

Vanuserühm (aastad)	Manustamistee	Kehakaal (kg)		Annus	AUCss (h•mg/l)
1...< 3	Intravenoosne	< 37		5,4 mg/kg	108 (29...469)
3...< 6	Intravenoosne	< 37		5,4 mg/kg	123 (27...513)
6...< 18	Intravenoosne	< 37		5,4 mg/kg	138 (31...602)
6...< 18	Suukaudne	16...17		80 mg	116 (31...539)
6...< 18	Suukaudne	18...24		120 mg	129 (33...474)
6...< 18	Suukaudne	25...31		160 mg	140 (36...442)
6...< 18	Suukaudne	32...36		180 mg	137 (27...677)
6...< 18	Intravenoosne ja suukaudne	≥ 37		200 mg	113 (27...488)
≥ 18	Intravenoosne ja suukaudne	≥ 37		200 mg	101 (10...343)

Proгноositud ekspositsioonid lastel, olenemata manustamisteest või vanuserühmast, olid võrreldavad ekspositsioonidega tasakaaluseisundis (AUC_{ss}), mida täheldati *Aspergillus*'e liikide ja teiste filamentoossete seente põhjustatud infektsioonidega täiskasvanutel tehtud kliinilises uuringus (keskmine $AUC_{ss} = 101,2 \text{ h} \cdot \text{mg/l}$, standardhälve (*standard deviation*, SD) = 55,9, vt tabel 8).

Proгноositud ekspositsioonid olid lastele ette nähtud annustamisskeemide korral väiksemad kui täiskasvanutel, kes said ööpäevas mitu isavukonasooli supratherapeutilist 600 mg annust (tabel 6), mille puhul suurenes kõrvaltoimete esinemissagedus (vt lõik 4.9).

Neerukahjustus

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel ei täheldatud ühtegi kliiniliselt olulist isavukonasooli C_{max} ja AUC muutust võrreldes tervete neerudega isikutega. 403-st patsiendist, kes said III faasi uuringute vältel isavukonasooli, oli 79-l (20%) patsiendil hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) alla 60 ml/min/1,73 m². Annuse kohandamine neerukahjustusega patsientidel, sealhulgas lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel ei ole vajalik. Isavukonasool ei ole kergesti dialüüsitav (vt lõik 4.2).

Neerukahjustusega laste kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Isavukonasooli ühekordse 100 mg annuse manustamisel 32-le kerge (Childi-Pugh' klass A) maksakahjustusega täiskasvanud patsiendile ja 32-le mõõduka (Childi-Pugh' klass B) maksakahjustusega patsiendile (16 intravenooset ja 16 suukaudset patsienti Childi-Pugh' klassi kohta), suurenes vähim ruutkeskmine plasmakontsentratsioon (AUC) 64%-l Childi-Pugh' klassi A rühma ja 84%-l Childi-Pugh' klassi B rühma kuulunud patsientidest, võrreldes 32 vanuse ja kaalu poolest vastava, korras maksafunktsiooniga katsealusega. Keskmised plasmakontsentratsioonid (C_{max}) olid 2% madalamad Childi-Pugh' klassi A rühmas ja 30% madalamad Childi-Pugh' klassi B rühmas. Isavukonasooli farmakokineetiline hindamine tervetel katsealustel ning kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel näitas, et kerge ja mõõduka maksakahjustusega populatsioonil olid võrreldes terve populatsiooniga, vastavalt, 40% ja 48% madalamad isavukonasooli kliirensi (CL) väärtused.

Annuse kohandamine kerge või mõõduka maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel ei ole vajalik.

Isavukonasooli kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) täiskasvanud patsientidel ei ole uuritud. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Maksakahjustusega laste kohta andmed puuduvad (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel ja küülikutel seostati alla ravitaseme jäävat isavukonasooli plasmakontsentratsiooni kõrvalekalletega järglaste luustikus (rudimentaarsed lisaroided). Rottidel täheldati ka annusest sõltuvat sarnakaarte liitumist järglastel (vt lõik 4.6).

Isavukonasoonsulfaadi annuse 90 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon) manustamine rottidele tiinusest võõrutusperioodini suurendas järglaste perinataalset suremust. *In utero* kokkupuude aktiivse metaboliidi isavukonasooliga ei mõjutanud ellujäänud järglaste fertiilsust ega normaalset arengut.

¹⁴C-märgistusega isavukonasoonsulfaadi intravenoossel manustamisel imetavatele rottidele täheldati radiomärgistatud aine eritumist piimaga.

Isavukonasool ei mõjutanud fertiilsust ei isastel ega emastel rottidel, kes said suukaudseid annuseid kuni 90 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon).

Isavukonasoolil puudub märgatav mutageenne või genotoksiline potentsiaal. Isavukonasool oli negatiivne bakteriaalses pöördmutatsioonkatses, nõrgalt klastogeenne tsütotoksilistel kontsentratsioonidel L5178Y tk+/- hiire lümfoomi kromosoomaberratsioonkatses ning ei näidanud bioloogiliselt või statistiliselt olulist mikrotoumade sageduse tõusu rottide *in vivo* mikrotoumakatses.

Isavukonasooli kartsinogeenne potentsiaal on tõestatud 2 aastat kestnud näriliste kartsinogeensusuuringutes. Maksa ja kilpnäärme kasvajaid põhjustab tõenäoliselt närilistele spetsiifiline mehhanism, mis ei ole inimeste puhul asjakohane. Isastel rottidel täheldati nahafibroome ja fibrosarkoome. Seda toimet põhjustav mehhanism ei ole teada. Emastel rottidel täheldati endomeetriumi adenoomi ja emaka kartsinoomi, mis tekivad tõenäoliselt hormonaalsete häirete tagajärjel. Nende toimete puhul ohutusvaru ei ole. Naha- ja emakakasvajate tekkevõimalust inimestel ei saa välistada.

Isavukonasool pärssis hERG-kaaliumikanalit ja L-tüüpi kaltsiumikanalit IC₅₀-ga vastavalt 5.82 µM ja 6.57 µM (vastavalt 34- ja 38-kordne valguga mitteseotud C_{max} inimesel soovitataval maksimumannusel [MRHD]). 39-nädalastes *in vivo* korduvtoxicilisuse uuringutes ahvidel ei ilmnenud QTcF pikendamist annustel kuni 40 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne, inimestel isavukonasooli 200 mg kliinilise säilitusannusega saavutatav süsteemne ekspositsioon).

Uuringud noorloomadel

Isavukonasoonsulfaadi manustamisel noortele rottidele näidati samasugust toksikoloogilist profiili, nagu täheldati täiskasvanud loomadel. Noortel rottidel täheldati raviga seotud toksilisust maksas ja kilpnäärmes, mida peeti närilistele spetsiifiliseks. Neid muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. Noortel rottidel kindlaks tehtud kahjuliku toimet annuse põhjal olid isavukonasoonsulfaadi ohutuspiirid ligikaudu 0,2...0,5-kordne süsteemne ekspositsioon lastel kliinilise säilitusannuse manustamisel, mis sarnanes täiskasvanud rottidel täheldatule.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamine on näidanud, et isavukonasool võib kujutada ohtu veekeskkonnale.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Magneesiumtsitraat (veevaba)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Talk (E553b)
Veevaba kolloidne ränioksiid
Steariinhape

Kapsli kest

Hüpromelloos
Punane raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kaaliumhüdroksiid

Must raudoksiid (E172)

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

Magneesiumtsitraat (veevaba)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Talk (E553b)
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Steariinhape

Kapsli kest

Hüpromelloos
Punane raudoksiid (E172) (ainult kapsli kest)
Titaandioksiid (E171)
Gellankummi
Kaaliumatsetaat
Dinaatriumedetaat
Naatriumlaurüülsulfaat

Trükitint

Šellak (E904)
Propüleenglükool (E1520)
Kaaliumhüdrosiid
Must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid

35 kõvakapslit seitsmes alumiiniumblistris. Iga kapsli tasku on ühendatud desikanti sisaldava taskuga.

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid

14 kõvakapslit alumiiniumist blisterpakendis. Iga kapsli tasku on ühendatud desikanti sisaldava taskuga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib olla ohtlik keskkonnale (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2024
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. oktoober 2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. august 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaalide karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRESEMBA 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
isavukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg isavukonasooli (372,6 mg isavukonasoonsulfaadina).

3. ABIAINED

Abiained: mannitool (E421) ja väävelhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Kasutage infusioonil vahefiltrit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1036/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Silt 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulbri viaalil

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

CRESEMBA 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
isavukonasool

Intravenoosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**100 mg kõvakapslite karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid
isavukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 100 mg isavukonasooli (186,3 mg isavukonasoonsulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

14 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Blisterpakend sisaldab ka desikanti. Ärge neelake desikanti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1036/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

100 mg kõvakapslite blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRESEMBA 100 mg kõvakapslid
isavukonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ärge neelake desikanti.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

40 mg kõvakapslite karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid
isavukonasool

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 40 mg isavukonasooli (74,5 mg isavukonasoonsulfaadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SISU**

35 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Blisterpakend sisaldab ka desikanti. Ärge neelake desikanti.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUDJÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1036/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

40 mg kõvakapslite blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CRESEMBA 40 mg kõvakapslid
isavukonasool

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Basilea

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Ärge neelake desikanti.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cresemba 200 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber isavukonasool

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cresemba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Cresemba kasutamist
3. Kuidas Cresembat kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cresembat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cresemba ja milleks seda kasutatakse

Mis on Cresemba

Cresemba on seenevastane ravim, mis sisaldab toimeainet isavukonasooli.

Kuidas Cresemba toimib

Isavukonasool toimib, surmates nakkust põhjustavaid seeni või peatades nende kasvu.

Milleks Cresembat kasutatakse

Cresembat kasutatakse patsientidel vanuses 1 aasta ja vanemad järgmiste seennakkuste ravis:

- invasiivne aspergilloos, mida põhjustab rühma *Aspergillus* kuuluv seen;
- mukormükooos, mida põhjustab rühma *Mucorales* kuuluv seen (patsientidel, kellele ei sobi ravi amfoteritsiin B-ga).

2. Mida on vaja teada enne Cresemba kasutamist

Cresembat ei tohi kasutada

- kui olete isavukonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on südamerütmi häire nimega „perekondlik lühikese QT-intervalli sündroom“;
- **kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:**
 - ketokonasool, mida kasutatakse seennakkuste puhul;
 - suured ritonaviiri annused (üle 200 mg iga 12 tunni järel), mida kasutatakse HIV puhul;
 - rifampitsiin ja rifabutiin, mida kasutatakse tuberkuloosi puhul;
 - karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
 - barbituraadid, nt fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ja unehäirete puhul;
 - fenütoiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
 - naistepunaürt, depressiooni ravis kasutatav taimne ravim;
 - efavirens, etraviriin, mida kasutatakse HIV puhul;
 - naftsilliin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cresemba kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on varem esinenud allergilisi reaktsioone teiste asoolirühma seenevastaste ravimite, nt ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli, vorikonasooli või posakonasooli suhtes;
- kui teil on raske maksahaigus. Arst peab teid jälgima võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Olge tähelepanelik kõrvaltoimete suhtes

Lõpetage Cresemba võtmine ja teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- äkiline vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, huulte, suu või keele paistetus, tugev sügelus, higistamine, peapööritus või minestamine, kiire südame töö või südamekloppimise tunne rinnus – need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (anafülaksia) nähud.

Probleemid Cresemba veeni tilgutamise ajal

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- madal vererõhk, õhupuudus, iiveldus, peapööritus, peavalu, torkimistunne - arst võib otsustada infusiooni peatada.

Muutused maksatalitluses

Cresemba võib mõnel juhul mõjutada teie maksatalitlust. Teie arst võib teilt selle ravimi kasutamise ajal võtta vereproove.

Nahaprobleemid

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib raskekujulisi ville nahale, suule, silmadele või suguelunditele.

Lapsed ja noorukid

Cresembat ei tohi anda alla 1-aastastele lastele, kuna ravimi kasutamise kohta selles vanuserühmas puuduvad andmed.

Muud ravimid ja Cresemba

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Samaaegsel manustamisel võivad mõned ravimid mõjutada Cresemba toimet või Cresemba mõjutada nende toimet.

Ärge kindlasti võtke seda ravimit ja teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- ketokonasool, mida kasutatakse seennakkuste puhul;
- suured ritonaviiri annused (üle 200 mg iga 12 tunni järel), mida kasutatakse HIV puhul;
- rifampitsiin ja rifabutiin, mida kasutatakse tuberkuloosi puhul;
- karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
- barbituraadid, nt fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ja unehäirete puhul;
- fenütoiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
- naistepunaürt, depressiooni ravis kasutatav taimne ravim;
- efavirens, etraviriin, mida kasutatakse HIV puhul;
- naftsilliin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul.

Kui teie arst ei määra teisiti, siis ärge võtke seda ravimit ja teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- rufinamiid või teised ravimid, mis lühendavad elektrokardiogrammil QT-intervalli;
- aprepitant, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise vältimiseks vähiravis;
- prednisoon, mida kasutatakse reumatoidartriidi ravis;
- pioglitason, mida kasutatakse diabeedi ravis.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgnevatest ravimitest, kuna on võimalik, et annust tuleb muuta või ravi jälgida, et veenduda, kas ravi avaldab soovitud toimet:

- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus, mida kasutatakse siiratud elundi äratõuke vältimiseks;
- tsüklofosfamiid, mida kasutatakse vähiravis;
- digoksiin, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või ebakorrapärase südamerütmi ravis;
- kolhitsiin, mida kasutatakse podagra ravis;
- dabigatraaneteksilaat, mida kasutatakse trombide tekke vältimiseks puusa- või põlveliigese vahetamise operatsiooni järel;

- klaritromütsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul;
- sakvinaviir, fosamprenaviir, indinaviir, nevirapiin, lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon, mida kasutatakse HIV ravis;
- alfentaniil, fentanüül, mida kasutatakse tugeva valuvaigistina;
- vinkristiin, vinblastiin, mida kasutatakse vähiravis;
- mükofenolaatmofetiil (MMF), mida kasutatakse transplantatsioonipatsientidel;
- midasolaam, mida kasutatakse raskekujulise unetuse ja stressi puhul;
- bupropioon, mida kasutatakse depressiooni ravis;
- metformiin, mida kasutatakse diabeedi ravis;
- daunorubitsiin, doksorubitsiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan, mida kasutatakse erinevate vähivormide puhul.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge võtke Cresembat rasedana, kui teie arst ei ole teid selleks juhendanud. Hetkel ei ole teada, kas see võib teie sündimata last mõjutada või kahjustada.

Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Cresembat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cresemba võib teil põhjustada segadustunnet, väsimust ja unisust. See võib ka põhjustada teadvusekaotust. Seetõttu olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel väga ettevaatlik.

3. Kuidas Cresembat kasutada

Cresembat annab teile arst või meditsiiniõde.

Soovitavad annused on järgmised:

	Algannus esimesel kahel päeval (esimese 48 tunni jooksul iga 8 tunni järel) ¹	Säilitusannus pärast kahte esimest päeva (üks kord ööpäevas) ²
Täiskasvanud	200 mg isavukonasooli (üks viaal)	200 mg isavukonasooli (üks viaal)
Noorukid ja lapsed vanuses 1...< 18 aastat		
Kehakaal < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonasooli	5,4 mg/kg isavukonasooli
Kehakaal ≥ 37 kg	200 mg isavukonasooli (üks viaal)	200 mg isavukonasooli (üks viaal)
¹ Kokku kuus manustamiskorda.		
² Alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase algannuse manustamist.		

Teile antakse seda annust, kuni teie arst teavitab teid muudatusest. Ravi Cresembaga võib kesta üle 6 kuu, kui arst seda vajalikuks peab.

Viaal manustatakse teile teie arsti või meditsiiniõe poolt tilgutiga veeni.

Kui te kasutate Cresembat rohkem, kui ette nähtud

Kui kahtlustate, et teile määrati liiga palju Cresembat, siis pidage kohe nõu oma arsti või meditsiiniõdega. Teil võib esineda rohkem kõrvaltoimeid, nagu:

- peavalu, pööratustunne, rahutus ja unisus;
- kihelus, vähenenud puuetundlikkus või suu vähenenud tundlikkus;
- probleemid asjade teadvustamisega, kuumahood, ärevus, liigesevalu;
- maitsemuutused, suukuivus, kõhulahtisus, oksendamine;
- südamepekslemine, kiirenenud südamerütm, tundlikkus valguse suhtes.

Kui te unustate Cresembat kasutada

Kuna teile antakse ravimit hoolika arstliku järelevalve all, on ebatõenäoline, et annus jääb vahele. Sellele vaatamata, kui te kahtlustate, et annus on vahele jäänud, siis teatage oma arstile või meditsiiniõele.

Kui te lõpetate Cresemba kasutamise

Ravi Cresembaga kestab nii kaua, kui teie arst on teile määranud. Nii on kindel, et seeninfektsioon ravitakse välja.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Cresemba kasutamine ja teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks äkiline vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, huulte, suu või keele paistetus, tugev sügelus, higistamine, peapööritus või minestamine, kiire südametöö või südameklõppimise tunne rinnus.

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- raskekujulised villid nahal, suul, silmadel või genitaalidel.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage: võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st

- vere madal kaaliumisisaldus;
- isu vähenemine;
- segasus (deliirium);
- peavalu;
- unisus;
- põletikulised veenid, mis võivad põhjustada trombe;
- õhupuudus või järsud ja tugevad hingamisraskused;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu;
- muutused maksafunktsiooni vereproovides;
- lööve, sügelus;
- neerukahjustus (sümptomid võivad hõlmata jalgade turset);
- valu rinnus, väsimus või unisus;
- probleemid süstekohas.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st

- vere valgeliblede hulga vähenemine - võib suurendada nakkuse ja palaviku ohtu;
- trombotsüütide hulga vähenemine - võib suurendada verejooksu ja verevalumite ohtu;
- vere punaliblede hulga vähenemine - võib tekitada nõrkustunnet, hingeldust või kahvatust;
- vererakkude hulga oluline vähenemine - võib tekitada nõrkustunnet, verevalumeid, suurendab nakkusohtu;
- lööve, huulte, suu või kõri paistetus, mis põhjustab hingamisraskusi (ülitundlikkus);
- madal veresuhkur;
- madal vere magneesiumisisaldus;
- madal vere albumiinisaldus;
- toitainete halb imendumine (vaegtoitumus);
- vere väike naatriumisisaldus (hüponatreemia);
- depressioon, unehäired;

- krambid, minestamine või nõrkustunne, pearinglus;
- naha kipitus-, kihelus- või torkimistunne (paresteesia);
- muutused vaimses seisundis (entsefalopaatia);
- maitsetundlikkuse muutused (düsgeusia);
- pööritustunne või peapööritus (vertiigo);
- südame rütmiprobleemid - liiga kiire või ebaühtlane, lisalöögid - võivad ilmuda südame elektrokardiogrammil (EKG);
- vereringeprobleemid;
- madal vererõhk;
- hingeldamine, kiirenenud hingamine, vere või veretäpilise röga köhimine, ninaverejooks;
- seedehäired;
- kõhukinnisus;
- puhitus (pingetunne kõhus);
- maksa suurenemine;
- maksapõletik;
- nahaprobleemid, punased või lillad laigud nahal (petehhiad), põletikuline nahk (dermatiit), juustekadu;
- seljavalu;
- jäsemete turse;
- nõrkustunne, tugev väsimus või unisus või üldine kehv enesetunne.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- anafülaksia (raske allergiline reaktsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cresembat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast “Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cresemba sisaldab

- Toimeaine on isavukonasool. Iga viaal sisaldab 372,6 mg isavukonasoonsulfaati, mis vastab 200 mg isavukonasoolile.
- Teised koostisosad (abiained) on mannitool (E421) ja väävelhape.

Kuidas Cresemba välja näeb ja pakendi sisu

Cresemba 200 mg on saadaval ühekordselt kasutatavas klaasviaalis infusioonilahuse kontsentraadi pulbrina.

Müügiloo hoidja

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Saksamaa

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

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)800 63 34 636

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Cresemba 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber tuleb enne infusiooni lahustada ja lahjendada.

Manustamiskõlblikuks muutmise

Üks viaal infusioonilahuse kontsentradi pulbrit tuleb muuta manustamiskõlblikuks, viies viaali 5 ml süstevett. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat sisaldab 40 mg isavukonasooli milliliitris. Viaali tuleb pulbri täielikuks lahustamiseks raputada. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb visuaalselt kontrollida, et välistada sademed ja värvimuutused. Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat peab olema selge ja ei tohi sisaldada tahkeid osakesi. Enne manustamist tuleb seda täiendavalt lahjendada.

Lahjendamine*Täiskasvanud ja lapsed kehakaaluga alates 37 kg*

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist tuleb kogu manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraat viaalist eemaldada ja viia infusioonikotti, mis sisaldab 250 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust või dekstroosi 50 mg/ml (5%) lahust. Infusioonilahus sisaldab ligikaudu 0,8 mg isavukonasooli ml kohta.

Lapsed kehakaaluga alla 37 kg

Infusioonilahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 0,4...0,8 mg isavukonasooli milliliitris. Suuremate kontsentratsioonide kasutamist tuleb vältida, sest need võivad põhjustada infusioonikohas paikset ärritust.

Lõpliku kontsentratsiooni saamiseks tuleb lastele antud annustamissoovituste kohane (vt lõik 3) nõuetekohane kogus manustamiskõlblikuks muudetud kontsentraati viaalist välja tõmmata ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab nõuetekohast kogust lahjendit. Infusioonikoti nõuetekohase mahu arvutamiseks kasutatakse järgmist valemit:

$$[\text{vajaminev annus (mg)} / \text{lõppkontsentratsioon (mg/ml)}] \times \text{kontsentraadi maht (ml)}$$

Kontsentraati võib lahjendada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse või dekstroosi 50 mg/ml (5%) lahusega.

Manustamine

Manustamiskõlblikuks muudetud kontsentradi lahjendamisel võib sellesse tekkida peen valge kuni läbipaistev isavukonasooliosakeste hõljum, mis ei setti (kuid jääb infusioonisüsteemi filtrisse). Lahjendatud lahust tuleb õrnalt segada või kotti kergelt rullida, et vähendada osakeste teket. Lahuse asjatut raputamist ja loksutamist tuleb vältida. Infusioonilahus tuleb manustada infusioonikomplektiga, mis on varustatud polüeetersulfoonist (PES) vahefiltriga (poorisuurusega 0,2 µm...1,2 µm). Kasutada võib infusioonipumpa ja see tuleb paigaldada infusioonikomplekti ette. Olenemata kasutatava infusioonimahuti suurusest tuleb täieliku annuse manustamise tagamiseks manustada mahuti kogu sisu.

Isavukonasooli ei tohi infundeerida liini või kanüüli kaudu, mida kasutatakse samaaegselt teiste intravenoossete toodetega.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C või 6 tunni jooksul toatemperatuuril.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine ja manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Võimalusel tuleb isavukonasooli intravenoosne manustamine teha 6 tunni jooksul alates manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest toatemperatuuril. Kui see ei ole võimalik, siis tuleb infusioonilahus lahjendamise järel kohe jahutada ja infusioon teha 24 tunni jooksul.

Olemasolev veeniinfusiooniliin tuleb loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või 50 mg/ml (5%) dekstroosilahusega.

Ravim on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Hävitage osaliselt kasutatud viaalid.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Cresemba 40 mg kõvakapslid Cresemba 100 mg kõvakapslid isavukonasool

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Cresemba ja milleks seda kasutatakse
2. Mida peate teadma enne Cresemba võtmist
3. Kuidas Cresembat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Cresembat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Cresemba ja milleks seda kasutatakse

Mis on Cresemba

Cresemba on seenevastane ravim, mis sisaldab toimeainet isavukonasooli.

Kuidas Cresemba toimib

Isavukonasool toimib, surmates nakkust põhjustavaid seeni või peatades nende kasvu.

Milleks Cresembat kasutatakse

Cresembat kasutatakse täiskasvanutel ja lastel alates 6 aasta vanusest järgmiste seennakkuste ravis:

- invasiivne aspergilloos, mida põhjustab rühma Aspergillus kuuluv seen;
- mukormükooos, mida põhjustab rühma Mucorales kuuluv seen (patsientidel, kellele ei sobi ravi amfoteritsiin B-ga).

2. Mida on vaja teada enne Cresemba võtmist

Cresembat ei tohi võtta

- kui olete isavukonasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on südamerütmi häire nimega „perekondlik lühikese QT-intervalli sündroom“;
- **kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:**
 - ketokonasool, mida kasutatakse seennakkuste puhul;
 - suured ritonaviiri annused (üle 200 mg iga 12 tunni järel), mida kasutatakse HIV puhul;
 - rifampitsiin ja rifabutiin, mida kasutatakse tuberkuloosi puhul;
 - karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
 - barbituraadid, nt fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ja unehäirete puhul;
 - fenütoiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
 - naistepunaürt, depressiooni ravis kasutatav taimne ravim;
 - efavirens, etraviriin, mida kasutatakse HIV puhul;
 - naftsilliin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Cresemba võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on varem esinenud allergilisi reaktsioone teiste asoolirühma seenevastaste ravimite, nt ketokonasooli, flukonasooli, itrakonasooli, vorikonasooli või posakonasooli suhtes;
- kui teil on raske maksahaigus. Arst peab teid jälgima võimalike kõrvaltoimete suhtes.

Olge tähelepanelik kõrvaltoimete suhtes

Lõpetage Cresemba võtmine ja teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- äkiline vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, huulte, suu või keele paistetus, tugev sügelus, higistamine, peapööritus või minestamine, kiire südame töö või südameklappimise tunne rinnus – need võivad olla raske allergilise reaktsiooni (anafülaksia) nähud.

Muutused maksatalitluses

Cresemba võib mõnel juhul mõjutada teie maksatalitlust. Teie arst võib teilt selle ravimi kasutamise ajal võtta vereproove.

Nahaprobleemid

Teatage kohe oma arstile, kui teil tekib raskekujulisi vilde nahale, suule, silmadele või suguelunditele.

Lapsed ja noorukid

Cresemba kapsleid ei tohi anda lastele vanuses 1...6 aastat, sest seda ravimvormi ei ole selles vanuserühmas uuritud. Lastele vanuses üle 6 aasta ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 32 kg võib arst määrata Cresemba 100 mg kapslid. Lastele või noorukitele, kes ei suuda neelata kapsleid, sobivad paremini selle ravimi teised ravimvormid – pidage nõu arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja Cresemba

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Samaaegsel manustamisel võivad mõned ravimid mõjutada Cresemba toimet või Cresemba mõjutada nende toimet.

Ärge kindlasti võtke seda ravimit ja teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- ketokonasool, mida kasutatakse seennakkuste puhul;
- suured ritonaviiri annused (üle 200 mg iga 12 tunni järel), mida kasutatakse HIV puhul;
- rifampitsiin ja rifabutiin, mida kasutatakse tuberkuloosi puhul;
- karbamasepiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
- barbituraadid, nt fenobarbitaal, mida kasutatakse epilepsia ja unehäirete puhul;
- fenütoiin, mida kasutatakse epilepsia puhul;
- naistepunaürt, depressiooni ravis kasutatav taimne ravim;
- efavirens, etraviriin, mida kasutatakse HIV puhul;
- naftsilliin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul.

Kui teie arst ei määra teisiti, siis ärge võtke seda ravimit ja teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- rufinamiid või teised ravimid, mis lühendavad elektrokardiogrammil QT-intervalli;
- aprepitant, mida kasutatakse iivelduse ja oksendamise vältimiseks vähiravis;
- prednisoon, mida kasutatakse reumatoidartriidi ravis;
- pioglitason, mida kasutatakse diabeedi ravis.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgnevatest ravimitest, kuna on võimalik, et annust tuleb muuta või ravi jälgida, et veenduda, kas ravi avaldab soovitud toimet:

- tsüklosporiin, takroliimus ja siroliimus, mida kasutatakse siiratud elundi äratõuke vältimiseks;
- tsüklofosfamiid, mida kasutatakse vähiravis;
- digoksiin, mida kasutatakse südamepuudulikkuse või ebakorrapärase südamerütmi ravis;
- kolhitsiin, mida kasutatakse podagra ravis;

- dabigatraaneteksilaat, mida kasutatakse trombide tekke vältimiseks puusa- või põlveliigese vahetamise operatsiooni järel;
- klaritromütsiin, mida kasutatakse bakteriaalsete nakkuste puhul;
- sakvinaaviir, fosamprenaviir, indinaviir, nevirapiin, lopinaviiri/ritonaviiri kombinatsioon, mida kasutatakse HIV ravis;
- alfentaniil, fentanüül, mida kasutatakse tugeva valuvaigistina;
- vinkristiin, vinblastiin, mida kasutatakse vähiravis;
- mükofenolaatmofetiil (MMF), mida kasutatakse transplantatsioonipatsientidel;
- midasolaam, mida kasutatakse raskekujulise unetuse ja stressi puhul;
- bupropioon, mida kasutatakse depressiooni ravis;
- metformiin, mida kasutatakse diabeedi ravis;
- daunorubiin, doksorubiin, imatiniib, irinotekaan, lapatiniib, mitoksantroon, topotekaan, mida kasutatakse erinevate vähivormide puhul.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ärge võtke Cresembat rasedana, kui teie arst ei ole teid selleks juhendanud. Hetkel ei ole teada, kas see võib teie sündimata last mõjutada või kahjustada.

Ärge toitke last rinnaga, kui te võtate Cresembat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Cresemba võib teil põhjustada segadustunnet, väsimust ja unisust. See võib ka põhjustada teadvusekaotust. Seetõttu olge autojuhtimisel ja masinatega töötamisel väga ettevaatlik.

3. Kuidas Cresembat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitavad annused on järgmised:

Täiskasvanud patsiendid		
Algannus (kolm korda ööpäevas) ¹		Tavapärane annus pärast esimest kahte päeva: üks kord ööpäevas ²
iga 8 tunni järel 1. ja 2. päeval	ööpäevane koguannus 1. ja 2. päeval	
Kaks 100 mg kapslit	Kuus 100 mg kapslit	Kaks 100 mg kapslit
¹ Kokku kuus annust.		
² Alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase algannuse manustamist.		

Lapsed vanuses 6...< 18 aastat			
Kehakaal (kg)	Algannus (kolm korda ööpäevas)¹		Tavapärane annus pärast esimest kahte päeva: üks kord ööpäevas²
	iga 8 tunni järel 1. ja 2. päeval	ööpäevane koguannus 1. ja 2. päeval	
16...< 18 kg	Kaks 40 mg kapslit	Kuus 40 mg kapslit	Kaks 40 mg kapslit
18...< 25 kg	Kolm 40 mg kapslit	Üheksa 40 mg kapslit	Kolm 40 mg kapslit
25...< 32 kg	Neli 40 mg kapslit	Kaksteist 40 mg kapslit	Neli 40 mg kapslit
32...< 37 kg	Üks 100 mg kapsel ja kaks 40 mg kapslit	Kolm 100 mg kapslit ja kuus 40 mg kapslit	Üks 100 mg kapsel ja kaks 40 mg kapslit
≥ 32 kg	Viis 40 mg kapslit või kaks 100 mg kapslit	Viisteist 40 mg kapslit või kuus 100 mg kapslit	Viis 40 mg kapslit või kaks 100 mg kapslit
¹ Kokku kuus annust.			
² Alustada tuleb 12...24 tundi pärast viimase algannuse manustamist.			

Kasutamine lastel ja noorukitel

Cresemba 100 mg kapslite kasutamist ei ole lastel ega noorukitel uuritud. Arst võib määrata Cresemba 100 mg kapslid lastele ja noorukitele kehakaaluga vähemalt 32 kg.

Lastele või noorukitele, kes ei suuda neelata kapsleid, sobivad paremini selle ravimi teised ravimvormid – pidage nõu arsti või apteekriga.

Te võtate seda annust, kuni teie arst teavitab teid muudatusest. Ravi Cresembaga võib kesta üle 6 kuu, kui arst seda vajalikuks peab.

Kapsleid võib võtta toiduga või ilma. Neelake kapslid tervena alla. Ärge näridge, purustage, lahustage ega avage kapsleid.

Kui te võtate Cresembat rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Cresembat rohkem, kui ette nähtud, siis pidage kohe nõu arstiga või minge haiglasse.

Võtke ravimi pakend kaasa, et arst teaks, mida te manustanud olete.

Teil võib esineda rohkem kõrvaltoimeid, nagu:

- peavalu, pööritustunne, rahutus ja unisus;
- kihelus, vähenenud puuetundlikkus või suu vähenenud tundlikkus;
- probleemid asjade teadvustamisega, kuumahood, ärevus, liigesevalu;
- maitsemuutused, suukuivus, kõhulahtisus, oksendamine;
- südamepekslemine, kiirenenud südamerütm, tundlikkus valguse suhtes.

Kui te unustate Cresembat võtta

Võtke kapslid kohe, kui meenub. Samas, kui järgmise annuseni on vähe jäänud, siis jätke ununenud annus vahele.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Cresemba võtmise

Ärge katkestage Cresemba võtmist enne, kui teie arst on teile nii öelnud. Tähtis on, et jätkaksite selle ravimi võtmist niikaua, kui arst seda ütleb. Nii on kindel, et seennakkus ravitakse välja.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Cresemba võtmine ja teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- raske allergiline reaktsioon (anafülaksia), näiteks äkiline vilistav hingamine, hingamisraskused, näo, huulte, suu või keele paistetus, tugev sügelus, higistamine, peapööritus või minestamine, kiire südame töö või südameklappimise tunne rinnus.

Teatage kohe oma arstile, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

- raskekujulised villid nahal, suul, silmadel või genitaalidel.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Sage: võib mõjutada kuni ühte inimest 10-st

- vere madal kaaliumisisaldus;
- isu vähenemine;
- segasus (deliirium);
- peavalu;
- unisus;
- põletikulised veenid, mis võivad põhjustada trombe;
- õhupuudus või järsud ja tugevad hingamisraskused;
- iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu;
- muutused maksafunktsiooni vereproovides;
- lööve, sügelus;
- neerukahjustus (sümptomid võivad hõlmata jalgade turset);
- valu rinnus, väsimus või unisus;
- probleemid süstekohas.

Aeg-ajalt: võib mõjutada kuni ühte inimest 100-st

- vere valgeliblede hulga vähenemine - võib suurendada nakkuse ja palaviku ohtu;
- trombotsüütide hulga vähenemine - võib suurendada verejooksu ja verevalumite ohtu;
- vere punaliblede hulga vähenemine - võib tekitada nõrkustunnet, hingeldust või kahvatust;
- vererakkude hulga oluline vähenemine - võib tekitada nõrkustunnet, verevalumeid, suurendab nakkusohtu;
- lööve, huulte, suu või kõri paistetus, mis põhjustab hingamisraskusi (ülitundlikkus);
- madal veresuhkur;
- madal vere magneesiumisisaldus;
- madal vere albumiinisaldus;
- toitainete halb imendumine (vaegtoitumus);
- vere väike naatriumisisaldus (hüponatreemia);
- depressioon, unehäired;
- krampid, minestamine või nõrkustunne, pearinglus;
- naha kipitus-, kihelus- või torkimistunne (paresteesia);
- muutused vaimses seisundis (entsefalopaatia);
- maitsetundlikkuse muutused (düsgeusia);
- pööritustunne või peapööritus (vertiigo);
- südame rütmiprobleemid - liiga kiire või ebaühtlane, lisalöögid - võivad ilmned südame elektrokardiogrammil (EKG);
- vereringeprobleemid;
- madal vererõhk;
- hingeldamine, kiirenenud hingamine, vere või veretäpilise röga köhimine, ninaverejooks;
- seedehäired;
- kõhukinnisus;
- puhitus (pingetunne kõhus);
- maksa suurenemine;
- maksapõletik;
- nahaprobleemid, punased või lillad laigud nahal (petehhiad), põletikuline nahk (dermatiit), juustekadu;

- seljavalu;
- jäsemete turse;
- nõrkustunne, tugev väsimus või unisus või üldine kehv enesetunne.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed:

- anafülaksia (raske allergiline reaktsioon).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Cresembat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast “Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Cresemba sisaldab

- Toimeaine on isavukonasool. Iga kapsel sisaldab kas 74,5 mg isavukonasoonsulfaati, mis vastab 40 mg isavukonasoolile (Cresemba 40 mg kõvakapslid), või 186,3 mg isavukonasoonsulfaati, mis vastab 100 mg isavukonasoolile (Cresemba 100 mg kõvakapslid).
- Teised koostisosad on:
 - kapsli sisu: magneesiumtsitraat (veevaba), mikrokristalliline tselluloos (E460), talk (E553b), veevaba kolloidne ränidioksiid, steariinhape;
 - Cresemba 40 mg kõvakapslite kest: hüpromelloos, punane raudoksiid (E172), titaandioksiid (E171);
 - Cresemba 100 mg kõvakapslite kest: hüpromelloos, punane raudoksiid (E172) (ainult kapsli kest), titaandioksiid (E171), gellankummi, kaaliumatsetaat, dinaatriumedetaat, naatriumlaurüülsulfaat.
 - trükitint: šellak (E904), propüleenglükool (E1520), kaaliumhüdrosiid, must raudoksiid (E172).

Kuidas Cresemba välja näeb ja pakendi sisu

Cresemba 40 mg kõvakapslid on punakaspruunid kapslid, mille kapslikaanel on mustas kirjas „CR40“.

Cresemba 100 mg kõvakapslid on punakaspruuni kapslikehaga, millele on mustas kirjas “100” ja mille valgel kapslikaanel on mustas kirjas “C”.

Cresemba 40 mg kõvakapslid on saadaval pappkarpides, mis sisaldavad 35 kapslit. Iga karp sisaldab 7 alumiiniumblitrit, igas 5 kapslit.

Cresemba 100 mg kõvakapslid on saadaval valgetes kartongkarpides, mis sisaldavad 14 kapslit. Iga karp sisaldab 2 alumiiniumblistrit, kummaski 7 kapslit.

Iga kapslitasku on ühendatud taskuga, mis sisaldab desikanti kapsli kaitsmiseks niiskuse eest.

Ärge torgake desikanti sisaldavat blistrit.

Ärge neelake ega kasutage desikanti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Ühendkuningriik (Põhja-Iirimaa)

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

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)800 63 34 636

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

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

Sverige

Unimedic Pharma AB

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet isavukonasooli perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades hüponatreemia kohta saadaolevaid andmeid kliinilistest uuringutest, kirjandusest ja spontaansetest teadetest, sh 23 lähedases ajalises seoses olevat juhtu, 11 kõrvaltoime taandumise või vähenemise juhtu pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist ja 1 kõrvaltoime taastekke juht ravi uuesti alustamisel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjuslikku seost isavukonasooli ja hüponatreemia vahel vähemalt põhjendatult võimalikuks. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et isavukonasooli sisaldavate ravimpreparaatide ravimiteabesse tuleb teha asjakohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Isavukonasooli kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et isavukonasooli sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.