

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CRESEMBA 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af ísavúkónazóli (sem 372,6 mg af ísavúkónazóníumsúlfati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
Hvítt eða gult duft

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CRESEMBA er ætlað sjúklingum 1 árs og eldri til meðferðar við

- ífarandi ýrummyglu (aspergillosis)
- okmyglusveppasýki (mucormycosis) hjá sjúklingum þar sem amfóterícín B á ekki við (sjá kafla 4.4 og 5.1)

Hafa skal til hliðsjónar opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sveppalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hægt er að hefja snemmbæra meðferð (fyrirbyggjandi eða greiningarmiðaða meðferð) á meðan beðið er eftir staðfestingu sjúkdóms úr sértækum greiningarprófum. Hins vegar skal aðlaga sveppameðferðina til samræmis um leið og niðurstöður fást.

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir er að finna í eftirfarandi töflu:

Tafla 1 Ráðleggingar um skammta

	Hleðsluskammtur (á 8 klst. fresti fyrstu 48 klst.)¹	Viðhaldsskammtur (einu sinni á dag)²
Fullorðnir	200 mg ísavúkónazól (1 hettuglas) ³	200 mg ísavúkónazól (1 hettuglas) ³
Börn frá 1 árs til 18 ára		
Líkamsþyngd ≥ 37 kg	200 mg ísavúkónazól (1 hettuglas) ³	200 mg ísavúkónazól (1 hettuglas) ³
Líkamsþyngd < 37 kg	5,4 mg/kg ísavúkónazól	5,4 mg/kg ísavúkónazól
¹ Alls 6 gjafir.		
² Viðhaldsskammtur: Byrjað 12 til 24 klst. eftir síðasta hleðsluskammt.		
³ Eftir blöndun og þynningu.		

Hámark hvers einstaks hleðslu- eða daglegs viðhaldsskammts sem gefa má börnum er 200 mg af ísavúkónazóli.

Lengd meðferðar skal ákveðin samkvæmt klínískri svörun (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal vel jafnvægi ávinnings og áhættu við langtíma meðferð sem er lengri en 6 mánuðir (sjá kafla 5.1 og 5.3).

Skipt yfir í ísavúkónazól til inntöku

CRESEMBA er fáanlegt sem 100 mg og 40 mg hörð hylki. Á grundvelli hins háa aðgengis eftir inntöku (98%, sjá kafla 5.2) má skipta á milli gjafar í bláæð og inntöku samkvæmt klínískri ábendingu. Fyrir nákvæmar ráðleggingar um skammta, vinsamlegast sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir CRESEMBA 40 mg og 100 mg hörð hylki.

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum, hins vegar er reynsla hjá öldruðum sjúklingum takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að setja fram ráðlagðar skammtastærðir fyrir börn með skerta nýrnastarfsemi þar sem engin viðeigandi gögn liggja fyrir.

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Ekki er hægt að setja fram ráðlagðar skammtastærðir fyrir börn með skerta lifrastarfsemi þar sem engin viðeigandi gögn liggja fyrir.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ísavúkónazóls hjá börnum yngri en 1 árs.

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

CRESEMBA verður að blanda og síðan þynna í styrk sem samsvarar á bilinu 0,4 til 0,8 mg/ml af ísavúkónazóli fyrir gjöf með innrennsli í bláæð á a.m.k. 1 klst. til að draga úr hættu á innrennslistengdum aukaverkunum. Forðast skal hærri styrk þar sem hann getur valdið staðbundinni ertingu á innrennslistað. Innrennslið verður að gefa með innrennslissetti sem inniheldur slöngusíu með örholóttri himnu úr pólýetersúlfóni (PES) með gatastærðinni 0,2 µm til 1,2 µm. CRESEMBA má aðeins gefa sem innrennsli í bláæð.

Nákvæmar leiðbeiningar um blöndun og þynningu CRESEMBA fyrir gjöf má finna í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf með ketókónazóli (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf með háum skammti af rítónavíri (>200 mg á 12 klst. fresti) (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf öflugra CYP3A4/5 virkja eins og rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, langverkandi barbitúrata (t.d. fenóbarbítals), fenýtóíns og jóhannesarjurtar eða miðlungsöflugra CYP3A4/5 virkja eins og efavírenz, nafcillíns og etravíríns (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með arfbundið heilkenni styttingar á QT-bili (familial short QT syndrome) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð gegn ísavúkónazóli geta valdið aukaverkunum sem geta m.a. verið: bráðaofnæmisviðbrögð, lágþrýstingur, öndunarbilun, mæði, lyfjaútbrot, kláði og útbrot (sjá kafla 4.8). Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með ísavúkónazóli og hefja viðeigandi læknismeðferð.

Gæta skal varúðar við ávísun ísavúkónazóls til sjúklinga með ofnæmi fyrir öðrum azól-sveppalyfjum.

Innrennslistengdar aukaverkanir

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengdar aukaverkanir við gjöf á ísavúkónazóli í bláæð, þ.m.t. lágþrýsting, andnað, svima, náladofa, ógleði og höfuðverk (sjá kafla 4.8). Komi þessi viðbrögð fram skal stöðva innrennslið.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með azól sveppalyfjum. Fáir sjúklingar alvarlega aukaverkun í húð skal hætta gjöf CRESEMBA.

Hjarta og æðakerfi

QT-stytting

Arfbundið heilkenni styttingar á QT-bili (familial short QT syndrome) er frábending fyrir gjöf ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Í rannsókn á QT-bili hjá heilbrigðum einstaklingum, stytta ísavúkónazól QTc-bilið með styrkleikatengdum hætti. Fyrir 200 mg skömmtunina var mismunur á meðaltali minnstu kvaðrata (LSM) samanborið við lyfleysu 13,1 ms 2 klst. eftir inntöku [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Aukning á skammtinum í 600 mg leiddi til mismunar á meðaltali minnstu kvaðrata samanborið við lyfleysu upp á 24,6 ms 2 klst. eftir inntöku [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Gæta skal varúðar þegar ísavúkónazóli er ávísað til sjúklinga sem nota önnur lyf sem vitað er að lækka QT-bilið, svo sem rúfínamíð.

Hækkaðir lifrartransamínasar eða lifrabólga

Tilkynnt hefur verið um hækkun á lifrartransamínösum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Sjaldan þarf að hætta notkun ísavúkónazóls vegna þessarar hækkunar á lifrartransamínösum. Íhuga skal eftirlit með lifrarensímum samkvæmt klínískri ábendingu. Greint hefur verið frá lifrabólgu við notkun azól sveppalyfja, þ.m.t. ísavúkónazóls.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum m.t.t. hugsanlegra eiturverkana lyfja (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

CYP3A4/5 hemlar

Ketókónazól er frábending (sjá kafla 4.3). Fyrir öfluga CYP3A4 hemilinn lópínavír/rítónavír kom fram tvöföld aukning á útsetningu ísavúkónazóls. Hjá öðrum öflugum CYP3A4/5 hemlum má búast við áhrifum sem ekki eru eins greinileg.

Skammtaaðlögun ísavúkónazóls er ekki nauðsynleg við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4/5 hemlum, þó skal gæta varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist (sjá kafla 4.5).

CYP3A4/5 virkjar

Samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja eins og aprepítants, prednisóns og píóglítazóns getur leitt til vægrar til meðalmikillar lækkunar á plasmabéttni ísavúkónazóls og forðast skal samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja nema hugsanlegur ávinningur sé talinn vega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

CYP3A4/5 hvarfefni, þ.m.t. ónæmisbælandi lyf

Ísavúkónazól getur talist meðalöflugur hemill á CYP3A4/5 og almenn útsetning fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 getur aukist við samhliða notkun ísavúkónazóls. Samhliða notkun ísavúkónazóls með CYP3A4 hvarfefnum eins og ónæmisbælandi lyfjunum takrólímus, sírólímus eða cíklosporín getur aukið almenna útsetningu fyrir þessum lyfjum. Viðeigandi eftirlit með blóðþéttni og skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við samhliða gjöf (sjá kafla 4.5).

CYP2B6 hvarfefni

Ísavúkónazól er virkir á CYP2B6. Almenn útsetning fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6 getur minnkað við samhliða notkun ísavúkónazóls. Því skal gæta varúðar þegar CYP2B6 hvarfefni, sérstaklega lyf með þröngt skammtabil eins og kýklófosfamíð, eru gefin samhliða ísavúkónazóli. Notkun á CYP2B6 hvarfefninu efavírenz með ísavúkónazóli er frábending vegna þess að efavírenz er meðalöflugur virkir á CYP3A4/5 (sjá kafla 4.3).

P-gp hvarfefni

Ísavúkónazól getur aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru P-gp hvarfefni. Skammtaaðlögun lyfja sem eru P-gp hvarfefni, sérstaklega lyfja með þröngt skammtabil eins og dígoxín, kolkísín og dabígaþran etexílat, kann að vera nauðsynleg við samhliða gjöf ísavúkónazóls (sjá kafla 4.5).

Takmarkanir á klínískum upplýsingum

Klínískar upplýsingar um ísavúkónazól við meðferð á okmyglusveppasýki eru takmarkaðar og samanstanda af gögnum úr einni framsýnni, klínískri rannsókn án samanburðar hjá 37 fullorðnum sjúklingum með staðfesta eða líklega okmyglusveppasýki sem fengu ísavúkónazól sem aðalmeðferð, eða vegna þess að önnur sveppalyf (aðallega amfóterícín B) áttu ekki við.

Klínískar upplýsingar um verkun einstakra *Mucorales* tegunda eru mjög takmarkaðar, oft frá einum eða tveimur sjúklingum (sjá kafla 5.1). Upplýsingar um næmi voru aðeins til staðar í fáum tilvikum. Þessar upplýsingar benda til þess að sú þéttni ísavúkónazóls sem þarf til hömlunar *in vitro* sé mjög breytileg milli ættkvísla/tegunda *Mucorales* og almennt hærri en sú þéttni sem þarf til að hamla *Aspergillus* tegundum. Það skal tekið fram að ekki var gerð skammtarannsókn á okmyglusveppasýki (mucormycosis) og sjúklingar fengu sama skammt af ísavúkónazóli eins og notaður var til að meðhöndla ífarandi ýrumyglu (aspergillosis).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleiki lyfja til að hafa áhrif á lyfjahvörf ísavúkónazóls.

Ísavúkónazól er hvarfefni CYP3A4 og CYP3A5 (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf lyfja sem eru CYP3A4 og/eða CYP3A5 hemlar geta aukið plasmabéttni ísavúkónazóls. Samhliða gjöf lyfja sem eru CYP3A4 og/eða CYP3A5 virkjar geta dregið úr plasmabéttni ísavúkónazóls.

Lyf sem hamla CYP3A4/5

Samhliða gjöf ísavúkónazóls með öfluga CYP3A4/5 hemlinum ketókónazóli er frábending, þar sem lyfið getur marktækt aukið plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Fyrir öfluga CYP3A4 hemilinn lópínavír/rítónavír kom fram tvöföld aukning á útsetningu ísavúkónazóls. Fyrir aðra öfluga CYP3A4 hemla svo sem klarítrómýsín, indínavír og sakvínavír má búast við að áhrifin verði ekki eins greinileg miðað við hlutfallslega virkni þeirra. Skammtaaðlögun ísavúkónazóls er ekki nauðsynleg við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4/5 hemlum, þó skal gæta varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist (sjá kafla 4.4).

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg fyrir meðalöfluga eða væga CYP3A4/5 hemla.

Lyf sem virkja CYP3A4/5

Samhliða gjöf ísavúkónazóls með öflugum CYP3A4/5 virkjum eins og rífampicíni, rífabútíni, karbamazepíni, langverkandi barbitúrötum (t.d. fenóbarbítali), fenýtóíni og jóhannesarjurt eða miðlungsöflugum CYP3A4/5 virkjum eins og efavírenzi, nafcillíni og etravíríni er frábending, þar sem þessi lyf geta dregið verulega úr plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf með vægum CYP3A4/5 virkjum eins og aprepítanti, prednisóni og píóglítazóni getur leitt til vægrar til meðalmikillar lækkunar á plasmabéttni ísavúkónazóls og forðast skal samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja nema hugsanlegur ávinningur sé talinn vega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf með háum skömmtum af rítónavíri (>200 mg eða meira tvisvar á dag) er frábending, þar sem rítónavír í háum skömmtum getur örvað CYP3A4/5 og dregið úr plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Hugsanleg áhrif ísavúkónazóls á útsetningu annarra lyfja

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4/5

Ísavúkónazól er miðlungsöflugur CYP3A4/5 hemill, samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4/5 getur aukið plasmabéttni þessara lyfja.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6

Ísavúkónazól er vægur CYP2B6 virkir og samhliða gjöf ísavúkónazóls getur valdið minnkaðri plasmabéttni CYP2B6 hvarfefna.

Lyf sem eru flutt með P-gp í þörmum

Ísavúkónazól er vægur hemill á P-glýkóprótein (P-gp) og samhliða gjöf ísavúkónazóls getur leitt til aukinnar plasmabéttni P-gp hvarfefna.

Lyf sem eru flutt með BCRP

Ísavúkónazól er *in vitro* hemill á BCRP og því getur plasmabéttni hvarfefna BCRP aukist. Gæta skal varúðar þegar ísavúkónazól er gefið samhliða hvarfefnum BCRP.

Lyf sem skiljast út um nýru með flutningspróteinum

Ísavúkónazól er vægur hemill á lífrænt katjónaflutningsprótein 2 (OCT2). Samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni OCT2 getur aukið plasmabéttni þessara lyfja.

Úridín tvífosfat-glúkúrónósýl (UGT) hvarfefni

Ísavúkónazól er vægur hemill á UGT. Samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni UGT getur valdið vægri aukningu á plasmabéttni þessara lyfja.

Tafla yfir milliverkanir

Milliverkanir milli ísavúkónazóls og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 2 (aukning er sýnd sem „↑“, lækkun sem „↓“), raðað eftir meðferðarflokki. Nema annað sé tekið fram, hafa rannsóknir sem lýst er í töflu 2 verið framkvæmdar hjá fullorðnum með ráðlögðum skömmtum af ísavúkónazóli.

Tafla 2 Milliverkanir

Samhliða gefið lyf eftir lyfjaflokkum	Áhrif á lyfjastyrkleika/ breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Krampaleysandi lyf		
Karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóín (öflugir CYP3A4/5 virkjar)	Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls (CYP3A örvun með karbamazepíni, fenýtóíni og lang-verkandi barbitúrötum eins og fenóbarbitalil).	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og karbamazepíns, fenýtóíns og langverkandi barbitúrata eins og fenóbarbítals er frábending.
Sýklalyf		
Rífampicín (öflugur CYP3A4/5 örvi)	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og rífampicíns er frábending.
Rífabútín (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og rífabútíns er frábending.
Nafcillín (meðalöflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og nafcillíns er frábending.
Klarítrómýsín (öflugur CYP3A4/5 hemill)	Ekki rannsakað. Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist.
Sveppalyf		
Ketókónazól (öflugur CYP3A4/5 hemill)	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 hömlun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og ketókónazóls er frábending.

Jurtalyf		
Jóhannesarjurt (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4 örvun).	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og Jóhannesarjurtar er frábending.
Óncemibælandi lyf		
Cíklósporín, sírólímus og takrólímus (CYP3A4/5 hvarfefni)	Cíklósporín: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sírólímus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrólímus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Cíklósporín, sírólímus og takrólímus: fylgjast skal með plasmaþéttni og aðlaga skammta eftir þörfum.
Mýkófenólat mófetíl (MMF) (UGT hvarfefni)	Mýkófenólat-sýra (MPA, virkt umbrotsefni): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. MMF: eftirlit vegna MPA-tengdra eiturverkana er ráðlagt.
Prednisón (CYP3A4 hvarfefni)	Prednisólón (virkt umbrotsefni): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 hömlun) Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan.
Ópíóíðar		
Stuttverkandi ópíóíðar (alfentanýl, fentanýl) (CYP3A4/5 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni stuttverkandi ópíóíða getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun).	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Stuttverkandi ópíóíðar (alfentanýl, fentanýl): nákvæmt eftirlit m.t.t. eiturhrifa og skammtaminnkun ef þörf krefur.
Metadón (CYP3A4/5, 2B6 og 2C9 hvarfefni)	S-metadón (óvirkt ópíóðaraðbrigði) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% stytting á endanlegum helmingunartíma R-metadón (óvirkt ópíóðaraðbrigði). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6 örvun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metadón: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Krabbameinslyf		
Vinka alkalóíðar (vínkristín, vínblastín)	Ekki rannsakað. Þéttni vinka alkalóíða getur aukist.	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg.

(P-gp hvarfefni)	(P-gp hömlun)	Vinka alkalóíðar: nákvæmt eftirlit m.t.t. eiturverkana lyfja og skammtaminnkun ef þörf krefur.
Cýklófosfamíð (CYP2B6, CYP3A4 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni cýklófosfamíðs getur aukist eða dregið úr henni. (CYP2B6 örvun, CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Cýklófosfamíð: nákvæmt eftirlit m.t.t. skorts á verkun eða aukinni eiturverkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Metótrexat (BCRP, OAT1, OAT3 hvarfefni)	Metótrexat: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hýdroxýumbrotsefni: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Verkunarmáti óþekktur)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metótrexat: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Önnur krabbameinslyf (dánórúbisín, doxórúbisín, imatiníb, irinótecan, lapatiníb, mítóxantrón, tópótecan) (BCRP hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni dánórúbisíns, doxórúbisíns, imatiníbs, irinótecan, lapatiníbs, mítóxantións og tópótecan getur aukist. (BCRP hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dánórúbisín, doxórúbisín, imatiníb, irinótecan, lapatiníb, mítóxantrón eða tópótecan: fylgjast skal vel með merkjum um eiturverkanir lyfja og minnka skammta ef þörf krefur.
Ógleðistillandi lyf		
Aprepitant (vægur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhætta.
Sykursýkislyf		
Metformín (OCT1, OCT2 og MATE1 hvarfefni)	Metformín: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metformín: skammtalækkun getur verið nauðsynleg.
Repagliníð (CYP2C8 og OATP1B1 hvarfefni)	Repagliníð: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Repagliníð: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Píóglítazón (vægur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhætta.
Segavarnarlyf		
Dabígastran etexílat (P-gp hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni dabígastran etexílat getur aukist. (P-gp hömlun).	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dabígastran etexílat hefur þröngan lækningalegan stuðul og hafa skal eftirlit með og minnka skammtinn ef þörf krefur.

Warfarín (CYP2C9 hvarfefni)	S-warfarín AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarín AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Warfarín: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Andretróveirulyf		
Lópínavír 400 mg / Rítónavír 100 mg (CYP3A4/5 öflugir hemlar og hvarfefni)	Lópínavír: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Rítónavír: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Verkunarmáti óþekktur) Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Lópínavír/rítónavír: Engin skammtaaðlögun fyrir lópínavír 400 mg/rítónavír 100 mg á 12 klst. fresti er nauðsynleg, en hafa skal nákvæmt eftirlit með skorti á veirueyðandi verkun.
Rítónavír (í skömmtum >200 mg á 12 klst. fresti) (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Rítónavír í háum skömmtum getur dregið marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls með háum skömmtum af rítónavíri (>200 mg á 12 klst. fresti eða hærri) er frábending.
Efavírenz (CYP3A4/5 meðalöflugur virkir og CYP2B6 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni efavírenz. (CYP2B6 örvun) Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og efavírenz er frábending.
Etravírín (meðalöflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og etravíríns er frábending.
Indínavír (CYP3A4/5 öflugur hemill og hvarfefni)	Indínavír: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} X: ↓ 52% (Verkunarmáti óþekktur) Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Indínavír: nákvæmt eftirlit m.t.t. skorts á veirueyðandi verkun og skammtahækkun ef þörf krefur.
Sakvínavír (öflugur CYP3A4 hemill)	Ekki rannsakað. Þéttni sakvínavírs getur minnkað (eins og sést með lópínavíri/rítónavíri) eða aukist. (CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Sakvínavír: Nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða

	Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur
Aðrir próteasahemlar (t.d. fosamprenavír) (CYP3A4/5 öflugir og meðalöflugir hemlar og hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni próteasahemils getur minnkað (eins og sést með lópinavíri/rítónavíri) eða aukist. (CYP3A4 hömlun) Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Próteasahemlar: nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Önnur NNRTI (t.d. nevírapín) (CYP3A4/5 og 2B6 virkjar og hvarfefni)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni NNRTI (CYP2B6 örvun með ísavúkónazóli) eða hún aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. NNRT: Nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Sýrubindandi lyf		
Esómeprazól (CYP2C19 hvarfefni og pH í maga ↑)	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Esómeprazól: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Ómeprazól (CYP2C19 hvarfefni og pH í maga ↑)	Ómeprazól: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Ómeprazól: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Lípiðlækkandi lyf		
Atorvastatín og önnur statín (CYP3A4 hvarfefni, t.d. símvastatín, lovastatín, rosuvastatín) (CYP3A4/5 og/eða BCRP hvarfefni)	Atorvastatín : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Önnur statín voru ekki rannsökuð. Þéttni statína getur aukist. (CYP3A4/5 eða BCRP hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Samkvæmt niðurstöðum með atorvastatíni er skammtaaðlögun statína ekki nauðsynleg. Eftirlit með dæmigerðum aukaverkunum statína er ráðlagt.
Lyf við hjartsláttartruflunum		
Dígoxín (P-gp hvarfefni)	Dígoxín: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dígoxín: fylgjast skal með dígoxíni í sermi og nota til skammtaaðlögunar dígoxíns.
Getnaðarvarnartöflur		
Etínýlestradíól og noretíndrón (CYP3A4/5 hvarfefni)	Etínýlestradíól AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretíndrón AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Etínýlestradíól og noretíndrón: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Hólastíllandi lyf		
Dextrómetorfan (CYP2D6 hvarfefni)	Dextrómetorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrómetorfan (virkt umbrotsefni): AUC _{inf} : ↑ 4%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dextrómetorfan: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.

	$C_{\max}$: ↓ 2%	
Benzodiazepín		
Mídazólám (CYP3A4/5 hvarfefni)	Mídazólám til inntöku: AUC_{inf} : ↑ 103% $C_{\max}$: ↑ 72% (CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Mídazólám: ráðlagt er að fylgjast vel með klínískum einkennum og að minnka skammta ef þörf krefur.
Þvagsýrugigtarlyf		
Kolkisín (P-gp hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni kolkisíns getur aukist. (P-gp hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Kolkisín hefur þröngan lækningalegan stuðul og fylgjast skal með og minnka skammtinn ef þörf krefur.
Náttúruvörur		
Kaffín (CYP1A2 hvarfefni)	Kaffín: AUC_{inf} : ↑ 4% $C_{\max}$: ↓ 1%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Kaffín: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Reykingalyf		
Búprópíón (CYP2B6 hvarfefni)	Búprópíón: AUC_{inf} : ↓ 42% $C_{\max}$: ↓ 31% (CYP2B6 örvun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Búprópíón: skammtahækkun ef þörf krefur.
NNRTI, víxlrítahemill annar en núkleósíðhliðstæða, P-gp, P-glýkóprótein. a) % lækun á meðaltali lággilda b) Indínavír var aðeins rannsakað eftir gjöf á stökum 400 mg skammti af ísavúkónazóli. AUC_{inf} = svæði undir plasmabéttni-tímasniðinu framreiknað óendanlega; AUC_{tau} = svæði undir plasmabéttni-tímasniðinu á 24 klst. bilinu við jafnvægi; $C_{\max}$ = hámarksþéttni í plasma; $C_{\min,ss}$ = lággildi við jafnvægi.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CRESEMBA á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

CRESEMBA má ekki nota á meðgöngu nema hjá sjúklingum með alvarlegar eða hugsanlega lífshættulegar sveppasýkingar, þar sem nota má ísavúkónazól ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Konur á barneignaraldri

CRESEMBA er ekki ætlað til notkunar handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi lyfhrifa/eiturefnafræðilegar upplýsingar hafa sýnt fram á að ísavúkónazól/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með CRESEMBA stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ísavúkónazóls á frjósemi manna. Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á skerta frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ísavúkónazól hefur væga tilhneigingu til að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar skulu forðast akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir rugli, svefnhöfða, yfirliði og/eða svima.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu meðferðartengdu aukaverkanir hjá fullorðnum voru hækkuð lifrarpróf (7,9%), ógleði (7,4%), uppköst (5,5%), mæði (3,2%), kviðverkir (2,7%), niðurgangur (2,7%), viðbrögð á stungustað (2,2%), höfuðverkur (2,0%), blóðkalíumlækkun (1,7%) og útbrot (1,7%).

Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til þess að meðferð með ísavúkónazóli var hætt hjá fullorðnum voru ringlun (0,7%), bráð nýrnabilun (0,7%), hækkuð gildi gallrauða (0,5%), krampar (0,5%), andnauð (0,5%), flogaveiki (0,5%), öndunarbílun (0,5%) og uppköst (0,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 3 sýnir aukaverkanir ísavúkónazóls við meðferð á ífarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum, skráðar eftir líffæraflokki og tíðni.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3 Samantekt á aukaverkunum samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð [^] , blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð [^] , blóðleysi [^]
Ónæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi [^]
Tíðni ekki þekkt	Bráðaðnæmisviðbrögð*
Efnaskipti og næring	
Algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðmagnesiumlækkun, blóðsykurslækkun, albúmínskortur, vannæring [^] blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Óráð ^{^#}
Sjaldgæfar	Þunglyndi, svefnleysi [^]
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, svefnhöfgi
Sjaldgæfar	Krampar [^] , yfirlið, sundl, náladofi [^] , heilakvilli, næryfirlið, taugakvilli í útlimum, bragðtruflun
Eyru og vöfundarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar	Gáttatif, hraðtaktur, hægláttur [^] , hjartsláttarónot, gáttaflókt, stytting QT-bils á hjartalínuriti, ofanslegilshraðtaktur, aukaslög frá sleglum, ofanslegilsaukaslög
Æðar	
Algengar	Segabláæðabólga [^]
Sjaldgæfar	Blóðrásarbilun, lágþrýstingur
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Algengar	Mæði [^] , bráð öndunarbílun [^]
Sjaldgæfar	Berkjukrampi, hraðöndun, blóðhósti, blóðnasir
Meltingarfæri	
Algengar	Uppköst, niðurgangur, ógleði, kviðverkir [^]
Sjaldgæfar	Meltingartruflun, hægðatregða, uppþemba
Lifur og gall	
Algengar	Hækkuð lifrarpróf ^{^#}
Sjaldgæfar	Lifrarstækkun, lifrabólga
Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot [^] , kláði
Sjaldgæfar	Depilblæðingar, hárlos, lyfjaútbrot, húðbólga [^]
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar	Bakverkur
Nýru og þvægfæri	
Algengar	Nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Brjóstverkur [^] , þreyta, viðbrögð á stungustað [^]
Sjaldgæfar	Bjúgur á útlimum [^] , lasleiki, þróttleysi

[^] Gefur til kynna að viðeigandi valin hugtök hafi verið sameinuð í eitt læknisfræðilegt hugtak.

* Aukaverkun greindist eftir markaðssetningu.

Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum hér að neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óráð tekur einnig til ruglástandsviðbragða.

Hækkun á efnafræðilegum lifrarprófum fela í sér m.a. hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun á laktat dehydógenasa í blóði, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, hækkun lifrarentsíma, óeðlilega lifrarstarfsemi, gallrauðadreyra, óeðlileg lifrarvirkniþróf og hækkun á transamínösum.

Áhrif á rannsóknarniðurstöður

Í tvíblindri, slembaðri, stýrðri, klínískri rannsókn hjá 516 sjúklingum með ífarandi sveppasýkingu af völdum *Aspergillus* tegunda eða annarra hnappþráðssveppa (filamentous fungi), var tilkynnt um hækkun á transamínasa í lifur (alanín amínótransferasa eða aspartat amínótransferasa) $> 3 \times$ eðlileg efri mörk (ULN) í lok rannsóknarmeðferðar hjá 4,4% sjúklinga sem fengu ísavúkónazól. Mikil hækkun á lifrartransamínösum $> 10 \times$ ULN þróaðist hjá 1,2% sjúklinga á ísavúkónazóli.

Börn

Klínískt öryggi ísavúkónazóls var metið hjá 77 börnum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af ísavúkónazóli í bláæð eða til inntöku. Þar af voru 46 börn sem fengu ísavúkónazól sem stakan skammt og fengu einnig önnur sveppalyf í fyrirbyggjandi meðferð og 31 sjúklingur með mögulegt eða staðfest tilvik ífarandi ýrmyglu eða okmyglusveppasýki sem fékk ísavúkónazól sem aðalmeðferð í allt að 181 dag. Í heildina var öryggi ísavúkónazóls hjá börnum svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Einkenni sem oftast var tilkynnt um með skömmtn sem eru stærri en meðferðarskammtar ísavúkónazóls (jafngilda ísavúkónazóli 600 mg/dag) samkvæmt QT-rannsókn, heldur en hjá hópnum sem fékk meðferðarskammt (jafngildir ísavúkónazóli 200 mg/dag) voru: höfuðverkur, sundl, náladofi, svefnhöfði, athyglisbrestur, truflað bragðskyn, munnþurrkur, niðurgangur, snertiskynsminnkun í munni, uppköst, hitakóf, kvíði, eirðarleysi, hjartsláttarónot, hraðtaktur, ljósfælni og liðverkir.

Meðferð ofskömmtnar

Ísavúkónazól skilst ekki út með blóðskilun. Ekkert sértækt mótefni er til fyrir ísavúkónazól. Komi til ofskömmtnar skal hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar notkunar, tríazol- og tetrasólafléiður, ATC-flokkur: J02AC05.

Verkunarháttur

Ísavúkónazól er virki hlutinn sem myndast eftir gjöf á ísavúkónazóníumsúlfati til inntöku eða í bláæð (sjá kafla 5.2).

Ísavúkónazól hefur sveppadeyðandi áhrif með því að hindra nýmyndun ergósteróls, lykilhluta af frumuhimnu sveppa, í gegnum hindrunar á cytókróm P-450-háða ensíminu lanósteról 14-alfa-demetyláasa sem ber ábyrgð á umbreytingu lanósteróls yfir í ergósteról. Þetta leiðir til uppsöfnunar metýlaðs forefnis steróls og eyðingar ergósteróls innan frumuhimnunnar og veikir þannig uppbyggingu og virkni frumuhimnu sveppa.

Örverufræði

Í dýralíkönnum af dreifðri ýrumyglu og lungnaýrumyglu er lyfhrifahlutfallið (PD) sem skiptir máli við verkun, útsetning deilt með lágmarksheftistyrk (MIC) (AUC/MIC). Engin skýr fylgni kom fram milli lágmarksheftistyrks *in vitro* og klínískrar svörunar hjá mismunandi tegundum (*Aspergillus* og *Mucorales*).

Þéttni ísavúkónazóls sem nauðsynleg er til að hamla *Aspergillus* tegundum og *Mucorales* ættkvíslum/tegundum *in vitro* hefur verið mjög breytileg. Almennt er þéttni ísavúkónazóls sem nauðsynleg er til að hamla *Mucorales* hærri en sú sem nauðsynleg er til að hamla meirihluta *Aspergillus* tegunda.

Sýnt hefur verið fram á klíníska verkun fyrir eftirfarandi *Aspergillus* tegundir: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (sjá nánar hér að neðan).

Verkunarháttur ónæmis

Minnkað næmi fyrir tríasól sveppalyfjum hefur verið tengt stökkbreytingu í genakóðun sveppa *cyp51A* og *cyp51B* fyrir markpróteinið lanósteról 14-alfa-demetyláasa sem tekur þátt í nýmyndun ergósteróls. Tilkynnt hefur verið um sveppastofna með minnkað *in vitro* næmi fyrir ísavúkónazóli og ekki er hægt að útiloka krossónæmi með vórikónazóli og öðrum tríasól sveppalyfjum.

Tafla 4 EUCAST-rofstaðir (breakpoints)

Aspergillus tegundir	Rofmörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤N (næmi)	>Ó (ónæmi)
<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

EKKI liggja enn fyrir nægar upplýsingar til að ákvarða klíníska rofstaði fyrir aðrar *Aspergillus* tegundir.

Verkun og öryggi

Meðferð á ífarandi ýrumyglu

Öryggi og verkun ísavúkónazóls til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með ífarandi ýrumyglu var metin í tvíblindri, stýrðri, klínískri rannsókn á 516 sjúklingum með ífarandi sveppasýkingar af völdum *Aspergillus* tegunda eða annarra hnappþráðssveppa. Í hópnum sem áætlað var að meðhöndla (ITT) fengu 258 sjúklingar ísavúkónazól og 258 sjúklingar fengu vórikónazól. Ísavúkónazól var gefið í bláæð (jafngildi 200 mg af ísavúkónazóli) á 8 klst. fresti fyrstu 48 klst., síðan einu sinni á dag í bláæð eða til inntöku (jafngildi 200 mg af ísavúkónazóli). Hámarksmeðferðarlengd samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun var 84 dagar. Miðgildi meðferðarlengdar var 45 dagar.

Heildarsvörun í lok meðferðar (EOT) hjá myITT-þýðinu (sjúklingar með staðfesta og ífarandi ýrumyglu samkvæmt frumufræði-, vefjafræði-, ræktunar- eða galaktomannan prófunum) var metin af óháðri matsnefnd, blinduð um meðferðina (Data Review Committee). myITT-þýðið samanstóð af 123 sjúklingum sem fengu ísavúkónazól og 108 sjúklingum sem fengu vórikónazól. Heildarsvörun

þýðisins var $n = 43$ (35%) fyrir ísavúkónazól og $n = 42$ (38,9%) fyrir vórikónazól. Leiðréttur meðferðarmunur (vórikónazól–ísavúkónazól) var 4,0% (95% öryggisbil: -7,9; 15,9).

Dánartíðni af öllum orsökum á degi 42 hjá þýðinu var 18,7% fyrir ísavúkónazól og 22,2% fyrir vórikónazól. Leiðréttur meðferðarmunur (ísavúkónazól–vórikónazól) var -2,7% (95% öryggisbil: -12,9; 7,5).

Meðferð á okmyglusveppasýki

Í opinni rannsókn án samanburðar fengu 37 fullorðnir sjúklingar með staðfesta eða líklega okmyglusveppasýkingu ísavúkónazól með sömu skömmun og notuð var til að meðhöndla ýrumyglu. Miðgildi meðferðarlengdar var 84 dagar hjá heildarþýði sjúklinga með okmyglusveppasýkingu og 102 dagar hjá sjúklingunum 21 sem höfðu ekki áður fengið meðferð við okmyglusveppasýkingu. Hjá sjúklingum með líklega eða staðfesta okmyglusveppasýkingu samkvæmt skilgreiningu óháðu matsnefndarinnar (DRC), var dánartíðni á 84. degi 43,2% (16/37) hjá heildarþýði sjúklinga, 42,9% (9/21) hjá sjúklingum með okmyglusveppasýkingu sem fengu ísavúkónazól sem aðalmeðferð og 43,8% (7/16) hjá sjúklingum með okmyglusveppasýkingu sem fengu ísavúkónazól sem svöruðu ekki eða þöldu ekki fyrri sveppameðferð (aðallega meðferðir byggðar á amfóterícín B-). Tíðni svörunar við lok meðferðar-var 11/35 (31,4%) samkvæmt mati óháðu matsnefndarinnar, þar af töldust 5 sjúklingar fullkomlega læknaðir og 6 sjúklingar læknaðir að hluta. Stöðug svörun kom fram hjá 10/35 sjúklingum til viðbótar (28,6%). Af 9 sjúklingum með okmyglusveppasýkingu af völdum *Rhizopus* spp. sýndu 4 sjúklingar jákvæða svörun við ísavúkónazóli. Hjá 5 sjúklingum með okmyglusveppasýkingu af völdum *Rhizomucor* spp. sást engin hagstæð svörun. Klínísk reynsla af öðrum tegundum er mjög takmörkuð (*Lichtheimia* spp. $n=2$, *Cunninghamella* spp. $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Börn

Klínískt öryggi ísavúkónazóls var metið hjá 77 börnum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af ísavúkónazóli í bláæð eða til inntöku, þar af var 31 barn sem fékk ísavúkónazól í klínískri rannsókn til meðferðar við ífarandi ýrumyglu eða okmyglusveppasýki. Ísavúkónazól var öruggt og þoldist vel við meðferð ífarandi ýrumyglu og okmyglusveppasýki við ráðlagða meðferðarlengd.

5.2 Lyfjahvörf

Ísavúkónazóníumsúlfat er vatnsleysanlegt forlyf sem gefa má sem innrennsli í bláæð eða um munn sem hörð hylki. Eftir gjöf er ísavúkónazóníumsúlfat hratt vatnsrofið í virka hlutann ísavúkónazól af plasmaesterösum, plasmaþéttni forlyfsins er mjög lág og greinanleg aðeins í stuttan tíma eftir gjöf í bláæð.

Frásog

Eftir inntöku CRESEMBA hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, frásogast virki hlutinn ísavúkónazól og nær hámarksþéttni í plasma (C_{max}) u.þ.b. 2-3 klst. eftir staka og endurtekna skömmun (sjá töflu 5).

Tafla 5 Lyfjahvarfabreytur við jafnvægi fyrir ísavúkónazól eftir gjöf á CRESEMBA til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum

Breyta Tölfræði	Ísavúkónazól 200 mg ($n = 37$)	Ísavúkónazól 600 mg ($n = 32$)
C_{max} (mg/l)		
Meðaltal	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (klst.)		

Miðgildi Bil	3,0 2,0 – 4,0	4,0 2,0 – 4,0
AUC (klst.·mg/l)		
Meðaltal	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Eins og fram kemur í töflu 6 hér að neðan, er aðgengi að ísavúkónazóli eftir gjöf á stökum skammti af CRESEMBA til inntöku 98%. Samkvæmt þessum niðurstöðum má nota skömmtun í bláæð og inntöku jöfnum höndum.

Tafla 6 Samanburður á lyfjahvörfum fyrir skammt til inntöku og í bláæð (meðaltal) hjá fullorðnum

	Ísavúkónazól 400 mg til inntöku	Ísavúkónazól 400 mg í bláæð
AUC (klst.·mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Helmingunartími (klst.)	110	115

Áhrif fæðu á frásog

Gjöf á CRESEMBA til inntöku sem samsvarar 400 mg af ísavúkónazóli með fituríkri máltíð lækkaði C_{max} ísavúkónazóls um 9% og jók AUC um 9%. CRESEMBA má taka með eða án fæðu.

Dreifing

Ísavúkónazól dreifist að verulegu leyti og er meðaltals dreifingarrúmmálið (V_{ss}) u.þ.b. 450 l. Ísavúkónazól er að verulegu leyti bundið (> 99%) plasmapróteínum manna, aðallega albúminí.

Umbrot

In vitro/in vivo rannsóknir benda til þess að CYP3A4, CYP3A5 og síðar úridín tvífosfat-glúkúrónósýltransferasar (UGT) taki þátt í umbrotum ísavúkónazóls.

Eftir staka skammta af [sýanó- ^{14}C] ísavúkónazóníum og [pýridínýlmetýl- ^{14}C] ísavúkónazóníumsúlfati manna, greindust nokkur minniháttar umbrotsefni til viðbótar við virka hlutann (ísavúkónazól) og óvirku klofningsafurðina. Fyrir utan virka hlutann ísavúkónazól, komu engin einstaklingsbundin umbrotsefni fram við AUC > 10% af heildarmagni geislamerкта efnisins.

Brotthvarf

Eftir gjöf á geislamerktu ísavúkónazóníum súlfati til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum, endurheimtist að meðaltali 46,1% af geislavirka skammtinum í saur og 45,5% í þvagi.

Útskilnaður á óbreyttu ísavúkónazóli var minna en 1% af gefnum skammti.

Brotthvarf óvirkar klofnunarafurðar er fyrst og fremst með umbrotum og síðari útskilnaði umbrotsefna um nýru.

Línulegt/ólínulegt samband

Rannsóknir á heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt að lyfjahvörf ísavúkónazóls eru hlutfallsleg allt að 600 mg á dag.

Sérstakir sjúklingshópar

Börn

Skammtar fyrir börn voru staðfestir með líkani til þýðisgreininga á lyfjahvörfum sem var þróað með gögnum úr þremur klínískum rannsóknum (N=97); tveimur klínískum rannsóknum (N = 73) sem voru gerðar hjá börnum (1 til < 18 ára) þar sem 31 fékk ísavúkónazól til meðferðar á ífarandi ýrummyglu eða okmyglusveppasýki.

Áætluð útsetning fyrir ísavúkónazóli hjá börnum við jafnvægi miða við mismunandi aldurshópa, þyngdir, íkomuleiðir og, skammta er sýnd í töflu 7.

Tafla 7 AUC (klst.·mg/l) fyrir ísavúkónazól í jafnvægi eftir aldurshópi, þyngd, íkomuleið og skammti

Aldurshópur (ár)	Íkomuleið	Þyngd (kg)	Skammtur	AUCss (klst.·mg/l)
1 – < 3	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Til inntöku	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Til inntöku	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Til inntöku	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Til inntöku	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Í bláæð og til inntöku	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Í bláæð og til inntöku	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Áætluð útsetning hjá börnum, án tillits til íkomuleiðar eða aldurshóps, var sambærileg við útsetningu við jafnvægi (AUCss) í klínískri rannsókn sem gerð var á fullorðnum sjúklingum með sýkingar af völdum *Aspergillus*-tegunda og annarra þráðsveppa (meðaltal AUCss = 101,2 klst.·mg/l með staðalfrávik (SD) = 55,9), sjá töflu 7.

Áætluð útsetning með skömmtum fyrir börn var minni en útsetning hjá fullorðnum sem fengu marga daglega skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar með 600 mg af ísavúkónazóli (tafla 6), þar sem meiri aukaverkanir komu fram (sjá kafla 4.9).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á heildar C_{max} og AUC ísavúkónazóls hjá fullorðnum einstaklingum með væga, miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Af 403 sjúklingum sem fengu ísavúkónazól í 3. stigs rannsóknum, voru 79 (20%) sjúklinga með áætlaðan nýrahnoðrasíunarhraða (GFR) undir 60 ml/mín/1,73 m².

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er hægt að fjarlægja ísavúkónazól með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Eftir að stakur 100 mg skammtur af ísavúkónazóli var gefinn 32 sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrastarfsemi og 32 sjúklingum með miðlungs (Child-Pugh flokkur B) skerta lifrastarfsemi (16 sjúklingar fengu skammtinn í bláæð og 16 fengu skammtinn til inntöku í hverjum Child-Pugh flokki), jókst minnsta kvaðrat meðaltals almennrar útsetningar (AUC) um 64% í hópnum úr Child-Pugh flokki A og 84% í hópnum úr Child-Pugh flokki B miðað við 32 heilbrigða einstaklinga, svipaða að aldri og þyngd, með eðlilega lifrastarfsemi. Meðaltals plasmabéttni (C_{max}) var 2% lægri í hópnum úr Child-Pugh flokki A og 30% lægri í hópnum úr Child-Pugh flokki B. Mat á

lyfjahvörfum ísavúkónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi sýndi fram á að þýði með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi hafði 40% og 48% minni úthreinsun ísavúkónazóls, í þeirri röð, samanborið við heilbrigða þýðið.

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá rottum og kanínum tengdist ísavúkónazól við almenna útsetningu undir lækningagildi, skammtaháðum hækkunum á tíðni fósturgalla í beinagrind (umfram líffærisvísa (rudimentary supernumerary) í rifbeinum) hjá afkvæmum. Hjá rottum kom einnig fram skammtaháð aukning á tíðni samruna kinnbeina hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6).

Gjöf á ísavúkónazóníumsúlfati hjá rottum í skammtinum 90 mg/kg/dag (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól) á meðgöngu og í gegnum afvenslunartímabilið, sýndi fram á aukna tíðni burðarmálsdauða hjá ungunum. *In utero* útsetning fyrir virka hlutanum, ísavúkónazóli, hafði engin áhrif á frjósemi eða eðlilega þroskun hjá eftirlifandi ungum.

Gjöf á ^{14}C -merktu ísavúkónazóníumsúlfati í bláæð hjá mjólkandi rottum leiddi til endurheimtar geislamerkis í mjólkinni.

Ísavúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum sem fengu meðferð með skömmtum allt að 90 mg/kg/dag til inntöku (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól).

Ísavúkónazól hefur engin merkjanleg stökkbreytandi áhrif eða eiturvekanir á erfðafni. Ísavúkónazól var neikvætt í sýklaprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingar, var vægt litningabrenglandi við frumudrepani þéttni í L5178Y TK +/- prófinu á litningafrávikum í eítillæxlum hjá músum og sýndi ekki fram á líffræðilega mikilvæga eða tölfræðilega marktæka aukningu á tíðni smákjarna í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif ísavúkónazóls hafa sést í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Æxli í lifur og skjaldkirtli orsakast líklega af verkunarhætti í nagdýrum sem ekki hefur vægi fyrir menn. Bandvefsæxli í húð og trefjasarkmein (fibrosarcoma) sáust í karlkyns rottum. Undirliggjandi verkunarháttur þessa er óþekktur. Kirtillæxli í legslímu og krabbamein í legi sáust í kvenkyns rottum, sem líklegt er að orsakist af hormónatruflun. Ekkert öryggisbil er fyrir þessi áhrif. Ekki er hægt að útiloka að æxli í húð og legi hafi vægi fyrir menn.

Ísavúkónazól hamlaði hERG kalíumgöngin og kalsíumgöngin af L-gerð með IC_{50} af 5,82 μM og 6,57 μM í þeirri röð (34- og 38-falt ópróteinbundið manna C_{max} við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum (MRHD), í þeirri röð). *In vivo* 39 vikna eiturefnarannsóknirnar með endurteknum skömmtum hjá öpum sýndu ekki fram á lengingu QTcF bils við skammta allt að 40 mg/kg/dag (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól).

Rannsóknir á ungum dýrum

Þegar ísavúkónazóníumsúlfat var gefið ungum rottum komu fram svipuð eitúráhrif og hjá fullorðnum dýrum. Hjá ungum rottum komu fram meðferðartengd eitúráhrif í lifur og skjaldkirtli, sem talin eru vera sértæk fyrir nagdýr. Þessar breytingar voru ekki taldar skipta máli klínískt. Með hliðsjón af mörkum engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa hjá ungum rottum eru öryggismörk fyrir ísavúkónazóníumsúlfat um það bil 0,2 – 0,5 föld altæk útsetning við klínískan viðhaldsskammt hjá börnum, svipað og sjá mátti hjá fullorðnum rottum.

Umhverfisáættumat

Umhverfisáættumat hefur sýnt að ísavúkónazól getur valdið áhættu fyrir umhverfi vatnalífvera.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól (E421)

Brennisteinssýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6. Því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

4 ár

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu í 24 klst. við 2°C til 8°C eða í 6 klst. við stofuhita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar sæfðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eitt 10 ml hettuglas úr gleri af tegund I með gúmmítappa og álhettu með plastinnsgli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Blöndun lyfsins

Blanda skal eitt hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkn, lausn með því að bæta 5 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Blandað þykkn inniheldur 40 mg af ísavúkónazóli í hverjum ml. Hrista skal hettuglasið til að leysa stofninn alveg upp. Blönduðu lausnina skal skoða sjónrænt m.t.t. agna og mislitunar. Blandað þykkn á að vera tært og án sýnilegra agna. Það verður að þynna frekar áður en það er gefið.

Þynning

Fullorðnir og börn með líkamsþyngd frá 37 kg:

Eftir blöndun skal fjarlægja allt blandaða þykknið úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur 250 ml af annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósalusn. Innrennslislausnin inniheldur u.þ.b. 0,8 mg af ísavúkónazólí í hverjum ml.

Börn með líkamsþyngd undir 37 kg:

Lokastyrkur innrennslislausnar skal vera á bilinu 0,4 til 0,8 mg ísavúkónazólí í hverjum ml. Forðast skal hærri styrk þar sem það getur valdið staðbundinni ertingu á innrennslisstað.

Til að ná lokastyrk skal fjarlægja viðeigandi rúmmál blandaðs þykkis með hliðsjón af skammtaráðleggingum fyrir börn (sjá kafla 4.2) úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur rétt magn af þynningarvökva.

Rétt magn í innrennslispoka er reiknuð með eftirfarandi hætti:

$$[\text{Nauðsynlegur skammtur (mg)/lokastyrk (mg/ml)}] - \text{rúmmál þykkis (ml)}$$

Þynna má þykknið með annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósalusn.

Gjöf

Eftir að blandaða þykknið er þynnt enn frekar, geta komið í ljós finar hvítar eða hálfagnsæjar agnir af ísavúkónazólí í blönduðu lausninni sem mynda ekki botnfall (en verða fjarlægðar með slöngusíunni). Þynntu lausnina skal blanda varlega eða velta pokanum til að draga úr agnamyndun. Ekki skal hrista lausnina að óþörfu eða að hrista hana harkalega. Innrennslislyfið, lausnina á að gefa í gegnum innrennslissett með slöngusíu (gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm) úr pólýetersúlfóni (PES). Nota má innrennslisdælu sem komið er fyrir á undan innrennslissettinu. Óháð stærð pokans með innrennslislausninni skal gefa allt magnið úr pokanum til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Ekki skal gefa ísavúkónazól með innrennsli í sömu slöngu eða holnál og önnur lyf sem gefin eru í bláæð.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu koma fram í kafla 6.3.

Ef mögulegt er, skal gjöf ísavúkónazóls í bláæð vera lokið innan 6 klst. eftir blöndun og þynningu við stofuhita. Ef þetta er ekki mögulegt, skal setja innrennslislausnina strax í kæli eftir þynningu og ljúka innrennslinu innan 24 klst. Frekari upplýsingar varðandi geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins má finna í kafla 6.3.

Inniliggjandi æðalegg skal skola með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósa.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið hálfnotuðum hettuglösum.

Lyfið getur valdið áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1036/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. október 2015.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. ágúst 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

CRESEMBA 40 mg hörð hylki

CRESEMBA 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert CRESEMBA 40 mg hart hylki inniheldur 40 mg af ísavúkónazóli (sem 74,5 mg af ísavúkónazóníumsúlfati).

Hvert CRESEMBA 100 mg hart hylki inniheldur 100 mg af ísavúkónazóli (sem 186,3 mg af ísavúkónazóníumsúlfati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

CRESEMBA 40 mg hart hylki: Swedish Orange (rauðbrúnt) hylki merkt með „CR40“ í svörtu bleki á hylkislokinnu. Lengd hylkja: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg hart hylki: Swedish Orange (rauðbrúnt) hylki merkt með „100“ í svörtu bleki og hvítu loki merktu með „C“ í svörtu bleki. Lengd hylkja: 24,2 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

CRESEMBA hörð hylki eru ætluð fullorðnum og börnum 6 ára og eldri til meðferðar við

- ífarandi ýrummyglu (aspergillosis)
- okmyglusveppasýki (mucormycosis) hjá sjúklingum þar sem amfóterícín B á ekki við (sjá kafla 4.4 og 5.1)

Hafa skal til hliðsjónar opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun sveppalyfja.

CRESEMBA 40 mg hörð hylki eru ætluð börnum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hægt er að hefja snemmbæra meðferð (fyrirbyggjandi eða greiningarmiðaða meðferð) á meðan beðið er eftir staðfestingu sjúkdóms úr sértækum greiningarprófum. Hins vegar skal aðlagða sveppameðferðina til samræmis um leið og niðurstöður fást.

Meðferð

Ítarlegar upplýsingar um ráðlagðar skammtastærðir er að finna í eftirfarandi töflum:

Tafla 1 Ráðlagðar skammtastærðir fyrir CRESEMBA hjá fullorðnum sjúklingum

Hleðsluskammtur (prisvar sinnum á dag) ¹	Viðhaldsskammtur (einu sinni á dag) ²
--	---

á 8 tíma fresti á degi 1 og 2	heildardagskammtur á degi 1 og 2	
Tvö 100 mg hylki	Sex 100 mg hylki	Tvö 100 mg hylki
¹ Alls sex gjafir.		
² Hefst 12 til 24 klukkustundum eftir síðasta hleðsluskammt.		

Tafla 2 Ráðlagðar skammtastærðir fyrir CRESEMBA hjá börnum 6 ára til yngri en 18 ára

Líkamsþyngd (kg)	Hleðsluskammtur (þrisvar sinnum á dag) ¹		Viðhaldsskammtur (einu sinni á dag) ²
	á 8 tíma fresti á degi 1 og 2	heildardagskammtur á degi 1 og 2	
16 kg til < 18 kg	Tvö 40 mg hylki	Sex 40 mg hylki	Tvö 40 mg hylki
18 kg til < 25 kg	Þrjú 40 mg hylki	Níu 40 mg hylki	Þrjú 40 mg hylki
25 kg til < 32 kg	Fjögur 40 mg hylki	Tólf 40 mg hylki	Fjögur 40 mg hylki
32 kg til < 37 kg	Eitt 100 mg hylki og tvö 40 mg hylki	Þrjú 100 mg hylki og sex 40 mg hylki	Eitt 100 mg hylki og tvö 40 mg hylki
≥ 37 kg	Fimm 40 mg hylki eða tvö 100 mg hylki	Fimmtán 40 mg hylki eða sex 100 mg hylki	Fimm 40 mg hylki eða tvö 100 mg hylki
¹ Alls sex gjafir.			
² Hefst 12 til 24 klukkustundum eftir síðasta hleðsluskammt.			

Hámarks einstakur hleðsluskammtur eða daglegur viðhaldsskammtur sem gefa má hverjum sjúklingi eru 200 mg ísavúkónazól.

Taka þarf öll hylki í hverjum skammti á sama tíma.

Lengd meðferðar skal ákveðin samkvæmt klínískri svörun (sjá kafla 5.1).

Íhuga skal vel jafnvægi ávinnings og áhættu við langtímameðferð sem er lengri en 6 mánuðir (sjá kafla 5.1 og 5.3).

Aldraðir

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá öldruðum, hins vegar er reynsla hjá öldruðum sjúklingum takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Ekki er hægt að setja fram ráðlagðar skammtastærðir fyrir börn með skerta nýrnastarfsemi þar sem engin viðeigandi gögn liggja fyrir.

Skert lifrastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkar A og B) (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Ekki er hægt að setja fram ráðlagðar skammtastærðir fyrir börn með skerta lifrarstarfsemi þar sem engin viðeigandi gögn liggja fyrir.

Börn

Börn frá eins árs aldri til yngri en 6 ára, eða börn léttari en 16 kg, eða börn sem ekki geta kyngt CRESEMBA hörðum hylkjum geta fengið CRESEMBA sem innrennsli í bláæð.

Notkun CRESEMBA 100 mg hylkja hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum (sjá kafla 4.4). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun CRESEMBA hjá börnum yngri en 1 árs.

Skipt yfir í innrennsli í bláæð

CRESEMBA er einnig fánlegt sem stofn fyrir innrennslisþykki, lausn sem inniheldur 200 mg af ísavúkónazóli.

Á grundvelli hins háa aðgengis eftir inntöku (98%, sjá kafla 5.2) má skipta á milli gjafar í bláæð og inntöku samkvæmt klínískri ábendingu.

Lyfjagjöf

CRESEMBA hylki má taka með eða án fæðu.

CRESEMBA hylki skal gleypa heil. Ekki tyggja, mylja, leysa upp eða opna hylkin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða gjöf með ketókónazóli (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf með háum-skammti af rítónavíri (>200 mg á 12 klst. fresti) (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf öflugra CYP3A4/5 virkja eins og rífampicíns, rífabútíns, karbamazepíns, langverkandi barbitúrata (t.d. fenóbarbítals), fenýtóíns og jóhannesarjurtar eða miðlungsöflugra CYP3A4/5 virkja eins og efavírenz, nafcillíns og etravíríns (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar með arfbundið heilkenni styttingar á QT-bili (familial short QT syndrome) (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð gegn ísavúkónazóli geta valdið aukaverkunum sem geta m.a. verið: bráðaofnæmisviðbrögð, lágþrýstingur, öndunarbilun, mæði, lyfjaútbrot, kláði og útbrot (sjá kafla 4.8). Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með ísavúkónazóli og hefja viðeigandi lækni meðferð.

Gæta skal varúðar við ávísun ísavúkónazóls til sjúklinga með ofnæmi fyrir öðrum azól-sveppalyfjum.

Alvarlegar aukaverkanir í húð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð, svo sem Stevens-Johnson heilkenni, við meðferð með azól sveppalyfjum. Fáir sjúklingur alvarlega aukaverkun í húð skal hætta gjöf CRESEMBA.

Hjarta og æðakerfi

QT-stytting

Arfbundið heilkenni styttingar á QT-bili (familial short QT syndrome) er frábending fyrir gjöf ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Í rannsókn á QT-bili hjá heilbrigðum einstaklingum, stytta ísavúkónazól QTc-bilið með styrkleikatengdum hætti. Fyrir 200 mg skömmtunina var mismunur á meðaltali minnstu kvaðrata (LSM) samanborið við lyfleysu 13,1 ms 2 klst. eftir inntöku [90% CI: 17,1; 9,1 ms]. Aukning á skammtinum í 600 mg leiddi til mismunar á meðaltali minnstu kvaðrata samanborið við lyfleysu upp á 24,6 ms 2 klst. eftir inntöku [90% CI: 28,7; 20,4 ms].

Gæta skal varúðar þegar ísavúkónazóli er ávísað til sjúklinga sem nota önnur lyf sem vitað er að lækka QT-bilið, svo sem rúfínamíð.

Hækkaðir lifrartransamínasar eða lifrabólga

Tilkynnt hefur verið um hækkun á lifrartransamínösum í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Sjaldan þarf að hætta notkun ísavúkónazóls vegna þessarar hækkunar á lifrartransamínösum. Íhuga skal eftirlit með lifrarendímum samkvæmt klínískri ábendingu. Greint hefur verið frá lifrabólgu við notkun azól sveppalyfja, þ.m.t. ísavúkónazóls.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan. Fylgjast skal vel með þessum sjúklingum m.t.t. hugsanlegra eiturverkana lyfja (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2).

Börn

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Börn 6 ára til yngri en 18 ára sem vega að minnsta kosti 32 kg geta fengið CRESEMBA 100 mg hylki. Þó hefur notkun CRESEMBA 100 mg hylkja ekki verið rannsökuð hjá börnum.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

CYP3A4/5 hemlar

Ketókónazól er frábending (sjá kafla 4.3). Fyrir öfluga CYP3A4 hemilinn lópínavír/rítónavír kom fram tvöföld aukning á útsetningu ísavúkónazóls. Hjá öðrum öflugum CYP3A4/5 hemlum má búast við áhrifum sem ekki eru eins greinileg.

Skammtaaðlögun ísavúkónazóls er ekki nauðsynleg við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4/5 hemlum, þó skal gæta varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist (sjá kafla 4.5).

CYP3A4/5 virkjar

Samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja eins og aprepítants, prednisóns og píóglítazóns getur leitt til vægrar til meðalmikillar lækkunar á plasmabættni ísavúkónazóls og forðast skal samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja nema hugsanlegur ávinningur sé talinn vega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.5).

CYP3A4/5 hvarfefni, þ.m.t. ónæmisbælandi lyf

Ísavúkónazól getur talist meðalöflugur hemill á CYP3A4/5 og almenn útsetning fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 getur aukist við samhliða notkun ísavúkónazóls. Samhliða notkun

ísavúkónazóls með CYP3A4 hvarfefnum eins og ónæmisbælandi lyfjunum takrólímus, sírólímus eða ciklósporíni getur aukið almenna útsetningu fyrir þessum lyfjum. Viðeigandi eftirlit með blóðþéttni og skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við samhliða gjöf (sjá kafla 4.5).

CYP2B6 hvarfefni

Ísavúkónazól er virkir á CYP2B6. Almenn útsetning fyrir lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6 getur minnkað við samhliða notkun ísavúkónazóls. Því skal gæta varúðar þegar CYP2B6 hvarfefni, sérstaklega lyf með þröngt skammtabil eins og cýklófosfamíð, eru gefin samhliða ísavúkónazóli. Notkun á CYP2B6 hvarfefninu efavírenz með ísavúkónazóli er frábending vegna þess að efavírenz er meðalöflugur virkir á CYP3A4/5 (sjá kafla 4.3).

P-gp hvarfefni

Ísavúkónazól getur aukið útsetningu fyrir lyfjum sem eru P-gp hvarfefni. Skammtaaðlögun lyfja sem eru P-gp hvarfefni, sérstaklega lyfja með þröngt skammtabil eins og dígoxín, kolkísín og dabígitran etexílat, kann að vera nauðsynleg við samhliða gjöf ísavúkónazóls (sjá kafla 4.5).

Takmarkanir á klínískum upplýsingum

Klínískar upplýsingar um ísavúkónazól við meðferð á okmyglusveppasýki eru takmarkaðar og samanstanda af gögnum úr einni framsýnni, klínískri rannsókn án samanburðar hjá 37 fullorðnum sjúklingum með staðfesta eða líklega okmyglusveppasýki sem fengu ísavúkónazól sem aðalmeðferð, eða vegna þess að önnur sveppalyf (aðallega amfótericín B) áttu ekki við.

Klínískar upplýsingar um verkun einstakra *Mucorales* tegunda eru mjög takmarkaðar, oft frá einum eða tveimur sjúklingum (sjá kafla 5.1). Upplýsingar um næmi voru aðeins til staðar í fáum tilvikum. Þessar upplýsingar benda til þess að sú þéttni ísavúkónazóls sem þarf til hömlunar *in vitro* sé mjög breytileg milli ættkvísla/tegunda *Mucorales* og almennt hærri en sú þéttni sem þarf til að hamla *Aspergillus* tegundum. Það skal tekið fram að ekki var gerð skammtarannsókn á okmyglusveppasýki (mucormycosis) og sjúklingar fengu sama skammt af ísavúkónazóli eins og notaður var til að meðhöndla ífarandi ýrumyglu (aspergillosis).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Möguleiki lyfja til að hafa áhrif á lyfjahvörf ísavúkónazóls.

Ísavúkónazól er hvarfefni CYP3A4 og CYP3A5 (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf lyfja sem eru CYP3A4 og/eða CYP3A5 hemlar geta aukið plasmabéttni ísavúkónazóls. Samhliða gjöf lyfja sem eru CYP3A4 og/eða CYP3A5 virkjar geta dregið úr plasmabéttni ísavúkónazóls.

Lyf sem hamla CYP3A4/5

Samhliða gjöf ísavúkónazóls með öfluga CYP3A4/5 hemlinum ketókónazóli er frábending, þar sem lyfið getur marktækt aukið plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Fyrir öfluga CYP3A4 hemilinn lópínavír/rítónavír kom fram tvöföld aukning á útsetningu ísavúkónazóls. Fyrir aðra öfluga CYP3A4 hemla svo sem klarítrómýsín, indínavír og sakvínavír má búast við að áhrifin verði ekki eins greinileg miðað við hlutfallslega virkni þeirra. Skammtaaðlögun ísavúkónazóls er ekki nauðsynleg við samhliða gjöf með öflugum CYP3A4/5 hemlum, þó skal gæta varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist (sjá kafla 4.4).

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg fyrir meðalöfluga eða væga CYP3A4/5 hemla.

Lyf sem virkja CYP3A4/5

Samhliða gjöf ísavúkónazóls með öflugum CYP3A4/5 virkjum eins og rífampicín, rífabútíni, karbamazepíni, langverkandi barbitúrötum (t.d. fenóbarbítali), fenýtóíni og Jóhannesarjurt eða

miðlungsöflugum CYP3A4/5 virkjum_eins og efavirenzi, nafcillínsi og etravíríni er frábending, þar sem þessi lyf geta dregið verulega úr plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf með vægum CYP3A4/5 virkjum eins og aprepítanti, prednisóni og píóglítazóni getur leitt til vægrar til meðalmikillar lækkunar á plasmabéttni ísavúkónazóls og forðast skal samhliða gjöf vægra CYP3A4/5 virkja nema hugsanlegur ávinningur sé talinn vega þyngra en áhættan (sjá kafla 4.4).

Samhliða gjöf með háum skömmtum af rítónavíri (>200 mg eða meira tvisvar á dag) er frábending, þar sem rítónavír í háum skömmtum getur örvað CYP3A4/5 og dregið úr plasmabéttni ísavúkónazóls (sjá kafla 4.3).

Hugsanleg áhrif ísavúkónazóls á útsetningu annarra lyfja

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4/5

Ísavúkónazól er miðlungsöflugur CYP3A4/5 hemill, samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4/5 getur aukið plasmabéttni þessara lyfja.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6

Ísavúkónazól er vægur CYP2B6 virkir og samhliða gjöf ísavúkónazóls getur valdið minnkaðri plasmabéttni CYP2B6 hvarfefna.

Lyf sem eru flutt með P-gp í þörmum

Ísavúkónazól er vægur hemill á P-glýkóprótein (P-gp) og samhliða gjöf ísavúkónazóls getur leitt til aukinnar plasmabéttni P-gp hvarfefna.

Lyf sem eru flutt með BCRP

Ísavúkónazól er *in vitro* hemill á BCRP og því getur plasmabéttni hvarfefna BCRP aukist. Gæta skal varúðar þegar ísavúkónazól er gefið samhliða hvarfefnum BCRP.

Lyf sem skiljast út um nýru með flutningspróteinum

Ísavúkónazól er vægur hemill á lífrænt katjónaflutningsprótein 2 (OCT2). Samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni OCT2 getur aukið plasmabéttni þessara lyfja.

Úridín tvífosfat-glúkúrónósýl (UGT) hvarfefni

Ísavúkónazól er vægur hemill á UGT. Samhliða gjöf ísavúkónazóls með lyfjum sem eru hvarfefni UGT getur valdið vægri aukningu á plasmabéttni þessara lyfja.

Tafla yfir milliverkanir

Milliverkanir milli ísavúkónazóls og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 3 (aukning er sýnd sem „↑“, lækkun sem „↓“), raðað eftir meðferðarflokki. Nema annað sé tekið fram, hafa rannsóknir sem lýst er í töflu 3 verið framkvæmdar með ráðlögðum skömmtum af ísavúkónazóli.

Tafla 3 Milliverkanir

Samhliða gefið lyf eftir lyfjaflokkum	Áhrif á lyfjastyrkleika/ breyting á margfeldismeðaltali (%) í AUC, C _{max} (verkunarmáti)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
---------------------------------------	---	--

Krampaleysandi lyf		
Karbamazepín, fenóbarbital og fenýtóín (öflugir CYP3A4/5 virkjar)	Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls (CYP3A örvun með karbamazepíni, fenýtóíni og lang-verkandi barbitúrötum eins og fenóbarbítalil).	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og karbamazepíns, fenýtóíns og langverkandi barbitúrata eins og fenóbarbítals er frábending.
Sýklalyf		
Rífampicín (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og rífampicíns er frábending.
Rífabútín (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og rífabútíns er frábending.
Nafcillín (meðalöflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og nafcillíns er frábending.
Klarítrómýsín (öflugur CYP3A4/5 hemill)	Ekki rannsakað. Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist.
Sveppalyf		
Ketókónazól (öflugur CYP3A4/5 hemill)	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 hömlun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og ketókónazóls er frábending.
Jurtalyf		
Jóhannesarjurt (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4 örvun).	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og Jóhannesarjurtar er frábending.
Ónæmisbælandi lyf		
Cíklósporín, sírólímus og takrólímus (CYP3A4/5 hvarfefni)	Cíklósporín: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sírólímus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrólímus: AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Cíklósporín, sírólímus og takrólímus: fylgjast skal með plasmabéttni og aðlaga skammta eftir þörfum.
Mýkófenólat mófetíl (MMF) (UGT hvarfefni)	Mýkófenólatsýra (MPA, virkt umbrotsefni): AUC _{inf} : ↑ 35%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg.

	$C_{\max}$: ↓ 11% (UGT hömlun)	MMF: eftirlit vegna MPA-tengdra eiturverkana er ráðlagt.
Prednisón (CYP3A4 hvarfefni)	Prednisólón (virkt umbrotsefni): AUC_{inf} : ↑ 8% $C_{\max}$: ↓ 4% (CYP3A4 hömlun) Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhætta.
Ópíóíðar		
Stuttverkandi ópíóíðar (alfentanýl, fentanýl) (CYP3A4/5 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni stuttverkandi ópíóíða getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun).	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Stuttverkandi ópíóðar (alfentanýl, fentanýl): nákvæmt eftirlit m.t.t. eiturhrifa og skammtaminnkun ef þörf krefur.
Metadón (CYP3A4/5, 2B6 og 2C9 hvarfefni)	S-metadón (óvirkt ópíóðaraðbrigði) AUC_{inf} : ↓ 35% $C_{\max}$: ↑ 1% 40% stytting á endanlegum helmingunartíma R-metadón (óvirkt ópíóðaraðbrigði). AUC_{inf} : ↓ 10% $C_{\max}$: ↑ 4% (CYP2B6 örvun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metadón: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Krabbameinslyf		
Vinka alkalóíðar (vínkristín, vínblastín) (P-gp hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni vinka alkalóíða getur aukist. (P-gp hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Vinka alkalóíðar: nákvæmt eftirlit m.t.t. eiturverkana lyfja og skammtaminnkun ef þörf krefur.
Cýklófosfamíð (CYP2B6, CYP3A4 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni cýklófosfamíðs getur aukist eða dregið úr henni. (CYP2B6 örvun, CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Cýklófosfamíð: nákvæmt eftirlit m.t.t. skorts á verkun eða aukinni eiturverkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Metótrexat (BCRP, OAT1, OAT3 hvarfefni)	Metótrexat: AUC_{inf} : ↓ 3% $C_{\max}$: ↓ 11% 7-hýdroxýumbrotsefni: AUC_{inf} : ↑ 29% $C_{\max}$: ↑ 15% (Verkunarmáti óþekktur)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metótrexat: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Önnur krabbameinslyf (dánórúbisín, doxórúbicín,	Ekki rannsakað.	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg.

imatiníb, irinótecan, lapatiníb, mitóxantrón, tópotecan) (BCRP hvarfefni)	Þéttni dánórúbisíns, doxórúbisíns, imatiníbs, irinóteccans, lapatiníbs, mitóxantíóns og tópotecans getur aukist. (BCRP hömlun)	Dánórúbisín, doxórúbisín, imatiníb, irinótecan, lapatiníb, mitóxantrón eða tópotecan: fylgjast skal vel með merkjum um eiturverkanir lyfja og minnka skammta ef þörf krefur.
Ógleðistillandi lyf		
Apreítant (vægur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan.
Sykursýkishyf		
Metformín (OCT1, OCT2 og MATE1 hvarfefni)	Metformín: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Metformín: skammtalækkun getur verið nauðsynleg.
Repaglíníð (CYP2C8 og OATP1B1 hvarfefni)	Repaglíníð: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Repaglíníð: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Píóglítazón (vægur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan.
Segavarnarhyf		
Dabígafran etexílat (P-gp hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni dabígafran etexílat getur aukist. (P-gp hömlun).	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dabígafran etexílat hefur þröngan lækningalegan stuðul og hafa skal eftirlit með og minnka skammtinn ef þörf krefur.
Warfarín (CYP2C9 hvarfefni)	S-warfarín AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarín AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Warfarín: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Andretróveirulyf		
Lópínavír 400 mg / Rítónavír 100 mg (CYP3A4/5 öflugir hemlar og hvarfefni)	Lópínavír: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , ss: ↓ 16% ^{a)} Rítónavír: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Verkunarmáti óþekktur) Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Lópínavír/rítónavír: Engin skammtaaðlögun fyrir lópínavír 400 mg/rítónavír 100 mg á 12 klst. fresti er nauðsynleg, en hafa skal nákvæmt eftirlit með skorti á veirueyðandi verkun.

Rítónavír (í skömmtum >200 mg á 12 klst. fresti) (öflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Rítónavír í háum skömmtum getur dregið marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls með háum skömmtum af rítónavíri (>200 mg á 12 klst. fresti eða hærri) er frábending.
Efavírenz (CYP3A4/5 meðalöflugur virkir og CYP2B6 hvarfefni)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni efavírenz. (CYP2B6 örvun) Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og efavírenz er frábending.
Etravírín (meðalöflugur CYP3A4/5 virkir)	Ekki rannsakað. Dregið getur marktækt úr þéttni ísavúkónazóls. (CYP3A4/5 örvun)	Samhliða gjöf ísavúkónazóls og etravíríns er frábending.
Indínavír (CYP3A4/5 öflugur hemill og hvarfefni)	Indínavír: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Verkunarmáti óþekktur) Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Indínavír: Nákvæmt eftirlit m.t.t. skorts á veirueyðandi verkun og skammtahækkun ef þörf krefur.
Sakvínavír (öflugur CYP3A4 hemill)	Ekki rannsakað. Þéttni sakvínavírs getur minnkað (eins og sést með lópínavíri/rítónavíri) eða aukist (CYP3A4 hömlun) Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun).	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg, gæta skal varúðar þar sem aukaverkanir geta aukist. Sakvínavír: Nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur
Aðrir próteasahemlar (t.d. fosamprenavír) (CYP3A4/5 öflugur og meðalöflugur hemlar og hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni próteasahemils getur minnkað (eins og sést með lópínavíri/rítónavíri) eða aukist. (CYP3A4 hömlun) Þéttni ísavúkónazóls getur aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Próteasahemlar: Nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Önnur NNRTI (t.d. nevírapín) (CYP3A4/5 og 2B6 virkjar og hvarfefni)	Ekki rannsakað. Dregið getur úr þéttni NNRTI (CYP2B6 örvun með ísavúkónazóli) eða hún aukist. (CYP3A4/5 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. NNRT: Nákvæmt eftirlit með m.t.t. eiturverkana lyfja og/eða skorts á veirueyðandi verkun og skammtaaðlögun ef þörf krefur.
Sýrubindandi lyf		
Esómeprazol	Ísavúkónazól: AUC _{tau} : ↑ 8%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg.

(CYP2C19 hvarfefni og pH í maga ↑)	C _{max} : ↑ 5%	Esómeprazól: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Ómeprazól (CYP2C19 hvarfefni og pH í maga ↑)	Ómeprazól: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Ómeprazól: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Lípiðlekkandi lyf		
Atorvastatín og önnur statín (CYP3A4 hvarfefni, t.d. símvastatín, lovastatín, rosuvastatín) (CYP3A4/5 og/eða BCRP hvarfefni))	Atorvastatín : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Önnur statín voru ekki rannsökuð. Þéttni statína getur aukist. (CYP3A4/5 eða BCRP hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Samkvæmt niðurstöðum með atorvastatíni er skammtaaðlögun statína ekki nauðsynleg. Eftirlit með dæmigerðum aukaverkunum statína er ráðlagt.
Lyf við hjartsláttartruflunum		
Dígoxín (P-gp hvarfefni)	Dígoxín: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dígoxín: fylgjast skal með dígoxíni í sermi og nota til skammtaaðlögunar dígoxíns.
Getnaðarvarnartöflur		
Etinýlestradíól og noretíndrón (CYP3A4/5 hvarfefni)	Etinýlestradíól AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Noretíndrón AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Etinýlestradíól og noretíndrón: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Hólastíllandi lyf		
Dextrómetorfan (CYP2D6 hvarfefni)	Dextrómetorfan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrómetorfan (virkt umbrotsefni): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Dextrómetorfan: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Benzódíazepín		
Mídazólám (CYP3A4/5 hvarfefni)	Mídazólám til inntöku: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Mídazólám: ráðlagt er að fylgjast vel með klínískum einkennum og að minnka skammta ef þörf krefur.
Þvagsýrugigtarlyf		
Kolkisín (P-gp hvarfefni)	Ekki rannsakað. Þéttni kolkisíns getur aukist. (P-gp hömlun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Kolkisín hefur þröngan lækningalegan stuðul og fylgjast skal með og minnka skammtinn ef þörf krefur.
Nátúruvörur		
Kaffín (CYP1A2 hvarfefni)	Kaffín: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Kaffín: engin skammtaaðlögun er nauðsynleg.
Reykingalyf		

Búprópíón (CYP2B6 hvarfefni)	Búprópíón: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 örvun)	Engin skammtaaðlögun ísavúkónazóls er nauðsynleg. Búprópíón: skammtahækkun ef þörf krefur.
NNRTI, víxlritahemill annar en nukleósíðhliðstæða, P-gp, P-glýkóprótein. a) % lækkun á meðaltali lággilda b) Indínavír var aðeins rannsakað eftir gjöf á stökum 400 mg skammti af ísavúkónazóli. AUC _{inf} = svæði undir plasmabéttni-tímasniðinu framreiknað óendanlega; AUC _{tau} = svæði undir plasmabéttni-tímasniðinu á 24 klst. bilinu við jafnvægi; C _{max} = hámarksbéttni í plasma; C _{min,ss} = lággildi við jafnvægi.		

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun CRESEMBA á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

CRESEMBA má ekki nota á meðgöngu nema hjá sjúklingum með alvarlegar eða hugsanlega lífshættulegar sveppasýkingar, þar sem nota má ísavúkónazól ef væntanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

Konur á barneignaraldri

CRESEMBA er ekki ætlað til notkunar handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi lyfhrifa/eiturefnafræðilegar upplýsingar hafa sýnt fram á að ísavúkónazól/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3).

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með CRESEMBA stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ísavúkónazóls á frjósemi manna. Dýrarannsóknir sýndu ekki fram á skerta frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ísavúkónazól hefur væga tilhneigingu til að hafa áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar skulu forðast akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir ruglástandi, svefnhöfga, yfirliði og/eða sundli.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu meðferðartengdu aukaverkanir hjá fullorðnum voru hækkuð lifrarpróf (7,9%), ógleði (7,4%), uppköst (5,5%), mæði (3,2%), kviðverkir (2,7%), niðurgangur (2,7%), viðbrögð á stungustað (2,2%), höfuðverkur (2,0%), blóðkalíumlækkun (1,7%) og útbrot (1,7%).

Þær aukaverkanir sem oftast leiddu til þess að meðferð með ísavúkónazóli var hætt hjá fullorðnum voru ringlun (0,7%), bráð nýrnabilun (0,7%), hækkuð gildi gallrauða (0,5%), krampar (0,5%), andnað (0,5%), flogaveiki (0,5%), öndunarbílun (0,5%) og uppköst (0,5%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 4 sýnir aukaverkanir ísavúkónazóls við meðferð á ífarandi sveppasýkingum hjá fullorðnum, skráðar eftir líffæraflokki og tíðni.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 4 Samantekt á aukaverkunum samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð [^] , blóðfrumnafæð, hvítfrumnafæð [^] , blóðleysi [^]
Önæmiskerfi	
Sjaldgæfar	Ofnæmi [^]
Tíðni ekki þekkt	Bráðafnæmisviðbrögð*
Efnaskipti og næring	
Algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst
Sjaldgæfar	Blóðmagnesiumlækkun, blóðsykurslækkun, albúmínskortur, vannæring [^] , blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	
Algengar	Óráð ^{^#}
Sjaldgæfar	Þunglyndi, svefnleysi [^]
Taugakerfi	
Algengar	Höfuðverkur, svefnhöfði
Sjaldgæfar	Krampar [^] , yfirlíð, sundl, náladofi [^] , heilakvilli, næryfirlíð, taugakvilli í útlimum, bragðtruflun
Eyru og vöndarhús	
Sjaldgæfar	Svimi
Hjarta	
Sjaldgæfar	Gáttatif, hraðtaktur, hægláttur [^] , hjartsláttarónot, gáttaflökt, stytting QT-bils á hjartalínuriti, ofanslegilshraðtaktur, aukaslög frá sleglum, ofanslegilsaukaslög
Æðar	
Algengar	Segabláæðabólga [^]
Sjaldgæfar	Blóðrásarbilun, lágbrystingur
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
Algengar	Mæði [^] , bráð öndunarbílun [^]
Sjaldgæfar	Berkjukrampi, hraðöndun, blóðhósti, blóðnasir
Meltingarfæri	
Algengar	Uppköst, niðurgangur, ógleði, kviðverkir [^]
Sjaldgæfar	Meltingartruflun, hægðatregða, uppbemba
Lifur og gall	
Algengar	Hækkuð lifrarpróf ^{^#}
Sjaldgæfar	Lifrarstækkun, lifrabólga

Tafla 4 Samantekt á aukaverkunum samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni

Húð og undirhúð	
Algengar	Útbrot [^] , kláði
Sjaldgæfar	Depilblæðingar, hárlos, lyfjaútbrot, húðbólga [^]
Stoðkerfi og bandvefur	
Sjaldgæfar	Bakverkur
Nýru og þvagfæri	
Algengar	Nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Brjóstverkur [^] , þreyta
Sjaldgæfar	Bjúgur á útlimum [^] , lasleiki, þróttleysi

[^] Gefur til kynna að viðeigandi valin hugtök hafi verið sameinuð í eitt læknisfræðilegt hugtak.

* Aukaverkun greindist eftir markaðssetningu.

Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum hér að neðan.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Óráð tekur einnig til við ruglástandsviðbragða.

Hækkun á efnafræðilegum lifrarprófum fela í sér m.a. hækkun á alanín amínótransferasa, hækkun á aspartat amínótransferasa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, hækkun bilirúbíns í blóði, hækkun á laktat dehydógenasa í blóði, hækkun á gamma-glútamýltransferasa, hækkun lifrarensíma, óeðlilega lifrarstarfsemi, gallrauðadreyra, óeðlileg lifrarvirkniþróf og hækkun á transamínösum.

Áhrif á rannsóknarniðurstöður

Í tvíblindri, slembaðri, stýrðri, klínískri rannsókn hjá 516 sjúklingum með ífarandi sveppasýkingu af völdum *Aspergillus* tegunda eða annarra hnappþráðssveppa (filamentous fungi), var tilkynnt um hækkun á transamínasa í lifur (alanín amínótransferasa eða aspartat amínótransferasa) $> 3 \times$ eðlileg efri mörk (ULN) í lok rannsóknarmeðferðar hjá 4,4% sjúklinga sem fengu ísavúkónazól.

Mikil hækkun á lifrartransamínösum $> 10 \times$ ULN þróaðist hjá 1,2% sjúklinga á ísavúkónazóli.

Börn

Öryggi ísavúkónazóls var metið hjá 77 börnum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af ísavúkónazóli í bláæð eða til inntöku. Þar af voru 46 börn sem fengu ísavúkónazól sem stakan skammt og fengu einnig önnur sveppalyf í fyrirbyggjandi meðferð og 31 sjúklingur með mögulegt eða staðfest tilvik ífarandi ýrmyglu eða okmyglusveppasýki sem fékk ísavúkónazól sem aðalmeðferð í allt að 181 dag. Í heildina var öryggi ísavúkónazóls hjá börnum svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Einkenni sem oftast var tilkynnt um með skömmtnun sem eru stærri en meðferðarskammtar ísavúkónazóls (jafngilda ísavúkónazóli 600 mg/dag) samkvæmt QT-rannsókn, heldur en hjá hópnum sem fékk meðferðarskammt (jafngildir ísavúkónazóli 200 mg/dag) voru: höfuðverkur, sundl, náladofi,

svefnhöfði, athyglisbrestur, truflað bragðskyn, munnþurrkur, niðurgangur, snertiskynsminnkun í munni, uppköst, hitakófi, kvíði, eirðarleysi, hjartsláttarótt, hraðtaktur, ljósfælni og liðverkir.

Meðferð ofskömmtnar

Ísavúkónazól skilst ekki út með blóðskilun. Ekkert sértækt mótefni er til fyrir ísavúkónazól. Komi til ofskömmtnar skal hefja stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sveppalyf til almennrar notkunar, tríazól- og tetrasólafleiður, ATC-flokkur: J02AC05.

Verkunarháttur

Ísavúkónazól er virki hlutinn sem myndast eftir gjöf á ísavúkónazóníumsúlfati til inntöku eða í bláæð (sjá kafla 5.2).

Ísavúkónazól hefur sveppadeyðandi áhrif með því að hindra nýmyndun ergósteróls, lykilhluta af frumuhimnu sveppa, í gegnum hindrunar á cytókróm P-450-háða ensíminu lanósteról 14-alfa-demetylasa sem ber ábyrgð á umbreytingu lanósteróls yfir í ergósteról. Þetta leiðir til uppsöfnunar metýlaðs forefnis steróls og eyðingar ergósteróls innan frumuhimnunnar og veikir þannig uppbyggingu og virkni frumuhimnu sveppa.

Örverufræði

Í dýralíkönunum af dreifðri ýrumyglu og lungnaýrumyglu er lyfhrifahlutfallið (PD) sem skiptir máli við verkun, útsetning deilt með lágmarksheftistyrk (MIC) (AUC/MIC).

Engin skýr fylgni kom fram milli lágmarksheftistyrks *in vitro* og klínískrar svörunar hjá mismunandi tegundum (*Aspergillus* og *Mucorales*).

Þéttni ísavúkónazóls sem nauðsynleg er til að hamla *Aspergillus* tegundum og *Mucorales* ættkvíslum/tegundum *in vitro* hefur verið mjög breytileg. Almenn er þéttni ísavúkónazóls sem nauðsynleg er til að hamla *Mucorales* hærri en sú sem nauðsynleg er til að hamla meirihluta *Aspergillus* tegunda.

Sýnt hefur verið fram á klíníska verkun fyrir eftirfarandi *Aspergillus* tegundir: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* og *A. terreus* (sjá nánar hér að neðan).

Verkunarháttur ónæmis

Minnkað næmi fyrir tríazól sveppalyfjum hefur verið tengt stökkbreytingu í genakóðun sveppa *cyp51A* og *cyp51B* fyrir markpróteinið lanósteról 14-alfa-demetylasa sem tekur þátt í nýmyndun ergósteróls. Tilkynnt hefur verið um sveppastofna með minnkað *in vitro* næmi fyrir ísavúkónazóli og ekki er hægt að útiloka krossónæmi með vórikónazóli og öðrum tríazól sveppalyfjum.

Tafla 5 EUCAST-rofstaðir (breakpoints)

Aspergillus tegundir	Rofmörk lágmarksheftistyrks (mg/l)	
	≤N (næmi)	>Ó (ónæmi)
<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

Ekki liggja enn fyrir nægar upplýsingar til að ákvarða klíniska rofstaði fyrir aðrar *Aspergillus* tegundir.

Verkun og öryggi

Meðferð á ífarandi ýrumyglu

Öryggi og verkun ísavúkónazóls til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með ífarandi ýrumyglu var metin í tvíblindri, stýrðri, klínískri rannsókn á 516 sjúklingum með ífarandi sveppasýkingar af völdum *Aspergillus* tegunda eða annarra hnappbráðssveppa. Í hópnum sem áætlað var að meðhöndla (ITT) fengu 258 sjúklingar ísavúkónazól og 258 sjúklingar fengu vórikónazól. Ísavúkónazól var gefið í bláæð (jafngildi 200 mg af ísavúkónazóli) á 8 klst. fresti fyrstu 48 klst., síðan einu sinni á dag í bláæð eða til inntöku (jafngildi 200 mg af ísavúkónazóli). Hámarksmeðferðarlengd samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætlun var 84 dagar. Miðgildi meðferðarlengdar var 45 dagar.

Heildarsvörin í lok meðferðar (EOT) hjá myITT-pýðinu (sjúklingar með staðfesta og ífarandi ýrumyglu samkvæmt frumufræði-, vefjafræði-, ræktunar- eða galaktomannan prófunum) var metin af óháðri matsnefnd, blinduð um meðferðina (Data Review Committee). myITT-pýðið samanstóð af 123 sjúklingum sem fengu ísavúkónazól og 108 sjúklingum sem fengu vórikónazól. Heildarsvörin pýðisins var n = 43 (35%) fyrir ísavúkónazól og n = 42 (38,9%) fyrir vórikónazól. Leiðréttur meðferðarmunur (vórikónazól–ísavúkónazól) var 4,0% (95% öryggisbil: -7,9; 15,9).

Dánartíðni-af öllum orsökum á degi 42 hjá pýðinu var 18,7% fyrir ísavúkónazól og 22,2% fyrir vórikónazól. Leiðréttur meðferðarmunur (ísavúkónazól–vórikónazól) var -2,7% (95% öryggisbil: -12,9; 7,5).

Meðferð á okmyglusveppasýki

Í opinni rannsókn án samanburðar fengu 37 fullorðnir sjúklingar með staðfesta eða líklega okmyglusveppasýkingu ísavúkónazól með sömu skömmtun og notuð var til að meðhöndla ýrumyglu. Miðgildi meðferðarlengdar var 84 dagar hjá heildarpýði sjúklinga með okmyglusveppasýkingu og 102 dagar hjá sjúklingunum 21 sem höfðu ekki áður fengið meðferð við okmyglusveppasýkingu. Hjá sjúklingum með líklega eða staðfesta okmyglusveppasýkingu samkvæmt skilgreiningu óháðu matsnefndarinnar (DRC), var dánartíðni á 84. degi 43,2% (16/37) hjá heildarpýði sjúklinga, 42,9% (9/21) hjá sjúklingum með okmyglusveppasýkingu sem fengu ísavúkónazól sem aðalmeðferð og 43,8% (7/16) hjá sjúklingum með okmyglusveppasýkingu sem fengu ísavúkónazól sem svöruðu ekki eða þöldu ekki fyrri sveppameðferð (aðallega meðferðir byggðar á amfóterícín B-). Tíðni svörunar við lok meðferðar-var 11/35 (31,4%) samkvæmt mati óháðu matsnefndarinnar, þar af töldust 5 sjúklingar fullkomlega læknaðir og 6 sjúklingar læknaðir að hluta. Stöðug svörun kom fram hjá 10/35 sjúklingum til viðbótar (28,6%). Af 9 sjúklingum með okmyglusveppasýkingu af völdum *Rhizopus* spp. sýndu 4 sjúklingar jákvæða svörun við ísavúkónazóli. Hjá 5 sjúklingum með okmyglusveppasýkingu af völdum *Rhizomucor* spp. sást engin hagstæð svörun. Klínísk reynsla af öðrum tegundum er mjög takmörkuð (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Börn

Klínískt öryggi ísavúkónazóls var metið hjá 77 börnum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af ísavúkónazóli í bláæð eða til inntöku, þar af var 31 barn sem fékk ísavúkónazól í klínískri rannsókn til meðferðar við ífarandi ýrumyglu eða okmyglusveppasýki. Ísavúkónazól var öruggt og þöldist vel við meðferð ífarandi ýrumyglu og okmyglusveppasýki við ráðlagða meðferðarlengd.

5.2 Lyfjahvörf

Ísavúkónazóníumsúlfat er vatnsleysanlegt forlyf sem gefa má sem innrennsli í bláæð eða um munn sem hörð hylki. Eftir gjöf er ísavúkónazóníumsúlfat hratt vatnsrofið í virka hlutann ísavúkónazól af plasmaesterösum, plasmaþéttni forlyfsins er mjög lág og greinanleg aðeins í stuttan tíma eftir gjöf í bláæð.

Frásög

Eftir inntöku CRESEMBA hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum, frásogast virki hlutinn ísavúkónazól og nær hámarksþéttni í plasma (C_{max}) u.þ.b. 2-3 klst. eftir staka og endurtekna skömmtun (sjá töflu 6).

Tafla 6 Lyfjahvarfabreytur við jafnvægi fyrir ísavúkónazól eftir gjöf á CRESEMBA til inntöku hjá heilbrigðum fullorðnum

Breyta Tölfræði	Ísavúkónazól 200 mg (n = 37)	Ísavúkónazól 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Meðaltal	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (klst.)		
Miðgildi	3,0	4,0
Bil	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (klst.·mg/l)		
Meðaltal	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Eins og fram kemur í töflu 7 hér að neðan, er aðgengi að ísavúkónazóli eftir gjöf á stökum skammti af CRESEMBA til inntöku 98%. Samkvæmt þessum niðurstöðum má nota skömmtun í bláæð og inntöku jöfnum höndum.

Tafla 7 Samanburður á lyfjahvörfum fyrir skammt til inntöku og í bláæð (meðaltal) hjá fullorðnum

	Ísavúkónazól 400 mg til inntöku	Ísavúkónazól 400 mg í bláæð
AUC (klst.·mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Helmingunartími (klst.)	110	115

Áhrif fæðu á frásög

Gjöf á CRESEMBA til inntöku sem samsvarar 400 mg af ísavúkónazóli með fituríkri máltíð lækkaði C_{max} ísavúkónazóls um 9% og jók AUC um 9%. CRESEMBA má taka með eða án fæðu.

Dreifing

Ísavúkónazól dreifist að verulegu leyti og er meðaltals dreifingarrúmmálið (V_{ss}) u.þ.b. 450 l. Ísavúkónazól er að verulegu leyti bundið (> 99%) plasmapróteinum manna, aðallega albúminí.

Umbrot

In vitro/in vivo rannsóknir benda til þess að CYP3A4, CYP3A5 og síðar úridín tvífosfat-glúkúrónósýltransferasar (UGT) taki þátt í umbrotum ísavúkónazóls.

Eftir staka skammta af [sýanó-¹⁴C] ísavúkónazóníum og [pýridínýlmetýl-¹⁴C] ísavúkónazóníumsúlfati manna, greindust nokkur minniháttar umbrotsefni til viðbótar við virka hlutann (ísavúkónazól) og óvirku klofnunarafurðina. Fyrir utan virka hlutann ísavúkónazól, komu enginn einstaklingsbundin umbrotsefni fram við AUC > 10% af heildarmagni geislamerкта efnisins.

Brotthvarf

Eftir gjöf á geislamerktu ísavúkónazóníumsúlfati til inntöku hjá heilbrigðum einstaklingum, endurheimtist að meðaltali 46,1% af geislavirka skammtinum í saur og 45,5% í þvagi.

Útskilnaður á óbreyttu ísavúkónazóli var minna en 1% af gefnum skammti.

Brotthvarf óvirkar klofnunarafurðar er fyrst og fremst með umbrotum og síðari útskilnaði umbrotsefna um nýru.

Línulegt/ólínulegt samband

Rannsóknir á heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt að lyfjahvörf ísavúkónazóls eru hlutfallsleg allt að 600 mg á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Skammtar fyrir börn voru staðfestir með líkani til þýðisgreininga á lyfjahvörfum sem var þróað með gögnum úr þremur klínískum rannsóknum (N=97); tveimur klínískum rannsóknum (N = 73) sem voru gerðar hjá börnum (1 til < 18 ára) þar sem 31 fékk ísavúkónazól til meðferðar á ífarandi ýrummyglu eða okmyglusveppasýki.

Áætluð útsetning fyrir ísavúkónazóli hjá börnum við jafnvægi miðað við mismunandi aldurshópa, þyngdir, íkomuleiðir og, skammta er sýnd í töflu 8.

Tafla 8 AUC (klst.·mg/l) fyrir ísavúkónazól í jafnvægi eftir aldurshópi, þyngd, íkomuleið og skammti

Aldurshópur (ár)	Íkomuleið	Þyngd (kg)	Skammtur	AUCss (klst.·mg/l)
1 – < 3	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Í bláæð	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Til inntöku	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Til inntöku	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Til inntöku	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Til inntöku	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Í bláæð og til inntöku	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Í bláæð og til inntöku	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Áætluð útsetning hjá börnum, án tillits til íkomuleiðar eða aldurshóps, var sambærileg við útsetningu við jafnvægi (AUCss) í klínískri rannsókn sem gerð var á fullorðnum sjúklingum með sýkingar af

völdum *Aspergillus*-tegunda og annarra þráðsveppa (meðaltal AUCss = 101,2 klst. • mg/l með staðalfrávik (SD) = 55,9), sjá töflu 8.

Áætluð útsetning með skömmtum fyrir börn var minni en útsetning hjá fullorðnum sem fengu marga daglega skammta sem voru stærri en meðferðarskammtar með 600 mg af ísavúkónazóli (tafla 6), þar sem meiri aukaverkanir komu fram (sjá kafla 4.9).

Skert nýrnastarfsemi

Engar klínískt mikilvægar breytingar komu fram á heildar C_{max} og AUC ísavúkónazóls hjá fullorðnum einstaklingum með væga, miðlungs eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Af 403 sjúklingum sem fengu ísavúkónazól í 3. stigs rannsóknunum, voru 79 (20%) sjúklinga með áætlaðan nýrahnoðrasíunarhraða (GFR) undir 60 ml/mín/1,73 m².

Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ekki er hægt að fjarlægja ísavúkónazól með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Eftir að stakur 100 mg skammtur af ísavúkónazóli var gefinn 32 fullorðnum sjúklingum með vægt (Child-Pugh flokkur A) skerta lifrastarfsemi og 32 sjúklingum með miðlungs (Child-Pugh flokkur B) skerta lifrastarfsemi (16 sjúklingar fengu skammtinn í bláæð og 16 fengu skammtinn til inntöku í hverjum Child-Pugh flokki), jókst minnsta kvaðrat meðaltals almennrar útsetningar (AUC) um 64% í hópnum úr Child-Pugh flokki A og 84% í hópnum úr Child-Pugh flokki B miðað við 32 heilbrigða einstaklinga, svipaða að aldri og þyngd, með eðlilega lifrastarfsemi. Meðaltals plasmabéttni (C_{max}) var 2% lægri í hópnum úr Child-Pugh flokki A og 30% lægri í hópnum úr Child-Pugh flokki B. Mat á lyfjahvörfum ísavúkónazóls hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi sýndi fram á að þýði með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi hafði 40% og 48% minni úthreinsun ísavúkónazóls, í þeirri röð, samanborið við heilbrigða þýðið.

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá fullorðnum sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi.

Ísavúkónazól hefur ekki verið rannsakað hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C). Notkun hjá þessum sjúklingum er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur sé talinn meiri en áhættan (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir um börn með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá rottum og kaninum tengdist ísavúkónazól við almenna útsetningu undir lækningagildi, skammtaháðum hækkunum á tíðni fósturgalla í beinagrind (umfram líffærisvísa (rudimentary supernumerary) í rifbeinum) hjá afkvæmum. Hjá rottum kom einnig fram skammtaháð aukning á tíðni samruna kinnbeina hjá afkvæmum (sjá kafla 4.6).

Gjöf á ísavúkónazóníumsúlfati hjá rottum í skammtinum 90 mg/kg/dag (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól) á meðgöngu og í gegnum afvenslunartímabilið, sýndi fram á aukna tíðni burðarmálsdauða hjá ungunum. *In utero* útsetning fyrir virka hlutanum, ísavúkónazóli, hafði engin áhrif á frjósemi eða eðlilega þroskun hjá eftirlifandi ungum.

Gjöf á ¹⁴C-merktu ísavúkónazóníumsúlfati í bláæð hjá mjólkandi rottum leiddi til endurheimtar geislamerkis í mjólkinni.

Ísavúkónazól hafði ekki áhrif á frjósemi hjá karlkyns eða kvenkyns rottum sem fengu meðferð með skömmtum allt að 90 mg/kg/dag til inntöku (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól).

Ísavúkónazól hefur engin merkjanleg stökkbreytandi áhrif eða eiturvekanir á erfðaeefni. Ísavúkónazól var neikvætt í sýklaprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingar, var vægt litningabrengrandi við frumdrepanði þéttni í L5178Y TK +/- prófinu á litningafrávikum í eitilæxlum hjá músum og sýndi ekki fram á líffræðilega mikilvæga eða tölfraðilega marktæka aukningu á tíðni smákjarna í *in vivo* smákjarnaprófi hjá rottum.

Krabbameinsvaldandi áhrif ísavúkónazóls hafa sést í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá nagdýrum. Æxli í lifur og skjaldkirtli orsakast líklega af verkunarhætti í nagdýrum sem ekki hefur vægi fyrir menn. Bandvefsæxli í húð og trefjasarkmein (fibrosarcoma) sáust í karlkyns rottum. Undirliggjandi verkunarháttur þessa er óþekktur. Kirtilæxli í legslímu og krabbamein í legi sáust í kvenkyns rottum, sem líklegt er að orsakist af hormónatruflun. Ekkert öryggisbil er fyrir þessi áhrif. Ekki er hægt að útiloka að æxli í húð og legi hafi vægi fyrir menn.

Ísavúkónazól hamlaði hERG kalíumgöngin og kalsíumgöngin af L-gerð með IC_{50} af 5,82 μ M og 6,57 μ M í þeirri röð (34- og 38-falt ópróteinbundið manna C_{max} við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum (MRHD), í þeirri röð). *In vivo* 39 vikna eiturefnarannsóknirnar með endurteknum skömmtum hjá öpum sýndu ekki fram á lengingu QTcF bils við skammta allt að 40 mg/kg/dag (u.þ.b. 1-föld almenn útsetning við klínískan viðhaldsskammt manna, 200 mg ísavúkónazól).

Rannsóknir á ungum dýrum

Þegar ísavúkónazóníumsúlfat var gefið ungum rottum komu fram svipuð eitúraðhrif og hjá fullorðnum dýrum. Hjá ungum rottum komu fram meðferðartengd eitúraðhrif í lifur og skjaldkirtli, sem talin eru vera sértæk fyrir nagdýr. Þessar breytingar voru ekki taldar skipta máli klínískt. Með hliðsjón af mörkum engra merkjanlegra skaðlegra áhrifa hjá ungum rottum eru öryggismörk fyrir ísavúkónazóníumsúlfat um það bil 0,2 – 0,5 föld altæk útsetning við klínískan viðhaldsskammt hjá börnum, svipað og sjá mátti hjá fullorðnum rottum.

Umhverfisáættumat

Umhverfisáættumat hefur sýnt að ísavúkónazól getur valdið áhættu fyrir umhverfi vatnalífvera.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

CRESEMBA 40 mg hörð hylki:

Innihald hylkis

magnesiúmsítrat (vatnsfrítt)
örkristallaður sellulósi (E460)
talkúm (E553b)
kísilkvoða, vatnsfrí
sterínsýra

Hylkisskel

hýprómellósi
rautt járnoxíð (E172)
títantvíoxíð (E171)

Prentblek

gljálakk (E904)
própýlenglýkól (E1520)
kalíumhýdroxíð
svart járnoxíð (E172)

CRESEMBA 100 mg hörð hylki:

Innihald hylkis

magnesíumsítrat (vatnsfrítt)
örkristallaður sellulósi (E460)
talkúm (E553b)
kísilkvoða, vatnsfrí
sterínsýra

Hylkisskel

hýprómellósi
rautt járnoxíð (E172) (eingöngu botn hylkis)
títantvíoxíð (E171)
gellangúmmí
kalíumasetat
tvínatríumedetat
natríumlárlsúlfat

Prentblek

gljálakk (E904)
própýlenglýkól (E1520)
kalíumhýdroxíð
svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upphaflegum þakkningum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

CRESEMBA 40 mg hörð hylki:

35 hörð hylki (í sjö álpynnum), þar sem hver hylkisvasi er tengdur við vasa með þurrkefni.

CRESEMBA 100 mg hörð hylki:

14 hörð hylki (í tveimur álpynnum), þar sem hver hylkisvasi er tengdur við vasa með þurrkefni.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Lyfið getur valdið áhættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

CRESEMBA 40 mg hörð hylki: EU/1/15/1036/003

CRESEMBA 100 mg hörð hylki: EU/1/15/1036/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

CRESEMBA 40 mg hörð hylki:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. ágúst 2024

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

CRESEMBA 100 mg hörð hylki:

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. október 2015.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. ágúst 2020.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður Írland)

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir hettuglas með 200 mg stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

1. HEITI LYFS

CRESEMBA 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
ísavúkónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 200 mg af ísavúkónazóli (sem 372,6 mg af ísavúkónazóníumsúlfati)

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: mannítól (E421) og brennisteinssýra

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Notið slöngusíu við innrennsli.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1036/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Merkimiði á hettuglasi með 200 mg stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

CRESEMBA 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
ísavúkónazól

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

2. LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

200 mg

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 100 mg hörð hylki

1. HEITI LYFS

CRESEMBA 100 mg hörð hylki
ísavúkónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af ísavúkónazóli (sem 186,3 mg af ísavúkónazóníumsúlfati)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Þynnuspjaldið inniheldur einnig þurrkefni. Ekki má gleypa þurrkefnið.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upphaflegum þakningum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1036/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CRESEMBA 100 mg hörð hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnupakkning fyrir 100 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

CRESEMBA 100 mg hörð hylki
ísavúkónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Ekki má gleypa þurrkefnið

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Askja fyrir 40 mg hörð hylki

1. HEITI LYFS

CRESEMBA 40 mg hörð hylki
ísavúkónazól

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 40 mg af ísavúkónazóli (sem 74,5 mg af ísavúkónazóníumsúlfati)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

35 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

Þynnuspjaldið inniheldur einnig þurrkefni. Ekki má gleypa þurrkefnið.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30 °C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/15/1036/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

CRESEMBA 40 mg hörð hylki

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**Þynnupakkning fyrir 40 mg hörð hylki****1. HEITI LYFS**

CRESEMBA 40 mg hörð hylki
ísavúkónazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Basilea

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Ekki má gleypa þurrkefnið

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cresemba 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn ísavúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cresemba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cresemba
3. Hvernig nota á Cresemba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cresemba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cresemba og við hverju það er notað

Upplýsingar um Cresemba

Cresemba er sveppalyf sem inniheldur virka efnið ísavúkónazól.

Hvernig Cresemba virkar

Ísavúkónazól virkar með því að drepa eða stöðva vöxt sveppsins sem veldur sýkingunni.

Við hverju Cresemba er notað

Cresemba er notað hjá sjúklingum 1 árs og eldri til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Ífarandi ýrmyglu (aspergillosis) af völdum svepps úr „Aspergillus“ flokknunum.
- Okmyglusveppasýki (mucormycosis) af völdum svepps úr „Mucorales“ flokknunum hjá sjúklingum þar sem meðferð með amfóterísíni B á ekki við.

2. Áður en byrjað er að nota Cresemba

Ekki má nota Cresemba:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ísavúkónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með hjartsláttartruflun sem kallast „ættgengt heilkenni stutts á QT-bils (familial short QT syndrome)“,
- **ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:**
 - ketókónazól, notað við sveppasýkingum,
 - stóra skammta af rítónavíri (meira en 200 mg á 12 klst. fresti), sem notað er við HIV,
 - rífampicín, rífabútín, notuð við berklum,
 - karbamazepín, notað við flogaveiki,
 - barbitúrat lyf eins og fenóbarbítal, notað við flogaveiki og svefntruflunum,
 - fenýtóín, notað við flogaveiki,
 - Jóhannesarjurt, náttúrulyf, notað við þunglyndi,
 - efavírenz, etravírín, notuð við HIV,
 - nafcillín, notað við bakteríusýkingum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Cresemba er notað:

- ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum „azol“ sveppalyfjum, svo sem ketókónazólí, flúkónazólí, ítrakónazólí, vórikónazólí eða pósakónazólí,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm. Læknirinn ætti að fylgjast með mögulegum aukaverkunum.

Fylgstu með aukaverkunum

Hættu að nota Cresemba og láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- skyndileg önghljóð, öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, vörum, munni eða tungu, mikill kláði, sviti, sundl eða yfirlið, hraður hjartsláttur eða þungur hjartsláttur – þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi).

Vandamál við gjöf Cresemba sem dreypi í æð

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- Lágur blóðþrýstingur, mæði, ógleði, sundl, höfuðverkur, náladofi – læknirinn gæti ákveðið að stöðva innrennslið.

Breytingar á lifrarstarfsemi

Cresemba getur stundum haft áhrif lifrarstarfsemi. Læknirinn gæti gert blóðrannsóknir á meðan þú tekur lyfið.

Húðvandamál

Láttu lækinn strax vita ef þú færð alvarlegar blöðrumyndanir í munni, augum eða kynfærum.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 1 árs Cresemba vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cresemba

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Cresemba eða Cresemba getur haft áhrif á verkun þeirra ef þau eru tekin á sama tíma.

Sér í lagi skaltu ekki taka lyfið og láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- ketókónazól, notað við sveppasýkingum,
- stóra skammta af rítónavíri (meira en 200 mg á 12 klst. fresti), sem notað er við HIV,
- rífampicín, rífabútín, notuð við berklum,
- karbamazepín, notað við flogaveiki,
- barbitúrat lyf eins og fenóbarbítal, notað við flogaveiki og svefntruflunum,
- fenýtóín, notað við flogaveiki,
- Jóhannesarjurt, náttúrulyf sem notað er við þunglyndi,
- efavírenz, etravírín, notuð við HIV,
- nafcillín, notað við bakteríusýkingum.

Nema læknirinn segir þér annað, skaltu ekki taka lyfið og láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rúfínamíð eða önnur lyf sem minnka QT-bilið á hjartalínuriti (EKG),
- aprepítant, notað til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst eftir krabbameinsmeðferð,
- prednisón, notað við iktsýki,
- píóglítazón, notað við sykursýki.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem nauðsynlegt kann að vera að breyta skömmtum eða auka eftirlit til að athuga hvort lyfin hafi enn tilætluð áhrif:

- cíklósporín, takrólímus og sírólímus, notuð til að koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu,
- cýklófosfamíð, notað við krabbameini,

- digoxín, notað til meðferðar á hjartabilun eða óreglulegum hjartslætti,
- kolkísín, notað við þvagsýrugigtarköstum,
- dabícatran etexílat, notað til að stöðva myndun blóðtappa eftir mjaðma- eða hnéskiptaaðgerð,
- klaritrómýsín, notað við bakteríusýkingum,
- sakvínavír, fosamprenavír, indínavír, nevírapín, lópínavír/rítónavír, notuð við HIV,
- alfentaníl, fentanýl, notuð gegn miklum verkjum,
- vínkristín, vínblastín, notuð við krabbameini,
- mýkófénólat mófetíl (MMF), notað hjá líffæraþegum,
- mídazólám, notað við alvarlegu svefnleysi og streitu,
- búprópíón, notað við þunglyndi,
- metformín, notað við sykursýki,
- dánórúbísín, doxórúbísín, imatiníb, irínótecan, lapatiníb, mitoxantrón og tópótecan, notuð við mismunandi tegundum krabbameins.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki taka Cresemba ef þú ert þunguð, nema læknirinn ráðleggi þér annað. Þetta er vegna þess að það er ekki vitað hvort það getur haft áhrif á eða skaðað ófædda barnið.

Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Cresemba.

Akstur og notkun véla

Cresemba getur valdið rugli, þreytu eða syfju. Það getur einnig valdið yfirliði. Því skal gæta fyllstu varúðar við akstur og notkun véla.

3. Hvernig nota á Cresemba

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Cresemba.

Ráðlagður skammtur er sem hér segir:

	Upphafsskammtur fyrstu tvo dagana (á 8 klst. fresti fyrstu 48 klst.) ¹	Viðhaldsskammtur eftir fyrstu tvo dagana (einu sinni á dag) ²
Fullorðnir	200 mg ísavúkónazól (eitt hettuglas)	200 mg ísavúkónazól (eitt hettuglas)
Unglingar og börn frá 1 árs til yngri en 18 ára		
Líkamsþyngd < 37 kg	5,4 mg/kg ísavúkónazól	5,4 mg/kg ísavúkónazól
Líkamsþyngd ≥ 37 kg	200 mg ísavúkónazól (eitt hettuglas)	200 mg ísavúkónazól (eitt hettuglas)
¹ Alls 6 gjafir.		
² Byrjað 12 til 24 klst. eftir síðasta hleðsluskammt.		

Þér verður gefinn þessi skammtur þar til læknirinn ákveður annað. Lengd meðferðar með Cresemba getur varað lengur en í 6 mánuði ef læknirinn telur það nauðsynlegt.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefur þér lyfið sem dreypi í bláæð.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú heldur að þú hafir fengið of mikið Cresemba skaltu strax hafa samband við lækinn eða hjúkrunarfræðing. Þú gætir fundið fyrir fleiri aukaverkunum eins og:

- höfuðverk, svima, eirðarleysi eða syfju,

- náladofa, minnkuðu snertiskyni eða tilfinningu í munni,
- erfiðleikum með að vera meðvitaður um hluti, hitakófum, kvíða, liðverkjum,
- breytingum á bragðskyni, munnþurrki, niðurgangi, uppköstum,
- að finna fyrir hjartslætti, hraðari hjartslætti, auknu næmi fyrir ljósi.

Ef gleymist að nota Cresemba

Þar sem þér verður gefið lyfið undir nánu eftirliti læknis er ólíklegt að skammtur gleymist. Hins vegar skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú heldur að skammtur hafi gleymst.

Ef hætt er að nota Cresemba

Meðferð með Cresemba mun halda áfram eins lengi og læknirinn segir til um. Þetta er að ganga úr skugga um að sveppasýkingin sé farin.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfisins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota Cresemba og láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) svo sem skyndileg önghljóð, öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, vörum, munni eða tungu, mikill kláði, sviti, sundl eða yfirlið, hraður hjartsláttur eða þungur hjartsláttur.

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- Alvarleg blóðrumyndun á húð, munni, augum eða kynfærum.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lágt kalíum í blóði,
- minnkuð matarlyst,
- ringlun (óráð),
- höfuðverkur,
- syfja,
- bólga í bláæðum sem getur valdið blóðtappa,
- mæði eða skyndilegir og alvarlegir öndunarerfiðleikar,
- ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir,
- breytingar á blóðprófum á lifrarstarfsemi,
- útbrot, kláði,
- nýrnabilun (einkenni geta til dæmis verið bjúgur á fótum),
- brjóstverkur, þreyta eða syfja,
- vandamál á stungustað.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- fækkun á hvítum blóðkornum - getur aukið hættuna á sýkingu og hita,
- fækkun á blóðfrumum sem kallast „blóðflögur“ - getur aukið hættuna á blæðingum eða mari,
- fækkun á rauðum blóðkornum - getur valdið slappleika eða mæði eða gert húð þína föla,
- alvarleg fækkun blóðkorna - getur valdið þróttleysi, marblettum eða aukið líkur á sýkingum,
- útbrot, bólga í vörum, munni, tungu eða hálsi með öndunarerfiðleikum - þetta geta verið einkenni um ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),

- lágur blóðsykur,
- lágt magnesium í blóði,
- lítið af próteini í blóðinu sem kallast „albúmín“,
- ekki fæst nægileg næring úr mataræðinu (vannæring),
- lág gildi natríums í blóði (blóðnatríumlækkun)
- þunglyndi, svefnörðugleikar,
- krampar, yfirlið eða næryfirlið, sundl,
- dofi, kitl eða stingir í húð (náladofi),
- breytt andlegt ástand (heilakvilli),
- breytingar á bragðskyni (bragðtruflun),
- tilfinning um að „hringnúast“ eða sundla (svimi),
- hjartsláttarvandamál - hann kann að vera of hraður eða óreglulegur eða þú finnur fyrir aukaslögum, þetta kemur fram á hjartalínuriti (EKG),
- vandamál með blóðrásina,
- lágur blóðþrýstingur,
- mäs, mjög hröð öndun, blóðhósti eða blóðlituðum hráka, blóðnasir,
- meltingartruflanir,
- hægðatregða,
- upphemba,
- stækkuð lifur,
- bólga í lifur,
- vandamál með húðina, rauðir eða fjólubláir blettir á húð (depilblæðingar), bólga í húð (húðbólga), hárlos,
- bakverkur,
- bjúgur í útlimum,
- þróttleysi, mikil þreyta eða syfja eða almenn vanlíðan.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cresemba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C til 8°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cresemba inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ísavúkónazól. Hvert hettuglas inniheldur 372,6 mg af ísavúkónazóníumsúlfati sem samsvarar 200 mg af ísavúkónazóli.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru mannítól (E421) og brennisteinssýra.

Lýsing á útliti Cresemba og pakkningastærðir

Cresemba 200 mg kemur í einnota hettuglasi úr gleri sem stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

--

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Blanda verður Cresemba 200 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn og þynna fyrir innrennsli.

Blöndun lyfsins

Blanda skal eitt hettuglas af stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn með því að bæta 5 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið. Blandað þykknið inniheldur 40 mg ísavúkónazól í hverjum ml. Hrista skal hettuglasið til að leysa stofninn alveg upp. Blönduðu lausnina skal skoða sjónrænt m.t.t. agna og mislitunar. Blandað þykkni á að vera tært og án sýnilegra agna. Það verður að þynna frekar áður en það er gefið.

Þynning

Fullorðnir og börn með líkamsþyngd 37 kg eða hærri:

Eftir blöndun skal fjarlægja allt blandaða þykknið úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur 250 ml af annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósalausn. Innrennslislausnin inniheldur u.þ.b. 0,8 mg af ísavúkónazóli í ml.

Börn með líkamsþyngd undir 37 kg:

Lokastyrkur innrennslislausnarinnar skal vera á bilinu 0,4 til 0,8 mg ísavúkónazól í hverjum ml. Forðast skal hærri styrk þar sem hann getur valdið staðbundinni ertingu á innrennslisstað. Til að ná lokastyrk skal fjarlægja viðeigandi rúmmál blandaðs þykkis með hliðsjón af skammtaráðleggingum fyrir börn (sjá kafla 3) úr hettuglasinu og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur rétt magn af þynningarvökva. Rétt magn í innrennslispoka er reiknað með eftirfarandi hætti:

$$[\text{Nauðsynlegur skammtur (mg)/lokastyrk (mg/ml)}] - \text{rúmmál þykkis (ml)}$$

Þynna má þykknið með annaðhvort natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósalausn.

Gjöf

Eftir að blandaða þykknið er þynnt enn frekar, geta komið í ljós finar hvítar eða hálfagnsæjar agnir af ísavúkónazóli í blönduðu lausninni sem mynda ekki botnfall (en verða fjarlægðar með slöngusíunni).

Þynntu lausnina skal blanda varlega eða velta pokanum til að draga úr agnamyndun. Ekki skal hrista lausnina að óþörfu eða að hrista hana harkalega. Innrennslislyfið, lausnina á að gefa í gegnum innrennslissett með slöngusíu (gatastærð 0,2 µm til 1,2 µm) úr pólýetersúlfóni (PES). Nota má innrennslisdælu sem komið er fyrir á undan innrennslissettinu. Óháð stærð pokans með innrennslislausninni skal gefa allt magnið úr pokanum til að tryggja að allur skammturinn sé gefinn.

Ekki skal gefa ísavúkónazól með innrennsli í sömu slöngu eða holnál og önnur lyf sem gefin eru í bláæð.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir blöndun og þynningu í 24 klst. við 2°C til 8°C eða í 6 klst. við stofuhita.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði ætti að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og ætti venjulega ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema blöndun og þynning hafi farið fram við stýrðar og fullgildaðar sæfðar aðstæður.

Ef mögulegt er, skal gjöf ísavúkónazóls í bláæð vera lokið innan 6 klst. eftir blöndun og þynningu við stofuhita. Ef þetta er ekki mögulegt, skal setja innrennslislausnina strax í kæli eftir þynningu og ljúka innrennslinu innan 24 klst.

Inniliggjandi æðalegg skal skola með natríumklóríðlausn 9 mg/ml (0,9%) fyrir stungulyf eða 50 mg/ml (5%) dextrósa.

Lyfið er eingöngu einnota. Fargið hálfnotuðum hettuglösum.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Cresemba 40 mg hörð hylki
Cresemba 100 mg hörð hylki
ísavúkónazól

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cresemba og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cresemba
3. Hvernig nota á Cresemba
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cresemba
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cresemba og við hverju það er notað

Upplýsingar um Cresemba

Cresemba er sveppalyf sem inniheldur virka efnið ísavúkónazól.

Hvernig Cresemba virkar

Ísavúkónazól virkar með því að drepa eða stöðva vöxt sveppsins sem veldur sýkingunni.

Við hverju Cresemba er notað

Cresemba er notað hjá fullorðnum og hjá börnum 6 ára og eldri til að meðhöndla eftirfarandi sveppasýkingar:

- Ífarandi ýrmyglu (aspergillosis) af völdum svepps úr „Aspergillus“ flokknum.
- Okmyglusveppasýki (mucormycosis) af völdum svepps úr „Mucorales“ flokknum hjá sjúklingum þar sem meðferð með amfóterísíni B á ekki við.

2. Áður en byrjað er að nota Cresemba

Ekki má nota Cresemba:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ísavúkónazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6),
- ef þú ert með hjartsláttartruflun sem kallast „ættgengt heilkenni stutts á QT-bils (familial short QT syndrome)“,
- **ef þú notar eitthvað af eftirfarandi lyfjum:**
 - ketókónazól, notað við sveppasýkingum,
 - stóra skammta af rítónavíri (meira en 200 mg á 12 klst. fresti), sem notað er við HIV,
 - rífampicín, rífabútín, notuð við berklum,
 - karbamazepín, notað við flogaveiki,
 - barbitúrat lyf eins og fenóbarbítal, notað við flogaveiki og svefntruflunum,
 - fenýtóín, notað við flogaveiki,
 - Jóhannesarjurt, náttúrulyf notað við þunglyndi,
 - efavírenz, etravírín, notuð við HIV,

- nafcillín, notað við bakteríusýkingum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Cresemba er notað:

- ef þú hefur áður fengið ofnæmisviðbrögð við öðrum „azól“ sveppalyfjum, svo sem ketókónazólí, flúkónazólí, ítrakónazólí, vórikónazólí eða pósakónazólí,
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm. Læknirinn ætti að fylgjast með mögulegum aukaverkunum.

Fylgstu með aukaverkunum

Hættu að nota Cresemba og láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- skyndileg önghljóð, öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, vörum, munni eða tungu, mikill kláði, sviti, sundl eða yfirlið, hraður hjartsláttur eða þungur hjartsláttur – þetta geta verið einkenni um alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi).

Breytingar á lifrarstarfsemi

Cresemba getur stundum haft áhrif lifrarstarfsemi. Læknirinn gæti gert blóðrannsóknir á meðan þú tekur lyfið.

Húðvandamál

Láttu lækinn strax vita ef þú færð alvarlegar blöðrumyndanir í munni, augum eða kynfærum.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum á aldrinum eins árs til 6 ára Cresemba hylki vegna þess að þetta lyfjaform hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi. Læknirinn ávísar hugsanlega Cresemba 100 mg hylkjum fyrir börn eldri en 6 ára og unglunga sem vega að minnsta kosti 32 kg. Önnur lyfjaform þessa lyfs henta betur fyrir börn eða unglunga sem ekki geta gleypst hylki; leitið upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Notkun annarra lyfja samhliða Cresemba

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Cresemba eða Cresemba getur haft áhrif á verkun þeirra ef þau eru tekin á sama tíma.

Sér í lagi skaltu ekki taka lyfið og láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- ketókónazól, notað við sveppasýkingum,
- stóra skammta af rítónavíri (meira en 200 mg á 12 klst. fresti), sem notað er við HIV,
- rífampicín, rífabútín, notuð við berklum,
- karbamazepín, notað við flogaveiki,
- barbitúrat lyf eins og fenóbarbítal, notað við flogaveiki og svefntruflunum,
- fenýtóín, notað við flogaveiki,
- Jóhannesarjurt, náttúrulegt lyf sem notað er við þunglyndi,
- efavírenz, etravírín, notuð við HIV,
- nafcsillín, notað við bakteríusýkingum.

Nema læknirinn segir þér annað, skaltu ekki taka lyfið og láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- rúfínamíð eða önnur lyf sem minnka QT-bilið á hjartalínuriti (EKG),
- aprepítant, notað til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst eftir krabbameinsmeðferð,
- prednisón, notað við iktsýki,
- píóglítazón, notað við sykursýki.

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhver af eftirtöldum lyfjum, þar sem nauðsynlegt kann að vera að breyta skömmtum eða auka eftirlit til að athuga hvort lyfin hafi enn tilætluð áhrif:

- cíklósporín, takrólímus og sírólímus, notuð til að koma í veg fyrir höfnun eftir líffæraígræðslu,

- cýklófosfamíð, notað við krabbameini,
- dígoxín, notað til meðferðar á hjartabilun eða óreglulegum hjartslætti,
- kolkísín, notað við þvagsýrugigtarköstum,
- dabígaþran etexílat, notað til að stöðva myndun blóðtappa eftir mjaðma- eða hnéskiptaaðgerð,
- klaritrómýsín, notað við bakteríusýkingum,
- sakvínavír, fosamprenavír, indínavír, nevírapín, lópínavír/rítónavír, notuð við HIV,
- alfentaníl, fentanýl, notuð gegn miklum verkjum,
- vínkristín, vínblastín, notuð við krabbameini,
- mýkófenólat mófetíl (MMF), notað hjá líffæraþegum,
- mídazólám, notað við alvarlegu svefnleysi og streitu,
- búprópíón, notað við þunglyndi,
- metformín, notað við sykursýki,
- dánórúbísín, doxórúbísín, imatiníb, írínótecan, lapatiníb, mitoxantrón og tópótecan, notuð við mismunandi tegundum krabbameins.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ekki taka Cresemba ef þú ert þunguð, nema læknirinn ráðleggi þér annað. Þetta er vegna þess að það er ekki vitað hvort það getur haft áhrif á eða skaðað ófædda barnið.

Ekki hafa barn á brjósti ef þú tekur Cresemba.

Akstur og notkun véla

Cresemba getur valdið rugli, þreytu eða syfju. Það getur einnig valdið yfirliði. Því skal gæta fyllstu varúðar við akstur og notkun véla.

3. Hvernig nota á Cresemba

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er sem hér segir:

Fullorðnir sjúklingar		
Upphafsskammtur: (þrisvar sinnum á dag) ¹		Venjulegur skammtur eftir fyrstu tvo dagana: Einu sinni á dag ²
á 8 tíma fresti á degi 1 og 2	heildardagskammtur á degi 1 og 2	
Tvö 100 mg hylki	Sex 100 mg hylki	Tvö 100 mg hylki
¹ Alls sex skammtar.		
² Hefst 12 til 24 klukkustundum eftir síðasta upphafsskammtinn.		

Börn 6 ára til yngri en 18 ára		
Líkamsþyngd (kg)	Upphafsskammtur (þrisvar sinnum á dag) ¹	Venjulegur skammtur eftir fyrstu tvo dagana: Einu sinni á dag ²

	á 8 tíma fresti á degi 1 og 2	heildardagskammtur á degi 1 og 2	
16 kg til < 18 kg	Tvö 40 mg hylki	Sex 40 mg hylki	Tvö 40 mg hylki
18 kg til < 25 kg	Þrjú 40 mg hylki	Níu 40 mg hylki	Þrjú 40 mg hylki
25 kg til < 32 kg	Fjögur 40 mg hylki	Tólf 40 mg hylki	Fjögur 40 mg hylki
32 kg til < 37 kg	Eitt 100 mg hylki og tvö 40 mg hylki	Þrjú 100 mg hylki og sex 40 mg hylki	Eitt 100 mg hylki og tvö 40 mg hylki
≥ 37 kg	Fimm 40 mg hylki eða tvö 100 mg hylki	Fimmtán 40 mg hylki eða sex 100 mg hylki	Fimm 40 mg hylki eða tvö 100 mg hylki
¹ Alls sex skammtar.			
² Hefst 12 til 24 klukkustundum eftir síðasta upphafsskammtinn.			

Notkun hjá börnum og unglingum

Notkun Cresemba 100 mg hylkja hjá börnum og unglingum hefur ekki verið rannsökuð. Læknirinn ávísar hugsanlega Cresemba 100 mg hylkjum til barna og unglinga sem vega að minnsta kosti 32 kg.

Önnur lyfjaform þessa lyfs henta börnum og unglingum sem ekki geta gleyppt hylki; leitið upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Þér verður gefinn þessi skammtur þar til læknirinn ákveður annað. Lengd meðferðar með Cresemba getur varað lengur en í 6 mánuði ef læknirinn telur það nauðsynlegt.

Hylkin má taka með eða án fæðu. Gleypið hylkin heil. Ekki tyggja, mylja, leysa upp eða opna hylkin.

Ef notaður er stærri skammtur af Cresemba en mælt er fyrir um

Ef þú notar stærri skammt af Cresemba en mælt er fyrir um skaltu hafa samband við lækni eða fara strax á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér svo að læknirinn viti hvað þú hefur tekið.

Þú gætir fundið fyrir fleiri aukaverkunum eins og:

- höfuðverk, svima, eirðarleysi eða syfju,
- náladofa, minnkuðu snertiskyni eða tilfinningu í munni,
- erfiðleikum með að vera meðvitaður um hluti, hitakófum, kvíða, liðverkjum,
- breytingum á bragðskyni, munnhurrki, niðurgangi, uppköstum,
- að finna fyrir hjartslætti, hraðari hjartslætti, auknu næmi fyrir ljósi.

Ef gleymist að taka Cresemba

Taktu hylkin um leið og þú manst eftir því. Hins vegar, ef það er næstum kominn tími fyrir næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Cresemba

Ekki hætta að taka Cresemba nema læknirinn hafi sagt þér að gera það. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið eins lengi og læknirinn segir til um. Þetta er að ganga úr skugga um að sveppasýkingin sé farin.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota Cresemba og láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) svo sem skyndileg önghljóð, öndunarerfiðleikar, bólga í andliti, vörum, munni eða tungu, mikill kláði, sviti, sundl eða yfirlið, hraður hjartsláttur eða þungur hjartsláttur.

Láttu lækinn strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

- Alvarleg blöðrumyndun á húð, munni, augum eða kynfærum.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing strax vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi aukaverkunum:

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- lágt kalíum í blóði,
- minnkuð matarlyst,
- ringlun (óráð),
- höfuðverkur,
- syfja,
- bólga í bláæðum sem getur valdið blóðtappa,
- mæði eða skyndilegir og alvarlegir öndunarerfiðleikar,
- ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir,
- breytingar á blóðprófum á lifrarstarfsemi,
- útbrot, kláði,
- nýrnabilun (einkenni geta meðal annars verið bjúgur á fótum),
- brjóstverkur, þreyta eða syfja.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- fækkun á hvítum blóðkornum - getur aukið hættuna á sýkingu og hita,
- fækkun á blóðfrumum sem kallast „blóðflögur“ - getur aukið hættuna á blæðingum eða mari,
- fækkun á rauðum blóðkornum - getur valdið slappleika eða mæði eða gert húð þína föla,
- alvarleg fækkun blóðkorna - getur valdið þróttleysi, marblettum eða aukið líkur á sýkingum,
- útbrot, bólga í vörum, munni, tungu eða hálsi með öndunarerfiðleikum - þetta geta verið einkenni um ofnæmisviðbrögð (ofnæmi),
- lágur blóðsykur,
- lágt magnesíum í blóði,
- lítið af prótíni í blóðinu sem kallast „albúmín“,
- ekki fæst nægileg næring úr mataræðinu (vannæring),
- lág gildi natríums í blóði (blóðnatríumlækkun)
- þunglyndi, svefnörðugleikar,
- krampar, yfirlið eða næryfirlið, sundl,
- dofi, kitl eða stingir í húð (náladofi),
- breytt andlegt ástand (heilakvilli),
- breytingar á bragðskyni (bragðtruflun),
- tilfinning um að „hringnúast“ eða sundla (svimi),
- hjartsláttarvandamál - hann kann að vera of hraður eða óreglulegur eða þú finnur fyrir aukaslögum, þetta kemur fram á hjartalínuriti (EKG),
- vandamál með blóðrásina,
- lágur blóðþrýstingur,
- mäs, mjög hröð öndun, blóðhósti eða blóðlituðum hráka, blóðnasir,
- meltingartruflanir,
- hægðatregða,
- upphemb,

- stækkuð lifur,
- bólga í lifur,
- vandamál með húðina, rauðir eða fjólubláir blettir á húð (depilblæðingar), bólga í húð (húðbólga), hárlos,
- bakverkur,
- bjúgur í útlimum,
- þróttleysi, mikil þreyta eða syfja eða almenn vanlíðan.

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt:

- bráðaofnæmi (alvarleg ofnæmisviðbrögð).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cresemba

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upphaflegum pakkningum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cresemba inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ísavúkónazól. Hvert hylki inniheldur annaðhvort 74,5 mg af ísavúkónazóníumsúlfati sem samsvarar 40 mg af ísavúkónazóli (fyrir Cresemba 40 mg hörð hylki) eða 186,3 mg af ísavúkónazóníumsúlfati sem samsvarar 100 mg af ísavúkónazóli (fyrir Cresemba 100 mg hörð hylki).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Innihald hylkis: magnesíumsítrat (vatnsfrítt), örkristallaður sellulósi (E460), talkúm (E553b), vatnsfrí kísilkvoða, sterínsýra.
 - Hylkisskel fyrir Cresemba 40 mg hörð hylki: hýprómellósi, rautt járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171).
 - Hylkisskel fyrir Cresemba 100 mg hörð hylki: hýprómellósi, rautt járnnoxíð (E172) (eingöngu botn hylkis), títantvíoxíð (E171), gellangúmmí, kalíumasetat, tvínatríumedetat, natríumlárlífsúlfat.
 - Prentblek: gljálakk (E904), própýlenglýkól (E1520), kalíumhýdroxíð, svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Cresemba og pakkningastærðir

Cresemba 40 mg hörð hylki eru rauðbrún hylki með loki merktu með „CR40“ í svörtu bleki.

Cresemba 100 mg hörð hylki eru hylki með rauðbrúnum botni merktum með „100“ í svörtu bleki og hvítu loki merktu með „C“ í svörtu bleki.

Cresemba 40 mg hörð hylki koma í öskjum sem innihalda 35 hylki. Hver askja inniheldur sjö álþynnur með 5 hylkjum hver.

Cresemba 100 mg hörð hylki koma í öskjum sem innihalda 14 hylki. Hver askja inniheldur 2 álþynnur með 7 hylkjum hvor.

Hver hylkisvasi er tengdur við vasa sem inniheldur „þurrkefni“ sem ver hylkið fyrir raka.

Ekki gata þynnuna sem inniheldur þurrkefnið.

Ekki gleypa eða nota þurrkefnið.

Markaðsleyfishafi:

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

Framleiðandi:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Bretland (Norður-Írland)

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ísavúkónazól eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um blóðnatríumlækkun úr klínískum rannsóknum, fræðiritum, og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal 23 tilvikum í nánú tímabundnu samhengi, 11 tilvik þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hægt og 1 tilvik þar sem einkenni tóku sig aftur upp þegar lyfjagjöf var tekin upp að nýju, telur PRAC að orsakasamhengi á milli ísavúkónazóls og blóðnatríumlækkunar sé að minnsta kosti raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta ætti upplýsingum um lyf sem innihalda ísavúkónazól til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ísavúkónazól telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda ísavúkónazól sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.