

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Vitt till gult pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CRESEMBA är avsett för patienter från 1 års ålder och äldre för behandling av

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tidig riktad behandling (preemptiv eller diagnostikdriven behandling) kan inledas i väntan på konfirmering av sjukdom med specifika diagnostiska tester. Den antifungala behandlingen bör dock justeras i enlighet med resultaten när dessa finns tillgängliga.

Detaljerad information om doseringsrekommendationer finns i följande tabell:

Tabell 1 Doseringsrekommendation

	Laddningsdos (var 8:e timme under de första 48 timmarna)¹	Underhållsdos (en gång om dagen)²
Vuxna	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska) ³	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska) ³
Pediatrika patienter från 1 års ålder till mindre än 18 år		
Kroppsvikt ≥ 37 kg	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska) ³	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska) ³
Kroppsvikt < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonazol	5,4 mg/kg isavukonazol
¹ Totalt 6 administreringstillfällen.		
² Underhållsdos: Påbörjas 12 till 24 timmar efter den sista laddningsdosen.		
³ Efter beredning och spädning.		

Maximal enskild laddnings- eller daglig underhållsdos som får administreras till en pediatrik patient är 200 mg isavukonazol.

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

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

Byte till peroralt isavukonazol

CRESEMBA finns tillgängligt som 100 mg och 40 mg hårda kapslar. Mot bakgrund av den höga orala biotillgängligheten (98 %, se avsnitt 5.2) är byte mellan intravenöst och oralt administreringssätt lämpligt när detta är kliniskt motiverat. För detaljerade doseringsrekommendationer, se avsnitt 4.2 i produktresumén för CRESEMBA 40 mg och 100 mg hårda kapslar.

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Ingen dosrekommendation kan ges för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, då inga relevanta data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Ingen dosrekommendation kan ges för pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion, då inga relevanta data finns tillgängliga.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för isavukonazol för pediatrika patienter under 1 år har inte fastställts.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

CRESEMBA måste beredas och därefter spädas ytterligare till en koncentration motsvarande 0,4 till 0,8 mg/ml isavukonazol innan det ges som en intravenös infusion under minst 1 timme för att minska risken för infusionsrelaterade reaktioner. Högre koncentrationer ska undvikas då de kan orsaka lokal irritation vid infusionsstället. Infusionen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter med ett mikroporöst membran av polyetersulfon (PES) och med en porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm. CRESEMBA får endast ges som en intravenös infusion.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av ketokonazol (se avsnitt 4.5).

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Överkänslighet mot isavukonazol kan resultera i biverkningar som t.ex. anafylaktisk reaktion, hypotoni, andningssvikt, dyspné, läkemedelsutslag, klåda och hudutslag (se avsnitt 4.8). Avsluta omedelbart behandlingen med isavukonazol om anafylaktisk reaktion uppstår, och påbörja lämplig behandling.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av isavukonazol till patienter med överkänslighet mot andra azolantimykotika.

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Svåra kutana biverkningar

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

Kardiovaskulära effekter

QT-förkortning

Isavukonazol är kontraindicerat hos patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.3).

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

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

Förhöjda levertransaminaser eller hepatit

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

Svårt nedsatt leverfunktion

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

Samtidig användning av andra läkemedel

CYP3A4/5-hämmare

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

CYP3A4/5-inducerare

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

CYP3A4/5-substrat inklusive immunhämmande medel

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

CYP2B6-substrat

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

P-gp-substrat

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

Begränsade kliniska data

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential hos läkemedel att påverka isavukonzols farmakokinetik

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

isavukonazol. Samtidig behandling med läkemedel som är CYP3A4- och/eller CYP3A5-inducerare kan sänka plasmakoncentrationer av isavukonazol.

Läkemedel som hämmar CYP3A4/5

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

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

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

Läkemedel som inducerar CYP3A4/5

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

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

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

Potential för isavukonazol att påverka exponering för andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4/5

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2B6

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

Läkemedel som transporteras av P-gp i tarmen

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

Läkemedel som transporteras av BCRP

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

Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

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

Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT)-substrat

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

Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan isavukonazol och andra samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 2 (ökning visas som "↑", minskning som "↓"), ordnade efter behandlingsklass). Om inte annat anges har studierna som anges i tabell 2 utförts hos vuxna med den rekommenderade dosen isavukonazol.

Tabell 2 Interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel efter terapiområde	Effekter på läkemedels-koncentrationer / Förändring i geometriskt medelvärde (%) i AUC, $C_{\max}$ (verkningsmekanism)	Rekommendation avseende samtidig behandling
<i>Antikonvulsiva medel</i>		
Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (starka CYP3A4/5-hämmare)	Isavukonazolkoncentrationer kan minska (CYP3A-induktion från karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater såsom fenobarbital).	Samtidig behandling med isavukonazol och karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater som t.ex. fenobarbital är kontraindicerad.
<i>Antibakteriella medel</i>		
Rifampicin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifampicin är kontraindicerad.
Rifabutin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifabutin är kontraindicerad.
Nafcillin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling med isavukonazol och nafcillin är kontraindicerad.
Klaritromycin (stark CYP3A4 /5-hämmare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol (stark CYP3A4 /5-hämmare)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-hämning)	Samtidig behandling med isavukonazol och ketokonazol är kontraindicerad.

Örtmediciner		
Johannesört (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4-induktion).	Samtidig behandling med isavukonazol och johannesört är kontraindicerad.
Immunsuppressiva medel		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrat)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: övervakning av plasmanivåer och lämplig dosjustering om så behövs.
Mykofenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mykofenolsyra (MPA, aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. MMF: övervakning med avseende på MPA-relaterade toxiciteter rekommenderas.
Prednison (CYP3A4-substrat)	Prednisolon (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.
Opioider		
Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av kortverkande opiater kan öka. (CYP3A4/5-hämning).	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl): noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.
Metadon (CYP3A4/5-, 2B6- och 2C9-substrat)	S-metadon (inaktiv opiatomer) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40 % minskning i halveringstid R-metadon (aktiva opiatomer). AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metadon: ingen dosjustering är nödvändig.
Cancerläkemedel		

Vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin) (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av vinkaalkaloider kan öka. (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Vinkaalkaloider: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.
Cyklofosfamid (CYP2B6-, CYP3A4-substrat)	Inte undersökt. Aktiva metaboliter av cyklofosfamid kan öka eller minska. (CYP2B6-induktion, CYP3A4-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Cyklofosfamid: noggrann övervakning med avseende på utebliven effekt eller ökad toxicitet och dosjustering vid behov.
Metotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)	Metotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroximetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Okänd mekanism)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metotrexat: ingen dosjustering är nödvändig.
Andra cancerläkemedel (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (BCRP-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron och topotekan kan öka. (BCRP-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron eller topotekan: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och dossänkning vid behov.
Antiemetika		
Aprepitant (svag CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- och MATE1-substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metformin: dosjustering kan vara nödvändig.
Repaglinid (CYP2C8- och OATP1B1-substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Repaglinid: ingen dosjustering är nödvändig.
Pioglitazon (svag CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.
Antikoagulantia		
Dabigatranetexilat (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av dabigatranetexilat kan öka.	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dabigatranetexilat har ett snävt terapeutiskt fönster och ska

	(P-gp-hämning).	övervakas, och dosen sänkas vid behov.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Warfarin: ingen dosjustering är nödvändig.
Antiretrovirala medel		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (starka CYP3A4/5-hämmare och substrat)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , SS: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Okänd mekanism) Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Lopinavir/ritonavir: ingen dosjustering för lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg var 12:e timme är nödvändig, men noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt.
Ritonavir (vid doser >200 mg var 12:e timme) (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Ritonavir i hög dos kan signifikant minska koncentrationer av isavukonazol. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och hög dos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) är kontraindicerad.
Efavirenz (måttlig CYP3A4/5-inducerare och CYP2B6-substrat)	Inte undersökt. Efavirenzkoncentrationer kan minska. (CYP2B6-induktion) Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och efavirenz är kontraindicerad.
Etravirin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och etravirin är kontraindicerad.
Indinavir (stark CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Okänd mekanism) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Indinavir: noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt och dosökning vid behov.

Sakvinavir (stark CYP3A4-hämmare)	Inte undersökt. Sakvinavirkoncentrationer kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka. (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Sakvinavir: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig
Övriga proteashämmare (t.ex. fosamprenavir) (starka eller måttliga CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av proteashämmare kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka. (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Proteashämmare: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering om nödvändig.
Övriga NNRTI (t.ex. nevirapin) (CYP3A4/5- och 2B6-inducerare och -substrat)	Inte undersökt. NNRTI-koncentrationer kan minska (CYP2B6-induktion med isavukonazol) eller öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. NNRTI: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig.
Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Esomeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Omeprazol (CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Omeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Lipidsänkande medel		
Atorvastatin och andra statiner (CYP3A4-substrat t.ex. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5- och/eller BCRP-substrat)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Andra statiner undersöktes inte. Statinkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5- eller BCRP-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Baserat på resultat med atorvastatin behövs ingen justering av statindosen. Övervakning av typiska biverkningar av statiner rekommenderas.
Antiarytmika		
Digoxin (P-gp-substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Digoxin: digoxinkoncentrationer i serum ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen.
P-piller		

Etinylöstradiol/noretindron (CYP3A4/5-substrat)	Etinylöstradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Etinylöstradiol och noretindron: ingen dosjustering är nödvändig.
Hostdämpande medel		
Dextrometorfan (CYP2D6-substrat)	Dextrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrorfan (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dextrometorfan: ingen dosjustering är nödvändig.
Bensodiazepiner		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Peroralt midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Midazolam: noggrann övervakning av kliniska tecken och symtom rekommenderas och dossänkning vid behov.
Gikthämmande medel		
Kolkicin (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Kolkicinkoncentrationer kan öka. (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, dossänkning vid behov.
Naturliga medel		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Koffein: ingen dosjustering är nödvändig.
Rökavvänjningsmedel		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Bupropion: dosökning vid behov.

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

a) % minskning i genomsnittliga dalvärden

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

AUC_{inf} = area under kurvan plasmakoncentration-tid extrapolerat till oändlighet; AUC_{tau} = area under kurvan plasmakoncentration-tid under 24 timmar vid steady state; C_{max} = högsta plasmakoncentration; C_{min,ss} = minsta koncentration vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Fertila kvinnor

CRESEMBA rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

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

En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

I tabell 3 presenteras biverkningar av isavukonazol vid behandling av invasiva svampinfektioner hos vuxna, efter organsystem och frekvens.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Sammanfattning av biverkningar efter organsystem och frekvens enligt MedDRA

Organsystem	Biverkning
-------------	------------

Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropeni, trombocytopeni^, pancytopeni, leukopeni^, anemi^
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet^
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit
Mindre vanliga	Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, undernäring^
Psykiska störningar	
Vanliga	Delirium^#
Mindre vanliga	Depression, insomni^
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, somnolens
Mindre vanliga	Konvulsioner^, synkope, yrsel, parestesi^, encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Mindre vanliga	Förmaksflimmer, takykardi, bradykardi^, hjärklappning, förmaksfladder, förkortat EKG, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	
Vanliga	Tromboflebit^
Mindre vanliga	Cirkulationskollaps, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné^, akut andningssvikt^
Mindre vanliga	Bronkospasm, takypné, hemoptys, näsblödning
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar, diarré, illamående, buksmärta^
Mindre vanliga	Dyspepsi, förstoppning, uppsvälld buk
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester^#
Mindre vanliga	Leverförstoring, hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag^, klåda
Mindre vanliga	Petekier, alopeci, läkemedelsutslag, dermatit^
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Ryggsmärta

Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Bröstsmärta [^] , trötthet, reaktion vid injektionsstället [^]
Mindre vanliga	Perifert ödem [^] , sjukdomskänsla, asteni

[^] Anger att gruppering av lämpliga föredragna termer till ett gemensamt medicinskt koncept förekom.

* Biverkning identifierad efter marknadsföring.

Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan.

Beskrivning av valda biverkningar

Delirium inkluderar reaktioner vid förvirringstillstånd.

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

Laboratorieresultat

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

Pediatrisk population

Klinisk säkerhet för isavukonazol utvärderades hos 77 pediatriska patienter som fick minst en dos isavukonazol intravenöst eller oralt. Detta innefattade 46 pediatriska patienter som fick isavukonazol som engångsdos och som även fick andra antifungala läkemedel som profylax, samt 31 patienter med misstänkt eller bekräftad invasiv aspergillos eller mukormykos som fick isavukonazol som primär behandling i upp till 181 dagar. Sammantaget var isavukonazols säkerhetsprofil i den pediatriska populationen liknande den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazol- och tetrazolderivat, ATC-kod: J02AC05.

Verkningsmekanism

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

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

Mikrobiologi

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

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

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

Resistensmekanism

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

Tabell 4 EUCAST-brytpunkter

Aspergillus-species	Minsta inhibitoriska koncentration (MIC) brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Känslig)	>R (Resistent)
<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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av invasiv aspergillos

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

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

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

Behandling av mukormykos

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

Pediatrik population

Klinisk säkerhet för isavukonazol utvärderades hos 77 pediatrika patienter som fick minst en dos isavukonazol intravenöst eller oralt, inklusive 31 barn som fick isavukonazol i en klinisk studie för behandling av invasiv aspergillos eller mukormykos. Isavukonazol var säkert och tolererades väl vid behandling av invasiv aspergillos och mukormykos under den planerade behandlingstiden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Efter peroral administrering av CRESEMBA hos friska vuxna försökspersoner absorberas den aktiva delen isavukonazol och når högsta plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) cirka 2–3 timmar efter enstaka och upprepade dosering (se tabell 5).

Tabell 5 Farmakokinetiska parametrar vid steady state för isavukonazol efter oral administrering av CRESEMBA till friska vuxna personer

Parameter Karakteristika	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
$C_{\max}$ (mg/l)		
Medelvärde	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
$t_{\max}$ (h)		
Median	3,0	4,0
Intervall	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (h•mg/l)		
Medelvärde	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Enligt tabell 6 nedan är den absoluta biotillgängligheten av isavukonazol efter peroral administrering av en enstaka dos CRESEMBA 98 %. Baserat på dessa fynd är intravenös och peroral behandling utbytbar.

Tabell 6 Farmakokinetisk jämförelse för peroral och intravenös behandling (medelvärde) hos vuxna

	Isavukonazol 400 mg peroralt	Isavukonazol 400 mg intravenöst
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (h)	110	115

Effekt av födointag på absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Pediatrika patienter

Pediatrika doseringsregimer bekräftades med en populationsfarmakokinetisk (PK) modell utvecklad med data från tre kliniska studier (n = 97). Två kliniska studier (n = 73) utfördes hos pediatrika patienter (1 till < 18 år), varav 31 fick isavukonazol för behandling av invasiv aspergillos eller mukormykos.

Förväntad exponering för isavukonazol hos pediatrika patienter vid steady-state baserat på olika åldersgrupper, vikt, administreringssätt och dos visas i tabell 7.

Tabell 7 Isavukonazol AUC-värden (h•mg/l) vid steady-state efter åldersgrupp, vikt, administreringssätt och dos

Åldersgrupp (år)	Administreringssätt	Vikt (kg)	Dos	AUCss (h•mg/l)
1 – <3	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	108 (29–469)
3 – <6	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	123 (27–513)
6 – <18	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	138 (31–602)
6 – <18	Oral	16–17	80 mg	116 (31–539)
6 – <18	Oral	18–24	120 mg	129 (33–474)
6 – <18	Oral	25–31	160 mg	140 (36–442)
6 – <18	Oral	32–36	180 mg	137 (27–677)
6 – <18	Intravenös och oral	≥37	200 mg	113 (27–488)
≥18	Intravenös och oral	≥37	200 mg	101 (10–343)

Förväntade exponeringar hos pediatrika patienter, oberoende av administreringssätt och åldersgrupp, var jämförbara med exponeringar vid steady-state (AUCss) från en klinisk studie utförd på vuxna patienter med infektioner orsakade av *Aspergillus*-arter och andra filamentösa svampar (medelvärde AUCss = 101,2 h•mg/l med standardavvikelse (SD) = 55,9, se tabell 7).

Förväntade exponeringar vid den pediatrika doseringsregimen var lägre än exponeringar hos vuxna som fick flera dagliga supratherapeutiska doser på 600 mg isavukonazol (tabell 7), där det förekom fler biverkningar (se avsnitt 4.9).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i totalt total C_{max} and AUC för isavukonazol hos vuxna personer med lätt, måttlig och kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Av de 403 patienter som fick isavukonazol i fas 3-studierna hade 79 (20 %) av patienterna en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 60 ml/min/1,73 m². Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt. Isavukonazol är svår att avlägsna med dialys (se avsnitt 4.2).

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I råtta och kanin var isavukonazol vid systemiska exponeringar under den terapeutiska nivån associerad med dosrelaterade öknningar i frekvensen av skelettmissbildningar (rudimentära övertaliga revben) hos avkomma. I råtta noterades även en dosrelaterad ökning i frekvensen av arcus zygomaticusfusion hos avkomma (se avsnitt 4.6).

Administrering av isavukonazoniumsulfat till råtta vid dosen 90 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa) under dräktighet fram till avvänjningsperioden visade en ökad perinatal dödlighet hos ungarna. *In utero*-exponering för den aktiva delen isavukonazol hade ingen effekt på fertiliteten eller den normala utvecklingen hos överlevande ungar.

Radioaktivitet återfanns i mjölk hos lakterande råttor efter intravenös administrering av ^{14}C -märkt isavukonazoniumsulfat.

Isavukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor behandlade med orala doser på upp till 90 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa).

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

Isavukonazol har påvisad karcinogen potential i 2-åriga karcinogenicitetsstudier hos gnagare. Lever- och thyroideatumörer är troligen orsakade av en gnagarspecifik mekanism som inte är relevant för människor. Hudfibrom och fibrosarkom sågs hos hanråttor. Mekanismen för detta är okänd. Endometriala adenom och karcinom i livmodern sågs hos honråttor, troligen på grund av hormonrubbingar. Säkerhetsmarginal för dessa effekter saknas. Relevans för hud- och livmodertumörer hos människa kan inte uteslutas.

Isavukonazol hämmade hERG-kaliumkanalen och kalciumkanalen av L-typ med ett IC_{50} på 5,82 μM respektive 6,57 μM (34 respektive 38 gånger humant proteinbundet $C_{\max}$ vid högsta rekommenderade dos till människa [MRHD]). Ingen QTcF-förlängning sågs *in vivo* i den 39 veckor långa

allmäntoxicitetsstudien hos apor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa).

Studier på juvenila djur

När isavukonazoniumsulfat administreras till juvenila råttor uppvisas en liknande toxikologisk profil som den som observerats hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observeras behandlingsrelaterad toxicitet betraktad som gnagarspecifik i lever och thyroidea. Dessa ändringar betraktas inte som kliniskt relevanta. Baserad på högsta nivå utan observerade biverkningar (NOAEL) hos juvenila råttor, var säkerhetsmarginalerna för isavukonazoniumsulfat ca 0,2 till 0,5 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen för barn, liknande de som observerats hos vuxna råttor.

Miljöriskbedömning (ERA)

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Svavelsyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

4 år

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas genom tillsättning av 5 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan. Det beredda koncentratet

innehåller 40 mg isavukonazol per ml. Injektionsflaskan ska skakas för att lösa upp pulvret fullständigt. Beredd lösning ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Det beredda koncentratet ska vara klart och fritt från synliga partiklar. Det måste spädas ytterligare före administrering.

Spädning

Vuxna och pediatrika patienter med kroppsvikt minst 37 kg:

Efter beredning ska hela innehållet i det beredda koncentratet avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande 250 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %), lösning. Infusionslösningen innehåller cirka 0,8 mg isavukonazol per ml.

Pediatrika patienter med kroppsvikt under 37 kg:

Slutkoncentrationen av infusionslösningen ska vara 0,4 till 0,8 mg isavukonazol per ml. Högre koncentrationer ska undvikas då de kan orsaka lokal irritation vid infusionsstället.

För att uppnå slutkoncentration ska tillämplig volym av det beredda koncentratet baserat på pediatrika doseringsrekommendationer (se avsnitt 4.2) avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande lämplig mängd av spädningsvätska.

Lämplig volym för infusionspåsen beräknas enligt följande:

$$[\text{Erforderlig dos (mg)}/\text{slutkoncentration (mg/ml)}] - \text{koncentratets volym (ml)}$$

Koncentratet kan spädas med antingen 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning.

Administrering

När det beredda koncentratet har späts ut ytterligare kan den utspädda lösningen uppvisa fina vita till genomskinliga partiklar av isavukonazol som inte sedimenterar (men som avlägsnas med det inbyggda filtret). Den utspädda lösningen ska blandas försiktigt eller så ska påsen rullas för att minska partikelbildning. Onödig vibration eller kraftig skakning av lösningen ska undvikas. Infusionslösningen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter (porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm) av polyetersulfon (PES). Infusionspumpar kan användas och måste placeras före infusionsaggregatet. Oavsett vilken storlek på infusionslösningsbehållare som används, ska hela behållarens volym administreras för att säkerställa att hela dosen administreras.

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

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

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

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

Endast avsett för engångsbruk. Kasta delvis använda injektionsflaskor.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1036/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2015
Datum för den senaste förnyelsen: 13 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar
CRESEMBA 100 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje CRESEMBA 40 mg hård kapsel innehåller 40 mg isavukonazol (som 74,5 mg isavukonazoniumsulfat).

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

CRESEMBA 40 mg hård kapsel: Svenskorangea (rödbruna) kapslar märkta med "CR40" i svart bläck på kapselns överdel. Kapsellängd: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg hård kapsel: Svenskorange (rödbrun) underdel märkt med "100" i svart bläck och en vit överdel märkt med "C" i svart bläck. Kapsellängd: 24,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

CRESEMBA hårda kapslar är avsedda för vuxna och för pediatrika patienter från 6 års ålder för behandling av

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

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

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar är avsedda att användas för pediatrika patienter.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Tidig riktad behandling (preemptiv eller diagnostikdriven behandling) kan inledas i väntan på konfirmering av sjukdom med specifika diagnostiska tester. Den antifungala behandlingen bör dock justeras i enlighet med resultaten när dessa finns tillgängliga.

Behandling

Detaljerad information om doseringsrekommendationer finns i följande tabeller:

Tabell 1 Doseringsrekommendation för CRESEMBA hos vuxna

Laddningsdos (tre gånger dagligen) ¹	Underhållsdos (en gång om dagen) ²
--	--

var 8:e timme under dag 1 och 2	total daglig dos under dag 1 och 2	
Två 100 mg kapslar	Sex 100 mg kapslar	Två 100 mg kapslar
¹ Totalt 6 administreringstillfällen.		
² Påbörjas 12 till 24 timmar efter den senaste laddningsdosen.		

Tabell 2 Doseringsrekommendation för CRESEMBA hos pediatrika patienter från 6 år till mindre än 18 år

Kroppsvikt (kg)	Laddningsdos(tre gånger dagligen)¹		Underhållsdos (en gång om dagen)²
	var 8:e timme under dag 1 och 2	total daglig dos under dag 1 och 2	
16 kg till <18 kg	Två 40 mg kapslar	Sex 40 mg kapslar	Två 40 mg kapslar
18 kg till <25 kg	Tre 40 mg kapslar	Nio 40 mg kapslar	Tre 40 mg capsules
25 kg till <32 kg	Fyra 40 mg kapslar	Tolv 40 mg kapslar	Fyra 40 mg kapslar
32 kg till <37 kg	En 100 mg kapsel och två 40 mg kapslar	Tre 100 mg kapslar och sex 40 mg kapslar	En 100 mg kapsel och två 40 mg kapslar
≥37 kg	Fem 40 mg kapslar eller två 100 mg kapslar	Femton 40 mg kapslar eller sex 100 mg kapslar	Fem 40 mg kapslar eller två 100 mg kapslar
¹ Totalt 6 administreringstillfällen.			
² Påbörjas 12 till 24 timmar efter den sista laddningsdosen.			

Maximal individuell laddningsdos eller daglig underhållsdos som kan administreras till en patient är 200 mg isavukonazol.

Alla kapslar per dos måste tas samtidigt.

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

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

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Ingen dosrekommendation kan ges för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion, då inga relevanta data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Ingen dosrekommendation kan ges för pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion, då inga relevanta data finns tillgängliga.

Pediatrisk population

Pediatriska patienter från 1 år till mindre än 6 års ålder eller som väger mindre än 16 kg, eller som inte kan svälja CRESEMBA hårda kapslar kan få CRESEMBA som intravenös infusion.

CRESEMBA 100 mg kapslar har inte studerats hos pediatriska patienter (se avsnitt 4.4).

Säkerhet och effekt hos CRESEMBA för pediatriska patienter under 1 år har inte fastställts.

Byte till intravenös infusion

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

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

Administreringssätt

CRESEMBA kapslar kan tas med eller utan föda.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av ketokonazol (se avsnitt 4.5).

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet

Överkänslighet mot isavukonazol kan resultera i biverkningar som t.ex. anafylaktisk reaktion, hypotoni, andningssvikt, dyspné, läkemedelsutslag, klåda och hudutslag (se avsnitt 4.8). Avsluta omedelbart behandling med isavukonazol om anafylaktisk reaktion uppstår, och påbörja lämplig behandling.

Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av isavukonazol till patienter med överkänslighet mot andra azolantimykotika.

Svåra kutana biverkningar

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

Kardiovaskulära effekter

QT-förkortning

Isavukonazol är kontraindicerat hos patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt 4.3).

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

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

Förhöjda levertransaminaser eller hepatit

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

Svårt nedsatt leverfunktion

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

Pediatriska patienter

Isavukonazol har inte studerats hos pediatriska patienter med njur- eller leversvikt.

Pediatriska patienter från 6 år till mindre än 18 års ålder med en kroppsvikt på minst 32 kg kan ges CRESEMBA 100 mg kapslar. Dock har inte CRESEMBA 100 mg kapslar studerats hos pediatriska patienter.

Samtidig användning av andra läkemedel

CYP3A4/5-hämmare

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

CYP3A4/5-inducerare

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

CYP3A4/5-substrat inklusive immunhämmande medel

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

CYP2B6-substrat

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

P-gp-substrat

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

Begränsade kliniska data

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential hos läkemedel att påverka isavukonazols farmakokinetik

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

Läkemedel som hämmar CYP3A4/5

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

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

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

Läkemedel som inducerar CYP3A4/5

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

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

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

Potential för isavukonazol att påverka exponering för andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4/5

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2B6

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

Läkemedel som transporteras av P-gp i tarmen

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

Läkemedel som transporteras av BCRP

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

Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

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

Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT)-substrat

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

Tabell över interaktioner

Interaktioner mellan isavukonazol och andra samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 3 (ökning visas som "↑", minskning som "↓"), ordnade efter behandlingsklass). Om inte annat anges har studierna som anges i tabell 3 utförts med den rekommenderade dosen isavukonazol.

Tabell 3 Interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel efter terapiområde	Effekter på läkemedels-koncentrationer / Förändring i geometriskt medelvärde (%) i AUC, C _{max} (verkningsmekanism)	Rekommendation avseende samtidig behandling

<i>Antikonvulsiva medel</i>		
Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (starka CYP3A4/5-hämmare)	Isavukonazolkoncentrationer kan minska (CYP3A-induktion från karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater såsom fenobarbital).	Samtidig behandling med isavukonazol och karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater som t.ex. fenobarbital är kontraindicerad.
<i>Antibakteriella medel</i>		
Rifampicin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifampicin är kontraindicerad.
Rifabutin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifabutin är kontraindicerad.
Nafcillin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling med isavukonazol och nafcillin är kontraindicerad.
Klaritromycin (stark CYP3A4/5-hämmare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.
<i>Antimykotika</i>		
Ketokonazol (stark CYP3A4/5-hämmare)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-hämning)	Samtidig behandling med isavukonazol och ketokonazol är kontraindicerad.
<i>Örtmediciner</i>		
Johannesört (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4-induktion).	Samtidig behandling med isavukonazol och johannesört är kontraindicerad.
<i>Immunosuppressiva medel</i>		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrat)	Ciklosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: övervakning av plasmanivåer och lämplig dosjustering om så behövs.
Mykofenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mykofenolsyra (MPA, aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.

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

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

Ritonavir (vid doser >200 mg var 12:e timme) (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Ritonavir i hög dos kan signifikant minska koncentrationer av isavukonazol. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och hög dos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) är kontraindicerad.
Efavirenz (måttlig CYP3A4/5-inducerare och CYP2B6-substrat)	Inte undersökt. Efavirenzkoncentrationer kan minska. (CYP2B6-induktion) Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och efavirenz är kontraindicerad.
Etravirin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och etravirin är kontraindicerad.
Indinavir (stark CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Okänd mekanism) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Indinavir: noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt och dosökning vid behov.
Sakvinavir (stark CYP3A4-hämmare)	Inte undersökt. Sakvinavirkoncentrationer kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka. (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Sakvinavir: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig
Övriga proteashämmare (t.ex. fosamprenavir) (starka eller måttliga CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av proteashämmare kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka. (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Proteashämmare: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering om nödvändig.
Övriga NNRTI (t.ex. nevirapin) (CYP3A4/5- och 2B6-inducerare och -substrat)	Inte undersökt. NNRTI-koncentrationer kan minska (CYP2B6-induktion med isavukonazol) eller öka.	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. NNRTI: noggrann övervakning med avseende på

	(CYP3A4/5-hämning)	läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig.
Antacida		
Esomeprazol (CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Esomeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Omeprazol (CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Omeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Lipidsänkande medel		
Atorvastatin och andra statiner (CYP3A4-substrat t.ex. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5- och/eller BCRP-substrat))	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Andra statiner undersöktes inte. Statinkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5- eller BCRP-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Baserat på resultat med atorvastatin behövs ingen justering av statindosen. Övervakning av typiska biverkningar av statiner rekommenderas.
Antiarytmika		
Digoxin (P-gp-substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Digoxin: digoxinkoncentrationer i serum ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen.
P-pillar		
Etinylöstradiol/noretindron (CYP3A4/5-substrat)	Etinylöstradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Etinylöstradiol och noretindron: ingen dosjustering är nödvändig.
Hostdämpande medel		
Dextrometorfan (CYP2D6-substrat)	Dextrometorfan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrorfan (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dextrometorfan: ingen dosjustering är nödvändig.
Bensodiazepiner		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Peroralt midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Midazolam: noggrann övervakning av kliniska tecken och symtom rekommenderas och dossänkning vid behov.
Gikthämmande medel		
Kolkicin (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Kolkicinkoncentrationer kan öka. (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, dossänkning vid behov.

Naturliga medel		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Koffein: ingen dosjustering är nödvändig.
Rökavvänjningsmedel		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Bupropion: dosökning vid behov.

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

a) % minskning i genomsnittliga dalvärden

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

AUC_{inf} = area under kurvan plasmakoncentration-tid extrapolerat till oändlighet; AUC_{tau} = area under kurvan plasmakoncentration-tid under 24 timmar vid steady state; C_{max} = högsta plasmakoncentration; C_{min,ss} = minsta koncentration vid steady state.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

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

Fertila kvinnor

CRESEMBA rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

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

En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.

Amning ska avbrytas under behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

I tabell 4 presenteras biverkningar av isavukonazol vid behandling av invasiva svampinfektioner hos vuxna, efter organsystem och frekvens.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Sammanfattning av biverkningar efter organsystem och frekvens enligt MedDRA

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropeni, trombocytopeni [^] , pancytopeni, leukopeni [^] , anemi [^]
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet [^]
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit
Mindre vanliga	Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, undernäring [^]
Psykiska störningar	
Vanliga	Delirium ^{^#}
Mindre vanliga	Depression, insomni [^]
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, somnolens
Mindre vanliga	Konvulsioner [^] , synkope, yrsel, parestesi [^] , encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Mindre vanliga	Förmaksflimmer, takykardi, bradykardi [^] , hjärtklappning, förmaksfladder, förkortat EKG, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	
Vanliga	Tromboflebit [^]
Mindre vanliga	Cirkulationskollaps, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné [^] , akut andningssvikt [^]

Mindre vanliga	Bronkospasm, takypné, hemoptys, näsblödning
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar, diarré, illamående, buksmärta [^]
Mindre vanliga	Dyspepsi, förstoppning, uppsvälld buk
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester ^{^#}
Mindre vanliga	Leverförstoring, hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag [^] , klåda
Mindre vanliga	Petekier, alopeci, läkemedelsutslag, dermatit [^]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Bröstmärta [^] , trötthet
Mindre vanliga	Perifert ödem [^] , sjukdomskänsla, asteni

[^] Anger att gruppering av lämpliga föredragna termer till ett gemensamt medicinskt koncept förekom.

* Biverkning identifierad efter marknadsföring.

Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan.

Beskrivning av valda biverkningar

Delirium inkluderar reaktioner vid förvirringstillstånd.

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

Laboratorieresultat

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

Pediatrik population

Klinisk säkerhet för isavukonazol utvärderades hos 77 pediatrika patienter som fick minst en dos isavukonazol intravenöst eller oralt. Detta innefattade 46 pediatrika patienter som fick isavukonazol som engångsdos och som även fick andra antifungala läkemedel som profylax, samt 31 patienter med misstänkt eller bekräftad invasiv aspergillos eller mukormykos som fick isavukonazol som primär behandling i upp till 181 dagar. Sammantaget var isavukonazols säkerhetsprofil i den pediatrika populationen liknande den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, triazol- och tetrazolderivat, ATC-kod: J02AC05.

Verkningsmekanism

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

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

Mikrobiologi

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

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

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

Resistensmekanism

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

Tabell 5 EUCAST-brytpunkter

Aspergillus-species	Minsta inhibitoriska koncentration (MIC) brytpunkt (mg/l)	
	≤S (Känslig)	>R (Resistent)
<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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av invasiv aspergillos

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

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

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

Behandling av mukormykos

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

Pediatrik population

Klinisk säkerhet för isavukonazol utvärderades hos 77 pediatrika patienter som fick minst en dos isavukonazol intravenöst eller oralt, inklusive 31 pediatrika patienter som fick isavukonazol i en klinisk studie för behandling av invasiv aspergillos eller mukormykos. Isavukonazol var säkert och

tolereras väl vid behandling av invasiv aspergillos och mukormykos under den planerade behandlingstiden.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

Efter peroral administrering av CRESEMBA hos friska vuxna försökspersoner absorberas den aktiva delen isavukonazol och når högsta plasmakoncentrationer ($C_{\max}$) cirka 2–3 timmar efter enstaka och upprepad dosering (se tabell 6).

Tabell 6 Farmakokinetiska parametrar vid steady state för isavukonazol efter oral administrering av CRESEMBA till friska vuxna

Parameter	Isavukonazol 200 mg (n = 37)	Isavukonazol 600 mg (n = 32)
Karakteristika		
$C_{\max}$ (mg/l)		
Medelvärde	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
$t_{\max}$ (h)		
Median	3,0	4,0
Intervall	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (h•mg/l)		
Medelvärde	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Enligt tabell 7 nedan är den absoluta biotillgängligheten av isavukonazol efter peroral administrering av en enstaka dos CRESEMBA 98 %. Baserat på dessa fynd är intravenös och peroral behandling utbytbar.

Tabell 7 Farmakokinetisk jämförelse för peroral och intravenös behandling (medelvärde) hos vuxna

	Isavukonazol 400 mg peroralt	Isavukonazol 400 mg intravenöst
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Halveringstid (h)	110	115

Effekt av födointag på absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Pediatriska patienter

Pediatriska doseringsregimer bekräftades med en populationsfarmakokinetisk (PK) modell utvecklad med data från tre kliniska studier (n = 97). Två kliniska studier (n = 73) utfördes hos pediatriska patienter (1 till <18 år), varav 31 fick isavukonazol för behandling av invasiv aspergillos eller mukormykos.

Förväntad exponering för isavukonazol hos pediatriska patienter vid steady-state baserat på olika åldersgrupper, vikt, administreringssätt och dos visas i tabell 8.

Tabell 8 Isavukonazol AUC-värden (h•mg/l) vid steady-state efter åldersgrupp, vikt, administreringssätt och dos

Åldersgrupp (år)	Administreringssätt	Vikt (kg)	Dos	AUCss (h•mg/l)
1 – <3	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	108 (29–469)
3 – <6	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	123 (27–513)
6 – <18	Intravenös	<37	5,4 mg/kg	138 (31–602)
6 – <18	Oral	16–17	80 mg	116 (31–539)
6 – <18	Oral	18–24	120 mg	129 (33–474)
6 – <18	Oral	25–31	160 mg	140 (36–442)
6 – <18	Oral	32–36	180 mg	137 (27–677)
6 – <18	Intravenös och oral	≥37	200 mg	113 (27–488)
≥18	Intravenös och oral	≥37	200 mg	101 (10 – 343)

Förväntade exponeringar hos pediatriska patienter, oberoende av administreringssätt och åldersgrupp, var jämförbara med exponeringar vid steady-state (AUCss) från en klinisk studie utförd på vuxna patienter med infektioner orsakade av *Aspergillus*-arter och andra filamentösa svampar (medelvärde AUCss = 101,2 h•mg/l med standardavvikelse (SD) = 55,9), se tabell 8.

Förväntade exponeringar vid den pediatrika doseringsregimen var lägre än exponeringar hos vuxna som fick flera dagliga supratherapeutiska doser på 600 mg isavukonazol (tabell 3), där det förekom fler biverkningar (se avsnitt 4.9).

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniskt relevanta förändringar sågs i totalt total C_{max} and AUC för isavukonazol hos vuxna personer med lätt, måttlig och kraftigt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Av de 403 patienter som fick isavukonazol i fas 3-studierna hade 79 (20 %) av patienterna en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) på mindre än 60 ml/min/1,73 m². Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med nedsatt njurfunktion inklusive patienter med kronisk njursvikt. Isavukonazol är svår att avlägsna med dialys (se avsnitt 4.2).

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Inga data finns tillgängliga för pediatrika patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I råtta och kanin var isavukonazol vid systemiska exponeringar under den terapeutiska nivån associerad med dosrelaterade öknningar i frekvensen av skelettmissbildningar (rudimentära övertaliga revben) hos avkomma. I råtta noterades även en dosrelaterad ökning i frekvensen av arcus zygomaticusfusion hos avkomma (se avsnitt 4.6).

Administrering av isavukonazoniumsulfat till råtta vid dosen 90 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa) under dräktighet fram till avvänjningsperioden visade en ökad perinatal dödlighet hos ungarna. *In utero*-exponering för den aktiva delen isavukonazol hade ingen effekt på fertiliteten eller normala utvecklingen hos överlevande ungar.

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

Isavukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor behandlade med orala doser på upp till 90 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa).

Isavukonazol har ingen urskiljbar mutagen eller genotoxisk potential. Isavukonazol var negativt i bakteriell omvänd mutationsanalys, var svagt klastogent vid cytotoxiska koncentrationer i L5178Y tk+/-

genmutationsanalys av muslymfom och visade ingen biologiskt relevant eller statistiskt signifikant ökning i mikrokärnor i ett *in vivo* mikronukleustest i råtta.

Isavukonazol har påvisad karcinogen potential i 2 åriga karcinogenicitetsstudier hos gnagare. Lever- och thyroideatumörer är troligen orsakade av en gnagarspecifik mekanism som inte är relevant för människor. Hudfibrom och fibrosarkom sågs hos hanråttor. Mekanismen för detta är okänd. Endometrial adenom och karcinom i livmodern sågs hos honråttor, troligen på grund av hormonrubbnings. Säkerhetsmarginal för dessa effekter saknas. Relevans för hud- och livmodertumörer hos människa kan inte uteslutas.

Isavukonazol hämmar hERG- kaliumkanalen och kalciumkanalen av L-typ med ett IC_{50} på 5,82 μM respektive 6,57 μM (34 respektive 38 gånger humant proteinbundet C_{max} vid högsta rekommenderade dos till människa [MRHD]). Ingen QTcF-förlängning sågs *in vivo* i den 39 veckor långa allmäntoxicitetsstudien hos apor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (cirka 1,0 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen 200 mg isavukonazol till människa).

Studier på juvenila djur

När isavukonazoniumsulfat administreras till juvenila råttor uppvisas en liknande toxikologisk profil som den som observerats hos vuxna djur. Hos juvenila råttor observeras behandlingsrelaterad toxicitet betraktad som gnagarspecifik i lever och thyroidea. Dessa ändringar betraktas inte som kliniskt relevanta. Baserad på högsta nivå utan observerade biverkningar (NOAEL) hos juvenila råttor, var säkerhetsmarginalerna för isavukonazoniumsulfat ca 0,2 till 0,5 gånger den systemiska exponeringen vid den kliniska underhållsdosen för barn, liknande de som observerats hos vuxna råttor.

Miljöriskbedömning (ERA)

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar:

Kapselinnehåll

magnesiumcitrat (vattenfritt)
mikrokristallin cellulosa (E460)
talk (E553b)
kolloidal, vattenfri kiseldioxid
stearinsyra

Kapselhölje

hypromellos
röd järnoxid (E172)
titandioxid (E171)

Tryckbläck

shellack (E904)
propylenglykol (E1520)
kaliumhydroxid
svart järnoxid (E172)

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar:

Kapselinnehåll

magnesiumcitrat (vattenfritt)
mikrokristallin cellulosa (E460)
talk (E553b)
kolloidal, vattenfri kiseldioxid
stearinsyra

Kapselhölje

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

Tryckbläck

shellack (E904)
propylenglykol (E1520)
kaliumhydroxid
svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar:

35 hårda kapslar (i sju aluminiumblistar), med varje kapselficka förbunden med en ficka med torkmedel.

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar:

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar:

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2024

Datum för den senaste förnyelsen:

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar:

Datum för det första godkännandet: 15 oktober 2015

Datum för den senaste förnyelsen: 13 augusti 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Norra Irland)

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong till injektionsflaska med 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
isavukonazol

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

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: mannitol (E421) och svavelsyra

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1036/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**Etikett på injektionsflaska med 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

CRESEMBA 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
isavukonazol

Intravenös användning efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

200 mg

6. ÖVRIGT

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

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar
isavukonazol

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

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

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

14 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Blisterkartan innehåller även torkmedel. Torkmedlet ska inte sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1036/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister till 100 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 100 mg hårda kapslar
isavukonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE AV FÖRSÄLJNING

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Torkmedlet ska inte sväljas

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong till 40 mg hårda kapslar****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar
isavukonazol

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

Varje hård kapsel innehåller 40 mg isavukonazol (som 74,5 mg isavukonazoniumsulfat)

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

35 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

Blisterkartan innehåller även torkmedel. Torkmedlet ska inte sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej förvaras över 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/15/1036/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister till 40 mg hårda kapslar

1. LÄKEMEDLETS NAMN

CRESEMBA 40 mg hårda kapslar
isavukonazol

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Basilea

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Torkmedlet ska inte sväljas.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Cresemba 200 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning isavukonazol

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Cresemba är och vad det används för

Vad Cresemba är

Cresemba är ett svampmedel som innehåller den aktiva substansen isavukonazol.

Hur Cresemba fungerar

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

Vad Cresemba används för

Cresemba används till patienter från 1 års ålder och äldre för behandling av följande svampinfektioner:

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

2. Vad du behöver veta innan du använder Cresemba

Använd inte Cresemba:

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

Varningar och försiktighet

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

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

Var uppmärksam på biverkningar

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

- plötsligt väsande andning, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet, läpparna, munnen eller tungan, kraftig klåda, svettningar, yrsel eller svimningar, snabba hjärtslag eller bultande i bröstet – dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi).

Problem när Cresemba ges som dropp i en ven

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

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

Förändringar i leverfunktionen

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

Hudproblem

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

Barn och ungdomar

Ge inte Cresemba till barn yngre än 1 år eftersom det saknas information om användning i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Cresemba

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

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

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

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

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

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

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

Graviditet och amning

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

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

Du ska inte amma om du tar Cresemba.

Körförmåga och användning av maskiner

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

3. Hur du använder Cresemba

Du kommer att få Cresemba av en läkare eller sjuksköterska.

Följande dos rekommenderas:

	Startdos under de första två dagarna (var 8:e timme under de första 48 timmarna)¹	Underhållsdos efter de första två dagarna (en gång om dagen)²
Vuxna	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska)	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska)
Ungdomar och barn från 1 år till mindre än 18 år		
Kroppsvikt <37 kg	5,4 mg/kg isavukonazol	5,4 mg/kg isavukonazol
Kroppsvikt ≥37 kg	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska)	200 mg isavukonazol (1 injektionsflaska)
¹ Totalt 6 administreringstillfällen. ² Underhållsdos: Påbörjas 12 till 24 timmar efter den sista laddningsdosen.		

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

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

Om du använt för stor mängd av Cresemba

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

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

Om du glömmer att använda Cresemba

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

Om du slutar att använda Cresemba

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) såsom plötsligt väsande andning, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet, läpparna, munnen eller tungan, kraftig klåda, svettningar, yrsel eller svimningar, snabba hjärtslag eller bultande i bröstet.

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

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

Övriga biverkningar

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

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

- minskat antal vita blodkroppar - kan öka risken för infektion och feber
- minskat antal blodplättar - kan öka risken för blödning eller blåmärken

- minskat antal röda blodkroppar - kan göra att du känner dig svag eller andfådd eller kan göra din hud blek
- allvarligt minskat antal blodkroppar - kan göra att du känner dig svag, orsaka blåmärken och öka risken för infektioner
- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter (överkänslighet)
- lågt blodsocker
- låg halt av magnesium i blodet
- låga halter av proteinet albumin i blodet
- otillräckligt intag av näringsämnen via kosten (undernäring)
- depression, sömnsvårigheter
- krampanfall, svimning eller svimningskänsla, yrsel
- känsla av stickningar och domningar i huden (parestesi)
- förändrat mentalt tillstånd (encefalopati)
- förändrat smaksinne (dysgeusi)
- ostadighetskänsla eller yrsel (vertigo)
- hjärtproblem - kan vara för snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens eller extra hjärtslag - detta kan ses i ett EKG
- problem med blodcirkulationen
- lågt blodtryck
- väsande andning, mycket snabb andning, blodiga eller blodfärgade upphostningar, näsblod
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- uppsvälldhet (uppsvälld buk)
- förstorad lever
- leverinflammation
- problem med huden, röda eller lila fläckar i huden (petekier), inflammerad hud (dermatit), håravfall
- ont i ryggen
- svullna armar och ben
- känsla av att vara svag, mycket trött eller sömning eller allmän olustkänsla (sjukdomskänsla).

Biverkningar utan känd frekvens:

- anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Cresemba ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Norra Irland)

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

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

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς 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 Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvija

Tel: +371 670 35 775

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 farmaceutске 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

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

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

Beredning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas genom tillsättning av 5 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan. Det beredda koncentratet innehåller 40 mg isavukonazol per ml. Injektionsflaskan ska skakas för att lösa upp pulvret fullständigt. Beredd lösning ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Det beredda koncentratet ska vara klart och fritt från synliga partiklar. Det måste spädas ytterligare före administrering.

Spädning

Vuxna och pediatrika patienter som väger minst 37 kg:

Efter beredning ska hela innehållet i det beredda koncentratet avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande 250 ml av antingen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %), lösning. Infusionslösningen innehåller cirka 0,8 mg isavukonazol per ml.

Pediatriska patienter som väger under 37 kg:

Slutkoncentrationen av infusionslösningen ska vara 0,4 till 0,8 mg isavukonazol per ml. Högre koncentrationer ska undvikas då de kan orsaka lokal irritation vid infusionsstället.

För att uppnå slutkoncentration ska tillämplig volym av det beredda koncentratet baserat på pediatrika doseringsrekommendationer (se avsnitt 3) avlägsnas från injektionsflaskan och tillsättas till en infusionspåse innehållande lämplig mängd av spädningsvätska. Lämplig volym för infusionspåsen beräknas enligt följande:

[Erfordelig dos (mg)/slutkoncentration (mg/ml)] – koncentratets volym (ml)

Koncentratet kan spädas med antingen 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning.

Administrering

När det beredda koncentratet har späts ut ytterligare kan den utspädda lösningen uppvisa fina vita till genomskinliga partiklar av isavukonazol som inte sedimenterar (men som avlägsnas med det inbyggda filtret). Den utspädda lösningen ska blandas försiktigt eller så ska påsen rullas för att minska partikelbildning. Onödig vibration eller kraftig skakning av lösningen ska undvikas. Infusionslösningen måste ges via ett infusionsaggregat med ett inbyggt filter (porstorlek på 0,2 µm till 1,2 µm) av polyetersulfon (PES). Infusionspumpar kan användas och måste placeras före infusionsaggregatet. Oavsett vilken storlek på infusionslösningsbehållare som används, ska hela behållarens volym administreras för att säkerställa att hela dosen administreras.

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

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

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

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

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

Endast avsett för engångsbruk. Kasta delvis använda injektionsflaskor.

Bipacksedel: Information till patienten

Cresemba 40 mg hårda kapslar **Cresemba 100 mg hårda kapslar** isavukonazol

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Cresemba är och vad det används för

Vad Cresemba är

Cresemba är ett svampmedel som innehåller den aktiva substansen isavukonazol.

Hur Cresemba fungerar

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

Vad Cresemba används för

Cresemba används till vuxna och barn från 6 års ålder för behandling av följande svampinfektioner:

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Cresemba

Ta inte Cresemba

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

Varningar och försiktighet

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

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

Var uppmärksam på biverkningar

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

- plötsligt väsande andning, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet, läpparna, munnen eller tungan, kraftig klåda, svettningar, yrsel eller svimningar, snabba hjärtslag eller bultande i bröstet – dessa kan vara tecken på en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi).

Förändringar i leverfunktionen

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

Hudproblem

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

Barn och ungdomar

Ge inte Cresemba kapslar till barn mellan 1 år och 6 år eftersom läkemedelsformen inte är testad i denna åldersgrupp. För barn över 6 år och ungdomar som väger minst 32 kg kan läkaren förskriva Cresemba 100 mg kapslar. Andra former av detta läkemedel är lämpliga för barn och ungdomar som inte kan svälja kapslar, fråga läkare eller apotekspersonal.

Andra läkemedel och Cresemba

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

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

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

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

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

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

- ciklosporin, takrolimus och sirolimus, som används för att förhindra bortstötning av transplantat
- cyklofosfamid, används mot cancer
- digoxin, används för behandling av hjärtsvikt eller oregelbunden hjärtrytm
- kolkicin, används vid giktattack

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

Graviditet och amning

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

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

Du ska inte amma om du tar Cresemba.

Körförmåga och användning av maskiner

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

3. Hur du tar Cresemba

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

Följande dos rekommenderas:

Vuxna		
Startdos (tre gånger om dagen)¹		Vanlig dos efter de första två dagarna: (en gång om dagen)²
Var 8:e timme under dag 1 och dag 2	Total daglig dos under dag 1 och 2	
Två 100 mg kapslar	Sex 100 mg kapslar	Två 100 mg kapslar
¹ Totalt 6 administreringstillfällen.		
² Påbörjas 12 till 24 timmar efter den senaste startdosen.		

Barn från 6 år till mindre än 18 år			
Kroppsvikt (kg)	Startdos (tre gånger om dagen)¹		Vanlig dos efter de första två dagarna: (en gång om dagen)²
	Var 8:e timme under dag 1 och dag 2	Total daglig dos under dag 1 och 2	
16 kg till <18 kg	Två 40 mg kapslar	Sex 40 mg kapslar	Två 40 mg kapslar
18 kg till <25 kg	Tre 40 mg kapslar	Nio 40 mg kapslar	Tre 40 mg kapslar
25 kg till <32 kg	Fyra 40 mg kapslar	Tolv 40 mg kapslar	Fyra 40 mg kapslar
32 kg till <37 kg	En 100 mg kapsel och	Tre 100 mg kapslar och	En 100 mg kapsel och

	två 40 mg kapslar	sex 40 mg kapslar	två 40 mg kapslar
≥37 kg	Fem 40 mg kapslar eller två 100 mg kapslar	Femton 40 mg kapslar eller sex 100 mg kapslar	Fem 40 mg kapslar eller två 100 mg kapslar
¹ Totalt 6 administreringstillfällen.			
² Påbörjas 12 till 24 timmar efter den sista startdosen.			

Användning hos barn och ungdomar

Användningen av Cresemba 100 mg kapslar hos barn och ungdomar har inte studerats. Läkaren kan ge Cresemba 100 mg till barn och ungdomar som väger minst 32 kg.

Andra former av detta läkemedel är lämpligt för barn och ungdomar som inte kan svälja kapslar, fråga läkare eller apotekspersonal.

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

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

Om du har tagit för stor mängd av Cresemba

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

Du kan få fler biverkningar som t.ex:

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

Om du glömmar att ta Cresemba

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

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Cresemba

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

- en allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi) såsom plötsligt väsande andning, andningssvårigheter, svullnad i ansiktet, läpparna, munnen eller tungan, kraftig klåda, svettningar, yrsel eller svimningar, snabba hjärtslag eller bultande i bröstet.

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

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

Övriga biverkningar

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

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

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

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

- minskat antal vita blodkroppar - kan öka risken för infektion och feber
- minskat antal blodplättar - kan öka risken för blödning eller blåmärken
- minskat antal röda blodkroppar - kan göra att du känner dig svag eller andfädd eller kan göra din hud blek
- allvarligt minskat antal blodkroppar - kan göra att du känner dig svag, orsaka blåmärken och öka risken för infektioner
- hudutslag, svullnad i läpparna, munnen, tungan eller svalget tillsammans med andningssvårigheter (överkänslighet)
- lågt blodsocker
- låg halt av magnesium i blodet
- låga halter av proteinet albumin i blodet
- otillräckligt intag av näringsämnen via kosten (undernäring)
- depression, sömnsvårigheter
- krampanfall, svimning eller svimningskänsla, yrsel
- känsla av stickningar och domningar i huden (parestesi)
- förändrat mentalt tillstånd (encefalopati)
- förändrat smaksinne (dysgeusi)
- ostadighetskänsla eller yrsel (vertigo)
- hjärtproblem - kan vara för snabb eller oregelbunden hjärtfrekvens eller extra hjärtslag - detta kan ses i ett EKG
- problem med blodcirkulationen
- lågt blodtryck
- väsande andning, mycket snabb andning, blodiga eller blodfärgade upphostningar, näsblod
- matsmältningsbesvär
- förstoppning
- uppsvälldhet (uppsvälld buk)
- förstörd lever
- leverinflammation
- problem med huden, röda eller lila fläckar i huden (petekier), inflammerad hud (dermatit), håravfall
- ont i ryggen
- svullna armar och ben
- känsla av att vara svag, mycket trött eller sömnig eller allmän olustkänsla (sjukdomskänsla).

Biverkningar utan känd frekvens:

- anafylaxi (en allvarlig allergisk reaktion).

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Cresemba ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är isavukonazol. Varje kapsel innehåller antingen 74,5 mg isavukonazoniumsulfat motsvarande 40 mg isovukonazol (för Cresemba 40 mg hårda kapslar) eller 186,3 mg isavukonazoniumsulfat, motsvarande 100 mg isavukonazol (för Cresemba 100 mg hårda kapslar).
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: magnesiumcitrat (vattenfri), mikrokristallin cellulosa (E460), talk (E553b), vattenfri kolloidal kiseldioxid, stearinsyra.
 - Kapselhölje för Cresemba 40 mg hårda kapslar: hypromellos, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171)
 - Kapselhölje för Cresemba 100 mg hårda kapslar: hypromellos, röd järnoxid (E172) (endast kapselns underdel), titandioxid (E171), gellangummi, kaliumacetat, dinatriumedetat, natriumlaurilsulfat.
 - Tryckbläck: shellac (E904), propylenglykol (E1520), kaliumhydroxid, svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cresemba 40 mg hårda kapslar är rödbruna kapslar med en överdel märkt med "CR40" i svart bläck.

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

Cresemba 40 mg kapslar finns i kartonger som innehåller 35 kapslar. Varje kartong innehåller sju aluminiumblistor, med 5 kapslar vardera.

Cresemba 100 mg hårda kapslar finns i kartonger som innehåller 14 kapslar. Varje kartong innehåller 2 aluminiumblistor, med 7 kapslar vardera.

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

Punktera inte blistret som innehåller torkmedlet.

Torkmedlet ska inte sväljas eller användas.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Storbritannien (Norra Irland)

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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 Latvija
Tel: +371 670 35 775

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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