

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin ampulli sisältää 200 mg isavukonatsolia (vastaa 372,6 mg isavukonatsoniumsulfaattia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
Valkoinen tai kellertävä jauhe

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cresemba on tarkoitettu 1 vuoden ikäisten ja sitä vanhempien potilaiden

- invasiivisen aspergilloosin hoitoon
- mukormykoosin hoitoon potilailla, joille amfoterisiini B ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varhainen kohdennettu hoito (ennaltaehkäisevä tai diagnostiikkaan perustuva hoito) voidaan aloittaa odotettaessa taudin varmistusta erityisistä diagnostisista testeistä. Kun tulokset ovat saatavilla, sienilääkehoitoa on säädettävä näiden tulosten mukaan.

Tarkemmat annostussuositukset annetaan seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1 Annostussuositus

	Alkuannos (8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin aikana) ¹	Ylläpitoannos (kerran vuorokaudessa) ²
Aikuiset	200 mg isavukonatsolia (1 ampulli) ³	200 mg isavukonatsolia (1 ampulli) ³
Vähintään 1 vuoden ja alle 18 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat		
Kehonpaino \geq 37 kg	200 mg isavukonatsolia (1 ampulli) ³	200 mg isavukonatsolia (1 ampulli) ³
Kehonpaino $<$ 37 kg	5,4 mg/kg isavukonatsolia	5,4 mg/kg isavukonatsolia
¹ Yhteensä 6 annosta.		
² Ylläpitoannos: aloitetaan 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.		
³ Käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.		

Pediatriisille potilaille suurin yksittäinen alkuannos tai päivittäinen ylläpitoannos on 200 mg isavukonatsolia.

Hoidon kesto on määritettävä kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.1).

Yli 6 kuukauden pitkäaikaishoitoa varten on hyöty–riski-tasapainoa arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

Vaihto suun kautta otettavaan isavukonatsoliin

Cresemba on saatavana 100 mg ja 40 mg kovina kapseleina. Koska hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (98 %, ks. kohta 5.2), vaihto suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelun välillä on mahdollista, kun se on kliinisesti aiheellista. Katso yksityiskohtaiset annossuositukset CRESEMBA 40 mg ja 100 mg kovien kapseleiden valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Vanhuks

Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuspotilailla, kliinistä kokemusta vanhuspotilailla käytöstä on kuitenkin vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa aikuispotilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Annossuositusta ei voida antaa pediatrialle potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, sillä oleellisia tietoja ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokat A ja B) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu aikuispotilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annossuositusta ei voida antaa pediatrialle potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, sillä oleellisia tietoja ei ole saatavilla.

Pediatriset potilaat

Isavukonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suonensisäinen käyttö.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Cresemba on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava sitten edelleen pitoisuuteen, joka vastaa 0,4–0,8 mg/ml isavukonatsolia, ennen suonensisäisen infuusion antamista vähintään 1 tunnin aikana infuusion liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi. Suurempia pitoisuuksia on vältettävä, sillä ne voivat aiheuttaa paikallista ärsytystä infuusiokohdassa. Infuusio on annettava infuusiolaitteistolla, jossa on letkunsisäinen huokoinen polyeetterisulfonisuodatin (PES-suodatin) suodatin, jonka huokoskoko on 0,2–1,2 µm. Cresemba voidaan antaa vain suonensisäisenä infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 lisäohjeet Cresemban saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen antaminen ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen suuren-ritonaviiriannoksen (>200 mg 12 tunnin välein) kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoiden, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoiden, kuten efavirentsin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Yliherkkyys isavukonatsolille voi aiheuttaa muun muassa seuraavia haittavaikutuksia: anafylaktinen reaktio, hypotensio, hengitysvaikeudet, hengenahdistus, lääkeihottuma, kutina ja ihottuma (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa anafylaktisen reaktion, isavukonatsolin käyttö on lopetettava välittömästi ja asianmukainen lääkehoito on aloitettava.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoliryhmän sienilääkkeille.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Isavukonatsolin suonensisäisen antamisen aikana on havaittu infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien hypotensiota, hengenahdistusta, heitehuimausta, parestesiaa, pahoinvointia ja päänsärkyä (ks. kohta 4.8). Infuusio on lopetettava, jos näitä reaktioita ilmenee.

Vakavat ihon haittavaikutukset

Atsoliryhmän sienilääkehoidon aikana on havaittu vakavia ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vakava ihon haittavaikutus, Cresemban käyttö on lopetettava.

Sydän ja verisuonisto

QT-ajan lyheneminen

Isavukonatsoli on vasta-aiheinen potilailla, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä QT-tutkimuksessa isavukonatsoli lyhensi QTc-aikaa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. 200 mg annostelussa pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) ero lumelääkkeeseen oli 13,1 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 17,1; 9,1 millisekuntia]. Kun annosta lisättiin 600 mg:aan, LSM-ero lumelääkkeeseen nähden oli 24,6 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 28,7; 20,4 millisekuntia].

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka nauttivat muita lääkevalmisteita (esim. rufinamidi), joiden tiedetään lyhentävän QT-aikaa.

Kohonneet maksan transaminaasit tai hepatiitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita maksan transaminaaseja (ks. kohta 4.8). Kohonneet maksan transaminaasit edellyttivät harvoin isavukonatsolin käytön lopettamista. Maksan entsyymien tarkkailua on harkittava, jos siihen on kliinisesti aihetta. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, kuten isavukonatsolin, käytön yhteydessä on havaittu hepatiittia.

Vakava maksan vajaatoiminta

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti lääkeaineen mahdollisen toksisuuden suhteen. Ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A4/5:n estäjät

Ketokonatsolin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4/5:n estäjillä voidaan odottaa lievempää vaikutusta. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.5).

CYP3A4/5:n indusoijat

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitatsonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista antamista lievien CYP3A4/5:n indusoijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.5).

CYP3A4/5:n substraatit mukaan lukien immunosuppressiiviset lääkkeet

Isavukonatsolia voidaan pitää CYP3A4/5:n lievänä estäjänä, ja systeeminen altistus CYP3A4/5:n metaboloimille lääkevalmisteille voi lisääntyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Isavukonatsolin samanaikainen käyttö CYP3A4/5:n substraattien, kuten immunosuppressiivisten lääkkeiden takrolimuusin, sirolimuusin tai siklosporiinin, kanssa saattaa lisätä systeemistä altistusta näille lääkevalmisteille. Asianmukainen lääkehoidon seuranta ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeellista lääkkeiden samanaikaisen antamisen aikana (ks. kohta 4.5).

CYP2B6:n substraatit

Isavukonatsoli on CYP2B6:n indusoija. Systeeminen altistus CYP2B6:n metaboloimille lääkevalmisteille voi vähentyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun CYP2B6:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteita, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten syklofosfamidi, annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. CYP2B6:n substraatin efavirensin käyttö on vasta-aiheista, koska efavirensi on kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija (ks. kohta 4.3).

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

Isavukonatsoli saattaa lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Lääkevalmisteiden, jotka ovat P-gp:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteiden, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten digoksiini, kolkisiini ja dabigatranieteksilaatti, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeellista, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tietojen rajoitukset

Isavukonatsolia koskevat kliiniset tiedot mukormykoosin hoidossa rajoittuvat yhteen prospektiiviseen kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen. Tutkimus tehtiin 37 aikuispotilaalla, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi ja jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona tai koska muut sienilääkehoidot (etupäässä amfoterisiini B) eivät soveltuneet.

Yksittäisiä *Mucorales*-lajeja koskevat kliiniset tehokkuustiedot ovat hyvin vähäisiä ja ne rajoittuvat usein yhteen tai kahteen potilaaseen (ks. kohta 5.1). Herkkyystietoja oli saatavissa vain pienestä osasta tapauksia. Nämä tiedot osoittavat, että *in vitro* -inhibitioon edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet vaihtelevat suuresti *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien välillä ja ovat yleensä suurempia kuin

Aspergillus-lajien inhibitioon edellytetyt pitoisuudet. On huomioitava, että annoshakutkimusta mukormykoosissa ei ole tehty, ja että potilaille annettiin sama annos isavukonatsolia kuin mitä käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus isavukonatsolin farmakokinetiikkaan

Isavukonatsoli on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti (ks. kohta 5.2). Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n estäjiä, samanaikainen -antaminen saattaa lisätä isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n indusoijia, samanaikainen antaminen saattaa pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa.

Lääkevalmisteet, jotka estävät CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän ketokonatsolin kanssa on vasta-aiheista, koska tämä lääkevalmiste voi lisätä merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsoliantistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten klaritromysiini, indinaviiri ja sakinaviiri, voidaan odottaa lievempää vaikutusta niiden suhteellisen voimakkuuden perusteella. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista kohtalaisten ja lievien CYP3A4/5:n estäjien kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka indusoivat CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoijien, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoijien, kuten efavirentsin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa on vasta-aiheista, koska nämä lääkevalmisteet voivat pienentää merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitatsonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista -antamista lievien CYP3A4/5:n indusoijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen suuren ritonaviiriannoksen (>200 mg kahdesti vuorokaudessa) antaminen on vasta-aiheista, sillä suurina annoksina ritonaviiri saattaa indusoida CYP3A4/5:tä ja pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Isavukonatsolin mahdollinen vaikutus muiden lääkeaineiden metaboliaan

CYP3A4/5:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on kohtalainen CYP3A4/5:n estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4/5:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

CYP2B6:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä CYP2B6:n indusoija; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa CYP2B6:n substraattien pientyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa P-gp:n substraattien lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

BCRP:n kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on BCRP:n estäjä *in vitro*, ja BCRP:n substraattien plasmapitoisuudet saattavat siksi lisääntyä. Kehotetaan varovaisuuteen, kun isavukonatsolia annetaan samanaikaisesti BCRP:n substraattien kanssa.

Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on orgaanisen kationinkuljettajan 2 (OCT2) lievä estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT2:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Uridiindifosfaattiglukuronosyylitransferaasin (UGT) substraatit

Isavukonatsoli on lievä UGT:n estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lievästi lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Yhteisvaikutustaulukko

Isavukonatsolin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 2, joka on järjestetty lääkeryhmittäin (“↑” osoittaa lisääystä, “↓” vähennystä). Jollei muutoin ole ilmoitettu, taulukossa 2 selostetut tutkimukset on suoritettu aikuisilla suositetulla isavukonatsoliannoksella.

Taulukko 2 Yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste lääkeryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin / AUC-arvon, C_{max}-arvon muutoksen geometrinen keskiarvo (%) (Vaikutustapa)	Suosituksot samanaikaiseen käyttöön liittyen
<i>Antikonvulsantit</i>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (voimakkaat CYP3A4/5:n indusoijat)	Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä (karbamatsepiinin, fenytoiinin ja -pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin aikaansaama CYP3A:n induktio).	Samanaikainen isavukonatsolin ja karbamatsepiinin, fenytoiinin ja pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin antaminen on vasta-aiheista.
<i>Bakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Rifabutiini (voimakas CYP3A4/5:n	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat	Isavukonatsolin ja rifabutiinin samanaikainen antaminen on

indusoija)	pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	vasta-aiheista.
Nafsilliini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja nafsilliinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Klaritromysiini (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
<i>Sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsolin ja ketokonatsolin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<i>Yrttilääkkeet</i>		
Mäkikuisma (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4:n induktio).	Isavukonatsolin ja mäkikuisman samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<i>Immunosuppressiiviset lääkkeet</i>		
Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi (CYP3A4/5:n substraatit)	Siklosporiini: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimuusi: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimuusi: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi: plasmatasojen tarkkailu ja tarvittaessa asianmukainen annoksen muuttaminen.
Mykofenolaattimofetiili (MMF) (UGT:n substraatti)	Mykofenolihappo (MPA, aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. MMF: kehoitetaan tarkkailemaan MPA:han liittyviä toksisuuksia.
Prednisoni (CYP3A4:n substraatti)	Prednisoloni (aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.

Morfiiinjohdokset		
Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanyl) (CYP3A4/5:n substraatti)	Ei tutkittu. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdospitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanyl): huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Metadoni (CYP3A4/5:n, 2B6:n ja 2C9:n substraatti)	S-metadoni (inaktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % Terminaalinen puoliintumisaika lyheni 40 % R-metadoni (aktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri). AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metadoni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Syöpälääkkeet		
Vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini) (P-gp:n substraattit)	Ei tutkittu. Vinka-alkaloidien pitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Vinka-alkaloidit: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Syklofosfamidi (CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraatti)	Ei tutkittu. Syklofosfamidin aktiivisten metaboliittien pitoisuudet saattavat suurentua tai pienentyä. (CYP2B6:n induktio, CY1P3A4:n inhibitio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Syklofosfamidi: huolellinen tarkkailu lääkkeen mahdollisen tehottomuuden tai lisääntyneiden haittavaikutusten suhteen ja tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Metotreksaatti (BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n substraatti)	Metotreksaatti: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroksimetaboliitti: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mekanismi tuntematon)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metotreksaatti: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Muut syöpälääkkeet (daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani) (BCRP:n substraattit)	Ei tutkittu. Daunorubisiinin, doksorubisiinin, imatinibin, irinotekaanin, lapatinibin, mitoksantronin, topotekaanin pitoisuudet saattavat lisääntyä. (BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni tai topotekaani: huolellinen tarkkailu mahdollisten lääkeaineiden toksisuuksien suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.

<i>Antiemetit</i>		
Aprepitanti (lievä CYP3A4/5:n indusoiija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<i>Verensokeria alentavat aineet</i>		
Metformiini (OCT1:n, OCT2:n ja MATE1:n substraatti)	Metformiini: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metformiini: voi edellyttää annoksen pienentämistä.
Repaglinidi (CYP2C8:n ja OATP1B1:n substraatti)	Repaglinidi: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Repaglinidi: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Pioglitatsoni (lievä CYP3A4/5:n indusoiija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<i>Antikoagulantit</i>		
Dabigatraanieteksilaatti (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Dabigatraanieteksilaatin pitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dabigatraanieteksilaatin hoitoindeksi on kapea ja sitä on tarkkailtava, sekä tarvittaessa pienennettävä annosta.
Varfariini (CYP2C9:n substraatti)	S-varfariini AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-varfariini AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Varfariini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
<i>Retroviruslääkkeet</i>		
Lopinaviiri 400 mg / Ritonaviiri 100 mg (CYP3A4/5:n voimakkaat estäjät ja substraatit)	Lopinaviiri: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min, ss} : ↓ 16 % ^{a)} Ritonaviiri: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mekanismi tuntematon) Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Lopinaviiri/ritonaviiri: annoksen muuttamista ei edellytetä, jos annetaan lopinaviiria 400 mg / ritonaviiria 100 mg 12 tunnin välein, mutta huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen.
Ritonaviiri (>200 mg:n annoksina 12 tunnin välein) (voimakas CYP3A4/5:n indusoiija)	Ei tutkittu. Ritonaviiri saattaa suurina annoksina pienentää merkittävästi isavukonatsolipitoisuuksia. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikainen isavukonatsolin ja suurien ritonaviiriannosten (>200 mg 12 tunnin välein) antaminen on vasta-aiheista.

Efavirentsi (CYP3A4/5:n kohtalainen indusioija ja CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Efavirentsipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP2B6:n induktio) Isavukonatsolilääkkeen pitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja efavirentsin samaaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Etraviriini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusioija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja etraviriinin samaaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Indinaviiri (CYP3A4/5:n voimakas estäjä ja substraatti)	Indinaviiri: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mekanismi tuntematon) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Indinaviiri: huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Sakinaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä)	Ei tutkittu. Sakinaviiripitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä. (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Sakinaviiri: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen
Muut proteaasinestäjät (esim. fosamprenaviiri) (CYP3A4/5:n voimakkaat tai kohtalaiset estäjät ja substraatit)	Ei tutkittu. Proteaasinestäjän pitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä. (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Proteaasinestäjät: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Muut NNRTI-lääkkeet (esim. nevirapiini) (CYP3A4/5:n ja 2B6:n indusioijat ja substraatit)	Ei tutkittu. NNRTI-pitoisuudet saattavat pienentyä (isavukonatsolin aikaansaama CYP2B6:n induktio) tai lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. NNRTI-lääkkeet: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä

		tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Antasidit		
Esomepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)	Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Esomepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Omepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)	Omepratsoli: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Omepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Lipidejä alentavat aineet		
Atorvastatiini ja muut statiinit (CYP3A4:n substraatit esim. simvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini) (CYP3A4/5:n ja/tai BCRP:n substraatit)	Atorvastatiini : AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Muita statiineja ei tutkittu. Statiinipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n tai BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Atorvastatiinilla saatujen tulosten perusteella statiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kehotetaan tarkkailemaan statiineille tyypillisiä haittavaikutuksia.
Rytmihäiriölääkkeet		
Digoksiini (P-gp:n substraatti)	Digoksiini: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Digoksiini: seerumin digoksiinipitoisuuksia on tarkkailtava ja käytettävä digoksiiniannoksen titraukseen.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet		
Etinyyliestradioli ja noretisteroni (CYP3A4/5:n substraatit)	Etinyyliestradioli AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretisteroni AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Etinyyliestradioli ja noretisteroni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Yskänlääkkeet		
Dekstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti)	Dekstrometorfaani: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstrorfaani (aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dekstrometorfaani: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Bentsodiatsepiinit		
Midatsolaami (CYP3A4/5:n substraatti)	Oraalinen midatsolaami: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Midatsolaami: suositellaan kliinisten merkkien ja oireiden huolellista tarkkailua ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.
Kihtilääkkeet		
Kolkisiini (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Kolkisiinipitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kolkisiinilla on kapea hoitoindeksi ja sitä on tarkkailtava, tarvittaessa

		pienennettävä annosta.
Luontaistuotteet		
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	Kofeiini: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kofeiini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Tupakoinnin lopettamislääkkeet		
Bupropioni (CYP2B6:n substraatti)	Bupropioni: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Bupropioni: tarvittaessa annoksen lisäys.

NNRTI, ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä; P-gp, P-glykoproteiini.

^{a)} jäännöspitoisuuksien keskiarvon pienenemis-%

^{b)} Indinaviiria tutkittiin vain yhden 400 mg:n isavukonatsoliannoksen jälkeen.

AUC_{inf} = plasmapitoisuus-aika -profiileissa äärettömyyteen ekstrapoloitu alue ; AUC_{tau} = alue plasmapitoisuus-aika -profiileissa vakaan tilan 24 h aikana; C_{max} = plasmapitoisuuden huippu; C_{min,ss} = jäännöspitoisuudet vakaassa tilassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cresemban käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Cresembaa ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi potilaille, joilla on vakavia tai mahdollisesti hengenvaarallisia sieni-infektioita. Heillä voidaan käyttää isavukonatsolia, jos odotetut hyödyt kumoavat mahdolliset riskit sikiölle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Cresembaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimillä ovat osoittaneet isavukonatsolin/metaboliittien erittymisen maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Imetys on keskeytettävä Cresemba-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Isavukonatsolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä koiras- tai naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isavukonatsolilla on mahdollisesti kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on vältettävä ajamista tai koneiden käyttöä, jos ilmenee oireita: sekavuustila, uneliaisuus, pyörtyminen ja/tai heitehuimaus.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tavallisimmat hoitoon liittyvät haittavaikutukset aikuisilla olivat kohonneet maksa-arvot (7,9 %), pahoinvointi (7,4 %), oksentaminen (5,5 %), hengenahdistus (3,2 %), vatsakipu (2,7 %), ripuli (2,7 %), injektiokohdan reaktio (2,2 %), päänsärky (2,0 %), hypokalemia (1,7 %) ja ihottuma (1,7 %).

Haittavaikutukset, jotka useimmin aiheuttivat isavukonatsoliin hoidon keskeyttämisen pysyvästi aikuisilla, olivat sekavuustila (0,7 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (0,7 %), veren bilirubiinin lisääntyminen (0,5 %), kouristus (0,5 %), hengenahdistus (0,5 %), epilepsia (0,5 %), hengitysvajaus (0,5 %) ja oksentaminen (0,5 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 3 on esitetty isavukonatsolin haittavaikutukset invasiivisten sieni-infektioiden hoidossa aikuisilla elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3 Haittavaikutusten yhteenveto MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmä luokitus	Lääkeaineiden haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
melko harvinainen	neutropenia, trombositopenia [^] , pansytopenia, leukopenia [^] , anemia [^]
Immuunijärjestelmä	
melko harvinainen	yliherkkyys [^]
tuntematon	anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleinen	hypokalemia, alentunut ruokahalu
melko harvinainen	hypomagnesemia, hypoglykemia, hypoalbuminemia, virheravitsemus [^]
Psykkiset häiriöt	
yleinen	hourailu ^{^#}
melko harvinainen	masennus, unettomuus [^]
Hermosto	
yleinen	päänsärky, uneliaisuus
melko harvinainen	kouristus [^] , pyörtyminen, heitehuimaus, parestesia [^] , enkefalopatia, pyöritys, ääreishermoston sairaus, dysgeusia

Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinainen	huimaus
Sydän	
melko harvinainen	eteisvärinä, takykardia, bradykardia [^] , sydämentykytykset, eteislepatus, elektrokardiogrammin lyhentynyt QT, supraventrikulaarinen takykardia, kammiolisälyönnit, eteislisälyönnit
Verisuonisto	
yleinen	tromboflebiitti [^]
melko harvinainen	verenkierron kollapsi, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
yleinen	hengenahdistus [^] , akuutti hengitysvajaus [^]
melko harvinainen	bronkospasmi, tiheä hengitys, veriyskä, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	oksentaminen, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu [^]
melko harvinainen	dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus
Maksa ja sappi	
yleinen	kohonneet maksa-arvot ^{^#}
melko harvinainen	hepatomegalia, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	
yleinen	ihottuma [^] , kutina
melko harvinainen	petekia, kaljuus, lääkeihottuma, dermatiitti [^]
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen	rintakipu [^] , väsymys, injektiokohdan reaktio [^]
melko harvinainen	perifeerinen turvotus [^] , huonovointisuus, astenia

[^] Osoittaa, että asianomaiset suositellut termit (ns. "preferred terms") ryhmittäytyivät yhdeksi lääketieteelliseksi käsitteeksi.

* Haittavaikutus tunnistettu markkinoilletulon jälkeen.

Ks. tuonnempana kohta Eräiden haittavaikutusten kuvaus.

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Hourailu sisältä sekavuustilareaktiot.

Kohonneisiin maksa-arvoihin sisältyvät tapahtumat: alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfataasin lisääntyminen, veren bilirubiinin lisääntyminen, veren laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen, gammaglutamyyliitransferaasin lisääntyminen, maksaentsyymien lisääntyminen, epänormaali maksan toiminta, hyperbilirubinemia, epänormaali maksan toimintatesti ja transaminaasien lisääntyminen.

Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Satunnaistetussa aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti, kohonneet maksan transaminaasiarvot (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi) olivat > 3 x

normaaliarvon yläraja (ULN) tutkimuksen lopussa 4,4 %:lla isavukonatsolia saaneista potilaista. Isavukonatsoli aiheutti huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista (> 10 x ULN) 1,2 %:lla potilaista.

Pediatrinen populaatio

Isavukonatsolin kliinistä turvallisuutta arvioitiin 77 pediatrisella potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen isavukonatsolia laskimoon tai suun kautta. Näistä pediatrisista potilaista 46 sai kerta-annoksen isavukonatsolia sekä lisäksi muita sienilääkkeitä profylaksiana, ja 31 potilasta, joilla oli epäilty tai vahvistettu invasiivinen aspergilloosi tai mukormykoosi, sai isavukonatsolia ensisijaisena hoitona enintään 180 päivän ajan. Isavukonatsolin yleinen turvallisuusprofiili oli pediatrisilla potilailla samanlainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Isavukonatsolin supratherapeuttisia annoksia (vastaa 600 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) on arvioitu QT-tutkimuksessa ja havaittu terapeuttiseen annosryhmään (vastaa annosta 200 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) verrattuna yleisemmin mm. oireita: päänsärky, heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus, huomiokyvyn häiriöt, dysgeusia, kuiva suu, ripuli, suun hypestesia, oksentaminen, kuumat aallot, ahdistus, levottomuus, sydämentykytykset, takykardia, valonarkuus ja nivelkipu

Yliannostuksen hoito

Hemodialyysi ei poista isavukonatsolia. Isavukonatsolille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sienilääke systeemiseen käyttöön, triatsoli- ja tetratsolijohdannainen, ATC-koodi: J02AC05.

Vaikutusmekanismi

Isavukonatsoli on aktiivinen muoto, joka muodostuu suun kautta tai suonensisäisen isavukonatsoniumsulfaatin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Isavukonatsolilla vaikuttaa fungisidisesti estämällä sienen solukalvon avainkomponentin ergosterolin synteesiä estämällä sytokromi P450 -riippuvaista entsyymiä lanosteroli-14-alfademetylaasia, joka vastaa lanosterolin muuttamisesta ergosteroliksi. Tämä johtaa metyloitujen steroliesiasteiden kasautumiseen ja ergosterolin loppumiseen solukalvossa, mikä heikentää siten sienisolukalvon rakennetta ja toimintaa.

Mikrobiologia

Disseminoituneen ja keuhko aspergilloosin eläinmalleissa tehokkuudessa tärkeä farmakodynaaminen indeksi (PD) saadaan jakamalla pitoisuus–aika-käyrän alle jäävä pinta-ala pienimmällä estävällä pitoisuudella (MIC) (AUC/MIC).

In vitro MIC:n ja kliinisen vasteen välillä ei voitu todeta selvää korrelaatiota eri lajeilla (*Aspergillus* ja *Mucorales*).

Aspergillus-lajien ja *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet *in vitro* ovat vaihdelleet suuresti. Yleensä *Mucorales*-lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet ovat suurempia kuin mitä edellytetään useimpien *Aspergillus*-lajien estämiseksi.

Kliininen tehokkuus on osoitettu seuraaville *Aspergillus*-lajeille: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (ks. tarkemmin alla).

Resistenssimekanismi (resistenssimekanismit)

Alentunut herkkyys triatsolisienilääkkeille on liitetty mutaatioihin sienen *cyp51A*- ja *cyp51B*-geneissä, jotka koodaavat ergosterolin biosynteesiin liittyvää kohdeproteiinia lanosteroli-14-alfademetylaasia. On havaittu sienikantoja, joiden herkkyys isavukonatsolille on alentunut *in vitro*, eikä ristiresistenssiä vorikonatsolin ja muiden triatsolisienilääkkeiden kanssa voida poissulkea.

Taulukko 4 EUCAST raja-arvot

Aspergillus-laji	Pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) raja-arvo (mg/L)	
	≤S (herkkä)	>R (resistentti)
<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

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi muille *Aspergillus*-lajeille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Invasiivisen aspergilloosin hoito

Isavukonatsolin turvallisuutta ja tehoa aikuispotilaiden hoitamiseksi, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, on arvioitu aktiivisesti -kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti. Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT, intention-to-treat) 258 potilasta sai isavukonatsolia ja 258 potilasta sai vorikonatsolia. Isavukonatsolia annettiin suonensisäisesti (vastasi 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan, mitä seurasi suonensisäinen tai suun kautta tapahtunut hoito kerran vuorokaudessa (vastasi 200 mg isavukonatsolia). Tutkimussuunnitelman mukainen hoidon maksimikesto oli 84 vuorokautta. Hoidon keston mediaani oli 45 vuorokautta.

Kokonaisvastetta hoidon päättyessä (EOT, end-of-treatment) myITT-populaatiossa (potilaat, joilla oli todettu ja todennäköinen invasiivinen aspergilloosi perustuen sytologiseen testaukseen, histologiseen testaukseen, viljelytestaukseen tai galaktomannaanin testaukseen) arvioi riippumaton sokkoutettu arviointikomitea. MyITT-populaatio koostui 123 potilaasta, jotka saivat isavukonatsolia, ja 108 potilaasta, jotka saivat vorikonatsolia. Kokonaisvaste tässä populaatiossa oli n = 43 (35 %) isavukonatsolin ja n = 42 (38,9 %) vorikonatsolin suhteen. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 4,0% (95 % luottamusväli: –7,9; 15,9).

Yleinen kuolleisuus vuorokautena 42 tässä populaatiossa oli 18,7 % isavukonatsolille ja 22,2 % vorikonatsolille. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 2,7 (95 % luottamusväli: –12,9; 7,5).

Mukormykoosin hoito

Avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 37 aikuispotilasta, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi, saivat isavukonatsolia saman annostusohjeen mukaan kuin käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon. Hoidon keston mediaani oli 84 vuorokautta mukormykoosipotilasjoukossa kokonaisuudessaan ja 102 vuorokautta 21 potilaalla, joita ei ollut aiemmin hoidettu mukormykoosin suhteen. Potilaille, joilla oli riippumattoman arviointikomitean (DRC) määrittelemä todennäköinen tai todettu mukormykoosi, yleinen kuolleisuus vuorokautena 84 oli 43,2 % (16/37) kokonaispotilasjoukossa, 42,9 % (9/21) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona ja 43,8 % (7/16) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ja joiden oli todettu reagoivan huonosti aiempaan sienilääkehoitoon tai jotka eivät sietäneet aiempaa sienilääkehoitoa (etupäässä amfoterisiini B- -pohjaisia hoitoja). DRC:n arvioima hoidon kokonaisuinnistuminen sen päättyessä oli 11/35 (31,4 %), kun 5 potilasta arvioitiin kokonaan parantuneiksi ja 6 potilasta osittain parantuneiksi. Vakaa vaste havaittiin lisäksi 10/35 potilaalla (28,6 %). *Rhizopus* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista neljällä potilaalla yhdeksästä oli suotuinen vaste isavukonatsoliin. *Rhizomucor* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista yhdelläkään viidestä potilaasta ei havaittu suotuisia vasteita. Kliininen kokemus on hyvin vähäistä muilla lajeilla (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatriset potilaat

Isavukonatsolin kliinistä turvallisuutta arvioitiin 77 pediatrisella potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen isavukonatsolia laskimoon tai suun kautta ja joista 31 pediatria potilasta sai isavukonatsolia osana kliinistä tutkimusta invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoitoon. Isavukonatsoli oli turvallinen ja hyvin siedetty invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoidossa, kun hoitojen kesto oli tarkoituksenmukainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Isavukonatsoniumsulfaatti on vesiliukoinen aihiolääke (prodrug), joka voidaan antaa suonensisäisenä infusiona tai suun kautta kovina kapseleina. Antamisen jälkeen plasman esteraasit hydrolysoivat isavukonatsoniumin nopeasti aktiivisen muodon isavukonatsoliksi. Aihiolääkkeen pitoisuudet plasmassa on erittäin pienet ja havaittavissa vain lyhyen ajan suonensisäisen annostelun jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä aikuisilla koehenkilöillä aktiivisen muodon isavukonatsoli imeytyy ja saavuttaa plasman maksimipitoisuudet (C_{max}) suunnilleen 2–3 tuntia yksittäisen ja usean annostelun (ks. taulukko 5).

Taulukko 5 Isavukonatsolin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit Creseman suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä aikuisilla

Parametri Tilastotiedot	Isavukonatsoli 200 mg (n = 37)	Isavukonatsoli 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/l)		
Keskiarvo	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediaani	3,0	4,0
Väli	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC ($h \cdot mg/l$)		
Keskiarvo	121,4	352,8
SD	35,8	72,0

CV %	29,5	20,4
------	------	------

Kuten alla olevassa taulukossa 6 on esitetty, isavukonatsolin absoluuttinen hyötyosuus on 98 % yhden suun kautta otetun Cresemba-annoksen antamisen jälkeen. Näiden havaintojen perusteella voidaan vaihtaa suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelu välillä.

Taulukko 6 Suun kautta tapahtuvan ja suonensisäisen annostelun välinen farmakokineettinen vertailu (keskiarvo) aikuisilla

	Isavukonatsoli 400 mg suun kautta	Isavukonatsoli 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Puoliintumisaika (h)	110	115

Ruuan vaikutus imeytymiseen

Cresemban antaminen suun kautta (vastaa 400 mg isavukonatsolia) runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi isavukonatsolin C_{max} -arvoa 9 %:lla ja lisäsi AUC-arvoa 9 %:lla. Cresembaa voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Isavukonatsoli jakautuu laajasti niin että vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli suunnilleen 450 l. Isavukonatsoli sitoutuu ihmisen plasmaproteiineihin (> 99 %), etupäässä albumiiniin.

Biotransformaatio

In vitro- / *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4, CYP3A5 ja sitten uridiinidifosfaatti-glukuronosyyli transferaasi (UGT) liittyvät isavukonatsolin metaboliaan.

Yksittäisten [syaani- ^{14}C] isavukonatsolinium- ja [pyridinyylimetyyli- ^{14}C] isavukonatsoliniumsulfaattiannosten jälkeen ihmisillä tunnistettiin aktiivisen muodon (isavukonatsoli) ja inaktiivisen pilkkoutumistuotteen lisäksi monia vähäisempiä metaboliitteja. Aktiivisen muodon isavukonatsolia lukuun ottamatta yksittäisiä metaboliitteja ei havaittu AUC-arvolla > 10 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaismateriaalista.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti leimatun isavukonatsoliniumsulfaatin suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen terveille koehenkilöille ulosteesta otettiin talteen keskimäärin 46,1 % radioaktiivisesta annoksesta ja 45,5 % otettiin talteen virtsasta.

Munuaisten erittämä puhdas isavukonatsoli oli vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta.

Inaktiivinen pilkkoutumistuote eliminoituu etupäässä aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit sitten munuaisten erittämänä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimukset terveillä koehenkilöillä ovat osoittaneet, että isavukonatsolin farmakokinetiikka on suhteellista 600 mg:n vuorokausiannokseen asti.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat

Pediatriset annostusohjelmat vahvistettiin populaatiofarmakokineettisellä mallilla, joka kehitettiin kolmesta kliinisestä tutkimuksesta saadun aineiston pohjalta (n = 97); kaksi kliinistä tutkimusta (n = 73) toteutettiin pediatrisilla potilailla (1 vuoden ikäisistä alle 18 vuoden ikäisiin), joista 31 sai isavukonatsolia invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoitoon.

Taulukossa 7 esitetään isavukonatsolin ennakoidut vakaan tilan altistukset pediatriisilla potilailla eri ikäryhmien mukaan antoreitistä riippumatta.

Taulukko 7 Isavukonatsolin vakaan tilan AUC-arvot (h•mg/l) ikäryhmittäin, painon, antotavan ja annoksen mukaan

Ikäryhmä (vuosina)	Antoreitti	Kehonpaino (kg)	Annos ¹	AUCss (h•mg/l)
1 – < 3	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Suun kautta	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Suun kautta	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Suun kautta	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Suun kautta	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Laskimoon ja suun kautta	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Laskimoon ja suun kautta	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Pediatristen potilaiden ennakoidut altistukset olivat antoreitistä ja ikäryhmästä riippumatta verrattavissa vakaan tilan altistuksiin (AUCss) aikuisilla potilailla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa isavukonatsolia annettiin Aspergillus-lajien ja muiden rihmasienilajien aiheuttamien infektioiden hoitoon (keskimääräinen AUCss = 101,2 h•mg/ml, keskihajonta (SD) = 55,9), ks. Taulukko 7.

Pediatristen potilaiden annostusohjelmalla ennakoidut altistukset olivat pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat useita päivittäisiä hoitoannoksen ylittäviä 600 mg:n annoksia isavukonatsolia (taulukko 5), joiden yhteydessä haattatapahtumia esiintyi enemmän (ks. kohta 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

Isavukonatsolin kokonais- C_{max} - ja -AUC-arvoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia aikuisilla koehenkilöillä, joilla oli lievä, kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Faasin 3 tutkimuksissa isavukonatsolia saaneista 403 potilaasta 79:llä (20 %) munuaiskerästen suodatusnopeus (GFR) arvioitiin pienemmäksi kuin 60 ml/min/1,73 m². Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien ne potilaat, joilla on krooninen munuaissairaus. Isavukonatsolia ei voida dialysoida helposti (ks. kohta 4.2).

Tietoja ei ole saatavilla pediatriisista potilaista, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sen jälkeen kun 100 mg:n annos isavukonatsolia annettiin 32 aikuispotilaalle, joilla oli lievä (Child-Pugh -luokka A) maksan vajaatoiminta, ja 32 potilaalle, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (16 suonensisäistä ja 16 oraalista potilasta Child-Pugh -luokkaa kohti), pitoisuus–aika–käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 64 % Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 84 % Child-Pugh -luokan B ryhmässä suhteessa 32 ikä- ja painotäsmättyyn terveeseen koehenkilöön, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskimääräiset plasmapitoisuudet (C_{max}) olivat 2 % pienempiä Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 30 % pienempiä Child-Pugh -luokan B ryhmässä.

Farmakokineettinen populaatioarviointi terveillä koehenkilöillä ja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, osoitti, että lievän ja kohtalaisen häiriön populaatioissa oli 40 % ja 48 % pienemmät isavukonatsolin poistuma-arvot (CL), vastaavasti, kuin terveessä populaatioissa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu aikuispotilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tietoja ei ole saatavilla pediatriisista potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaneilla isavukonatsolin systeemiset altistukset terapeuttisen tason alapuolella lisäsivät annokseen liittyen luuston epämuodostumien (ylimääräisiä surkastuneita kylkiluita) insidenssiä jälkeläisissä. Rotilla jälkeläisissä havaittiin myös poskiluiden fuusion insidenssin lisäys annokseen liittyen (ks. kohta 4.6).

Isavukonatsiumsulfaatin antaminen rotilla annoksella 90 mg/kg/vuorokausi (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]) raskauden aikana ja vieroitukseen asti lisäsi pentujen perinataalia kuolleisuutta. *In utero* -altistuksella aktiiviselle muodolle, isavukonatsinille, ei ollut vaikutusta eloonjääneiden pentujen hedelmällisyyteen tai normaaliin kehitykseen.

¹⁴C-leimatun isavukonatsoniumsulfaatin antaminen suonensisäisesti imettäville rotille johti radioaktiivisen leiman talteenottoon maidosta.

Isavukonatsoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen koiras- tai naarasrotilla, joita hoidettiin suun kautta annokseen 90 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Isavukonatsolilla ei ole havaittavia mutageenisia tai genotoksisia ominaisuuksia. Isavukonatsoli oli negatiivinen käänteismutaatiotestissä bakteereilla, heikosti klastogeeninen sytotoksisilla pitoisuuksilla L5178Y tk+/- hiiren lymfooman kromosomihajoamistestissä, eikä se lisännyt biologisesti merkittävästi tai tilastollisesti merkitsevästi mikrotumien esiintyvyyttä *in vivo* -mikrotumatestissä rotilla.

Isavukonatsoli on osoittautunut karsinogeeniseksi jyrsijöillä suoritetuissa kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksan ja kilpirauhasen kasvaimet johtuvat todennäköisesti jyrsijöille ominaisesta mekanismista, jolla ei katsovan olevan merkitystä ihmisille. Urosrotilla havaittiin ihon fibromia ja fibrosarkoomia. Tämän vaikutuksen taustamekanismia ei tunneta. Naarasrotilla havaittiin endometriumin adenoomia ja kohdun karsinomia, jotka todennäköisesti johtuvat hormonitoiminnan häiriintymisestä. Näillä vaikutuksilla ei ole turvallisuusmarginaalia. Ihon ja kohdun kasvainten merkitystä ihmisille ei voida poissulkea.

Isavukonatsoli esti hERG-kaliumkanavaa ja L-tyypin kalsiumkanavaa, kun IC₅₀ oli 5,82 μM ja 6,57 μM vastaavasti (34- ja 38-kertaa proteiiniin sitoutumaton C_{max} ihmisillä kun käytettiin suositeltua ihmisten maksimiannosta [MRHD]), vastaavasti). *In vivo* 39 viikon toksikologisissa tutkimuksissa apinoilla ei havaittu QTcF:n pidentymistä annokseen 40 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Nuorilla eläimillä tehdyt kokeet

Isavukonatsoliumsulfaatilla osoitettiin olevan nuorille rotille annettuna samankaltainen toksikologinen profiili kuin aikuisilla rotilla. Nuorilla rotilla jyrsijöille spesifisiä hoitoon liittyviä toksisia vaikutuksia havaittiin maksassa ja kilpirauhasessa. Muutoksia ei pidetä kliinisesti oleellisina. Nuorilla rotilla havaitun NOAEL-tason perusteella isavukonatsoliumsulfaatin turvallisuusrajat olivat noin 0,2–0,5-kertaisia verrattuna pediatrian potilaiden systeemiseen altistukseen kliinisellä ylläpitoannoksella, ja turvallisuusrajat olivat aikuisilla rotilla vastaavanlaisia.

Ympäristöriskien arviointi

Ympäristöriskien arviointi on osoittanut, että isavukonatsoli voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Mannitoli (E421)

Rikkihappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa paitsi niiden, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C tai 6 tuntia huoneenlämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Yksi 10 ml:n lasiampulli (tyypin I lasia), jossa on kumitulppa ja muovilla sinetöity alumiinikorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttökuntoon saattaminen

Yksi ampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten tulee saattaa käyttökuntoon lisäämällä ampulliin 5 ml injektiovetä. Käyttökuntoon saatettu konsentraatti sisältää 40 mg isavukonatsolia yhtä millilitraa kohden. Ampullia on ravistettava kuiva-aineen kokonaan liuottamiseksi. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun konsentraatin tulee olla kirkas eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Se on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

Laimentaminen

Aikuiset ja vähintään 37 kg painavat pediatriset potilaat:

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen konsentraatin koko käyttövalmiiksi saatettu sisältö tulee siirtää ampullista ja lisätä infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml joko 9 mg/ml natriumkloridi-injektio-liuosta (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuosta. Infuusioliuos sisältää noin 0,8 mg isavukonatsolia millilitraa kohden.

Alle 37 kg painavat pediatriset potilaat:

Infuusioliuoksen lopullisen pitoisuuden pitäisi olla 0,4–0,8 mg isavukonatsolia millilitraa kohden. Suurempia pitoisuuksia on vältettävä, sillä ne voivat aiheuttaa ärsytystä infuusiokohdassa. Lopullinen pitoisuus saadaan poistamalla ampullista pediatriksen annostusohjelman suositusten (ks. kohta 4.2) mukainen asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua konsentraattia ja lisäämällä se infuusiopussiin, joka sisältää asianmukaisen määrän laimenninta. Infuusiopussin asianmukainen tilavuus lasketaan seuraavasti:

[Tarvittava annos (mg)/lopullinen pitoisuus (mg/ml)] – konsentraatin tilavuus (ml)

Konsentraatti voidaan laimentaa joko 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) tai 5-prosenttisellä dekstroosiliuoksella (50 mg/ml).

Antaminen

Sen jälkeen kun käyttökuntoon saatettu konsentraatti on edelleen laimennettu, liuoksessa saattaa näkyä valkeita tai läpikuultavia isavukonatsolihiukkasia, jotka eivät laskeudu (mutta jotka poistuvat letkunsisäisellä suodatuksella). Laimennettua liuosta on sekoitettava varoen, tai pussia on rullattava hiukkasten muodostumisen minimoimiseksi. Liuoksen tarpeetonta heilutusta tai voimakasta ravistelua tulee välttää. Infuusioliuos tulee antaa käyttäen infuusiolaitteistoa, jossa on letkunsisäinen polyeetterisulfonista (PES) valmistettu suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 µm). Infuusiopumppuja voidaan käyttää, ja ne on asetettava paikoilleen ennen infuusiosarjaa. Käytetyn infuusiosäiliön koko tilavuus on annettava sen koosta riippumatta. Näin varmistetaan, että potilas saa koko annoksen.

Isavukonatsolia ei tule infusoida samaan letkuun tai kanyyliin samanaikaisesti muiden suonensisäisten valmisteiden kanssa.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jos mahdollista, isavukonatsolin antaminen suonensisäisesti tulee saattaa päätökseen 6 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta huoneenlämpötilassa. Jos tämä ei ole mahdollista, infuusioliuos tulee siirtää jääkaappiin välittömästi laimentamisen jälkeen, ja infuusio on saatettava päätökseen 24 tunnin sisällä. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Olemassa oleva infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuoksella (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuoksella.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä osittain käytetyt ampullit.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1036/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 lokakuu 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 elokuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cresemba 40 mg kovat kapselit

Cresemba 100 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin Cresemba 40 mg kova kapseli sisältää 40 mg isavukonatsolia (74,5 mg isavukonatsoniumsulfaattina).

Kukin Cresemba 100 mg kova kapseli sisältää 100 mg isavukonatsolia (186,3 mg isavukonatsoniumsulfaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Cresemba 40 mg kova kapseli: oranssi (punaruskea) kapseli, jonka kansiosaan on painettu mustalla “CR40”. Kapselien pituus: 15,9 mm.

Cresemba 100 mg kova kapseli: oranssi (punaruskea) kapselin runko-osa, johon on painettu mustalla “100”, sekä valkea kansiosa, johon on painettu mustalla “C”. Kapselien pituus: 24,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cresemba kovat kapselit on tarkoitettu aikuisten ja vähintään 6 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden

- invasiivisen aspergilloosin hoitoon
- mukormykoosin hoitoon potilailla, joille amfoterisiini B ei sovi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1)

Sienilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

Cresemba 40 mg kovat kapselit on tarkoitettu käytettäväksi pediatrisille potilaille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Varhainen kohdennettu hoito (ennaltaehkäisevä tai diagnostiikkaan perustuva hoito) voidaan aloittaa odotettaessa taudin varmistusta erityisistä diagnostisista testeistä. Kun tulokset ovat saatavilla, sienilääkehoitoa on säädettävä näiden tulosten mukaan.

Hoito

Seuraavissa taulukoissa annetaan tarkat annostussuositukset:

Taulukko 1 Suositeltu Cresemba-annos aikuisille potilaille

Alkuannos (kolme kertaa päivässä) ¹		Ylläpitoannos (kerran päivässä) ²
joka 8. tunti päivinä 1 ja 2	päivittäinen kokonaisannos päivinä 1 ja 2	

Kaksi 100 mg kapselia	Kuusi 100 mg kapselia	Kaksi 100 mg kapselia
¹ Yhteensä kuusi antokertaa.		
² Alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.		

Taulukko 2 Suositeltu Cresemba-annos vähintään 6 vuoden ja alle 18 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille

Kehonpaino (kg)	Alkuannos (kolme kertaa päivässä) ¹		Ylläpitoannos (kerran päivässä) ²
	joka 8. tunti päivinä 1 ja 2	päivittäinen kokonaisannos päivinä 1 ja 2	
16 kg – < 18 kg	Kaksi 40 mg kapselia	Kuusi 40 mg kapselia	Kaksi 40 mg kapselia
18 kg – < 25 kg	Kolme 40 mg kapselia	Yhdeksän 40 mg kapselia	Kolme 40 mg kapselia
25 kg – < 32 kg	Neljä 40 mg kapselia	Kaksitoista 40 mg kapselia	Neljä 40 mg kapselia
32 kg – < 37 kg	Yksi 100 mg kapseli ja kaksi 40 mg kapselia	Kolme 100 mg kapselia ja kuusi 40 mg kapselia	Yksi 100 mg kapseli ja kaksi 40 mg kapselia
≥ 37 kg	Viisi 40 mg kapselia tai kaksi 100 mg kapselia	Viisitoista 40 mg kapselia tai kuusi 100 mg kapselia	Viisi 40 mg kapselia tai kaksi 100 mg kapselia
¹ Yhteensä kuusi antokertaa.			
² Alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.			

Suurin yksittäinen alkuannos tai päivittäinen ylläpitoannos kenelle tahansa potilaalle annettuna on 200 mg isavukonatsolia.

Kaikki samaan annokseen kuuluvat kapselit on otettava samaan aikaan.

Hoidon kesto on määritettävä kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 5.1).

Yli 6 kuukauden pitkäaikaishoitoa varten on hyöty–riski-tasapainoa arvioitava huolellisesti (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

Vanhukset

Annostusta ei tarvitse muuttaa vanhuspotilailla, kliinistä kokemusta vanhuspotilailla käytöstä on kuitenkin vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa aikuispotilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien potilaat, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Annossuosituksia ei voida antaa pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, koska oleellista tietoa ei ole saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokat A ja B) (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu aikuispotilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Annossuosituksia ei voida antaa pediatriisille potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, koska oleellista tietoa ei ole saatavilla.

Pediatrinen populaatio

Pediatriset potilaat, jotka ovat vähintään yhden vuoden ikäisiä ja alle 6-vuotiaita tai joiden kehonpaino on alle 16 kg, tai jotka eivät kykene nielemään Cresemba kovia kapseleita, voivat saada Cresemban infuusiona laskimoon.

Cresemba 100 mg kovien kapselien käyttöä pediatrisilla potilailla ei ole tutkittu (ks. kohta 4.4). Cresemban turvallisuutta ja tehoa alle 1 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla ei ole varmistettu.

Siirtyminen suonensisäiseen infuusioon

Cresemba on saatavana myös kuiva-aineena välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, joka sisältää 200 mg isavukonatsolia.

Koska hyötyosuus suun kautta otettuna on suuri (98 %, ks. kohta 5.2), vaihto suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelun välillä on mahdollista, kun se on kliinisesti aiheellista.

Antotapa

Cresemba-kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Cresemba-kapselit tulee niellä kokonaisina. Älä pureskele, murskaa, liuota tai avaa kapseleita.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen antaminen ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen suuren-ritonaviiriannoksen (>200 mg 12 tunnin välein) kanssa (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoiden, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsapiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoiden, kuten efavirentsin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyys

Yliherkkyys isavukonatsolille voi aiheuttaa muun muassa seuraavia haittavaikutuksia: anafylaktinen reaktio, hypotensio, hengitysvaikeudet, hengenahdistus, lääkeihottuma, kutina ja ihottuma (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa anafylaktisen reaktion, isavukonatsolin käyttö on lopetettava välittömästi ja asianmukainen lääkehoito on aloitettava.

Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille atsoliryhmän sienilääkkeille.

Vakavat ihon haittavaikutukset

Atsoliryhmän sienilääkehoidon aikana on havaittu vakavia ihon haittavaikutuksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää. Jos potilaalle kehittyy vakava ihon haittavaikutus, Cresemban käyttö on lopetettava.

Sydän ja verisuonisto

QT-ajan lyheneminen

Isavukonatsoli on vasta-aiheinen potilailla, joilla on familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä (ks. kohta 4.3).

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä QT-tutkimuksessa isavukonatsoli lyhensi QTc-aikaa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. 200 mg annostelussa pienimmän neliösumman keskiarvon (LSM) ero lumelääkkeeseen oli 13,1 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 17,1; 9,1 millisekuntia]. Kun annosta lisättiin 600 mg:aan, LSM-ero lumelääkkeeseen nähden oli 24,6 millisekuntia 2 tuntia annoksen jälkeen [90 % luottamusväli: 28,7; 20,4 millisekuntia].

On noudatettava varovaisuutta määrättäessä isavukonatsolia potilaille, jotka nauttivat muita lääkevalmisteita (esim. rufinamidi), joiden tiedetään lyhentävän QT-aikaa.

Kohonneet maksan transaminaasit tai hepatiitti

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kohonneita maksan transaminaaseja (ks. kohta 4.8). Kohonneet maksan transaminaasit edellyttivät harvoin isavukonatsolin käytön lopettamista. Maksan entsyymien tarkkailua on harkittava, jos siihen on kliinisesti aihetta. Atsoliryhmän sienilääkkeiden, kuten isavukonatsolin, käytön yhteydessä on havaittu hepatiittia.

Vakava maksan vajaatoiminta

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä. Näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti lääkeaineen mahdollisen toksisuuden suhteen (ks. kohdat 4.2, 4.8 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat

Isavukonatsolia ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Pediatriiset potilaat, jotka ovat vähintään 6 vuoden ikäisiä ja alle 18-vuotiaita ja joiden kehonpaino on vähintään 32 kg, voivat saada Cresemba 100 mg kovia kapsleita. Cresemba 100 mg kovien kapselien käyttöä ei kuitenkaan ole tutkittu pediatriisilla potilailla.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A4/5:n estäjät

Ketokonatsolin käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4/5:n estäjillä voidaan odottaa lievempää vaikutusta. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.5).

CYP3A4/5:n indusoijat

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoijien, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitasonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista antamista lievien CYP3A4/5:n indusoijien kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.5).

CYP3A4/5:n substraattit mukaan lukien immunosuppressiiviset lääkkeet

Isavukonatsolia voidaan pitää CYP3A4/5:n lievänä estäjänä, ja systeeminen altistus CYP3A4/5:n metaboloimille lääkevalmisteille voi lisääntyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Isavukonatsolin samanaikainen käyttö CYP3A4/5:n substraattien, kuten

immunosuppressiivisten lääkkeiden takrolimuusin, sirolimuusin tai siklosporiinin, kanssa saattaa lisätä systeemistä altistusta näille lääkevalmisteille. Asianmukainen lääkehoidon seuranta ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeellista lääkkeiden samanaikaisen antamisen aikana (ks. kohta 4.5).

CYP2B6:n substraatit

Isavukonatsoli on CYP2B6:n indusioija. Systeeminen altistus CYP2B6:n metaboloimille lääkevalmisteille voi vähentyä, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. Siksi on noudatettava varovaisuutta, kun CYP2B6:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteita, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten syklofosfamidi, annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa. CYP2B6:n substraatin efavirensin käyttö on vasta-aiheista, koska efavirensi on kohtalainen CYP3A4/5:n indusioija (ks. kohta 4.3).

P-glykoproteiinin (P-gp) substraatit

Isavukonatsoli saattaa lisätä altistusta lääkevalmisteille, jotka ovat P-gp:n substraatteja. Lääkevalmisteiden, jotka ovat P-gp:n substraatteja, erityisesti lääkevalmisteiden, joiden hoitoindeksi on kapea, kuten digoksiini, kolkisiini ja dabigatranieteksilaatti, annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeellista, kun niitä annetaan samanaikaisesti isavukonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Kliinisten tietojen rajoitukset

Isavukonatsolia koskevat kliiniset tiedot mukormykoosin hoidossa rajoittuvat yhteen prospektiiviseen kontrolloimattomaan kliiniseen tutkimukseen. Tutkimus tehtiin 37 aikuispotilaalla, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi ja jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona tai koska muut sienilääkehoidot (etupäässä amfoterisiini B) eivät soveltuneet.

Yksittäisiä *Mucorales*-lajeja koskevat kliiniset tehokkuustiedot ovat hyvin vähäisiä ja ne rajoittuvat usein yhteen tai kahteen potilaaseen (ks. kohta 5.1). Herkkyystietoja oli saatavissa vain pienestä osasta tapauksia. Nämä tiedot osoittavat, että *in vitro* -inhibitioon edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet vaihtelevat suuresti *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien välillä ja ovat yleensä suurempia kuin *Aspergillus*-lajien inhibitioon edellytetyt pitoisuudet. On huomioitava, että annoshakututkimusta mukormykoosissa ei ole tehty, ja että potilaille annettiin sama annos isavukonatsolia kuin mitä käytettiin invasiivisen aspergilloosin hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus isavukonatsolin farmakokinetiikkaan

Isavukonatsoli on CYP3A4:n ja CYP3A5:n substraatti (ks. kohta 5.2). Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n estäjiä, samanaikainen -antaminen saattaa lisätä isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa. Lääkevalmisteiden, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai CYP3A5:n indusioijia, samanaikainen antaminen saattaa pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa.

Lääkevalmisteet, jotka estävät CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaan CYP3A4/5:n estäjän ketokonatsolin kanssa on vasta-aiheista, koska tämä lääkevalmiste voi lisätä merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän lopinaviirin/ritonaviirin havaittiin lisääntyvän kaksinkertaisesti isavukonatsolialtistuksessa. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten klaritromysiini, indinaviiri ja sakinaviiri, voidaan odottaa lievempää vaikutusta niiden suhteellisen voimakkuuden perusteella. Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4/5:n estäjien kanssa, varovaisuuteen kuitenkin kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset voivat lisääntyä (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista kohtalaisten ja lievien CYP3A4/5:n estäjien kanssa.

Lääkevalmisteet, jotka indusoivat CYP3A4/5:tä

Isavukonatsolin samanaikainen antaminen voimakkaiden CYP3A4/5:n indusoiden, kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin, pitkävaikutteisten barbituraattien (esim. fenobarbitaali), fenytoiinin ja mäkikuisman tai kohtalaisten CYP3A4/5:n indusoiden, kuten efavirensin, nafsilliinin ja etraviriinin kanssa on vasta-aiheista, koska nämä lääkevalmisteet voivat pienentää merkittävästi isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Samanaikainen antaminen lievien CYP3A4/5:n indusoiden, kuten aprepitantin, prednisonin ja pioglitatsonin kanssa, voi johtaa isavukonatsolin plasmatasojen lievään tai kohtalaiseen laskemiseen; samanaikaista -antamista lievien CYP3A4/5:n indusoiden kanssa pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskiä (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen suuren ritonaviiriannoksen (>200 mg kahdesti vuorokaudessa) antaminen on vasta-aiheista, sillä suurina annoksina ritonaviiri saattaa indusoida CYP3A4/5:tä ja pienentää isavukonatsolin pitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.3).

Isavukonatsolin mahdollinen vaikutus muiden lääkeaineiden metaboliaan

CYP3A4/5:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on kohtalainen CYP3A4/5:n estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat CYP3A4/5:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

CYP2B6:n metaboloimat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä CYP2B6:n indusoija; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa CYP2B6:n substraattien pienentyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

P-gp:n suolistossa kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on lievä P-glykoproteiinin (P-gp) estäjä; isavukonatsolin samanaikainen antaminen saattaa johtaa P-gp:n substraattien lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

BCRP:n kuljettamat lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on BCRP:n estäjä *in vitro*, ja BCRP:n substraattien plasmapitoisuudet saattavat siksi lisääntyä. Kehotetaan varovaisuuteen, kun isavukonatsolia annetaan samanaikaisesti BCRP:n substraattien kanssa.

Kuljettajaproteiinien välityksellä munuaisteitse erittyvät lääkevalmisteet

Isavukonatsoli on orgaanisen kationinkuljettajan 2 (OCT2) lievä estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat OCT2:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasin (UGT) substraattit

Isavukonatsoli on lievä UGT:n estäjä. Isavukonatsolin samanaikainen antaminen lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat UGT:n substraatteja, saattaa johtaa näiden lääkevalmisteiden lievästi lisääntyneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Yhteisvaikutustaulukko

Isavukonatsolin ja samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 3, joka on järjestetty lääkeryhmittäin (“↑” osoittaa lisääystä, “↓” vähennystä). Jollei muutoin ole ilmoitettu, taulukossa 3 selostetut tutkimukset on suoritettu suositetulla isavukonatsoliannoksella.

Taulukko 3 Yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettu lääkevalmiste lääkeryhmittäin	Vaikutukset lääkeainepitoisuuksiin / AUC-arvon, C_{max}-arvon muutoksen geometrinen keskiarvo (%) (Vaikutustapa)	Suosituksien samanaikaiseen käyttöön liittyen
<i>Antikonvulsantit</i>		
Karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (voimakkaat CYP3A4/5:n indusoijat)	Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä (karbamatsepiinin, fenytoiinin ja -pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin aikaansaama CYP3A:n induktio).	Samanaikainen isavukonatsolin ja karbamatsepiinin, fenytoiinin ja pitkävaikutteisten barbituraattien, kuten fenobarbitaalin antaminen on vasta-aiheista.
<i>Bakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifampisiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Rifabutiini (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja rifabutiinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Nafsilliini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja nafsilliinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Klaritromysiini (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehoitetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä.
<i>Sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli (voimakas CYP3A4/5:n estäjä)	Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsolin ja ketokonatsolin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<i>Yrttilääkkeet</i>		
Mäkikuisma (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4:n induktio).	Isavukonatsolin ja mäkikuisman samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
<i>Immunosuppressiiviset lääkkeet</i>		
Siklosporiini, sirolimuusi,	Siklosporiini:	Isavukonatsoliannoksen

takrolimuusi (CYP3A4/5:n substraatit)	AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimuusi: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Takrolimuusi: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4:n esto)	muuttaminen ei ole tarpeellista. Siklosporiini, sirolimuusi, takrolimuusi: plasmatasojen tarkkailu ja tarvittaessa asianmukainen annoksen muuttaminen.
Mykofenolaattimofetiili (MMF) (UGT:n substraatti)	Mykofenolihappo (MPA, aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. MMF: kehoitetaan tarkkailemaan MPA:han liittyviä toksisuuksia.
Prednisoni (CYP3A4:n substraatti)	Prednisoloni (aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
Morfiiinjohdokset		
Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili) (CYP3A4/5:n substraatti)	Ei tutkittu. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdospitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Lyhytvaikutteiset morfiinijohdokset (alfentaniili, fentanylili): huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Metadoni (CYP3A4/5:n, 2B6:n ja 2C9:n substraatti)	S-metadoni (inaktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % Terminaalinen puoliintumisaika lyheni 40 % R-metadoni (aktiivinen morfiinijohdoksen isomeeri). AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metadoni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Syöpälääkkeet		
Vinka-alkaloidit (vinkristiini, vinblastiini) (P-gp:n substraatit)	Ei tutkittu. Vinka-alkaloidien pitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Vinka-alkaloidit: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisen toksisuuden suhteen ja

		tarvittaessa annoksen pienentäminen.
Syklofosfamidi (CYP2B6:n ja CYP3A4:n substraatti)	Ei tutkittu. Syklofosfamidin aktiivisten metaboliittien pitoisuudet saattavat suurentua tai pienentyä. (CYP2B6:n induktio, CYP3A4:n inhibiatio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Syklofosfamidi: huolellinen tarkkailu lääkkeen mahdollisen tehottomuuden tai lisääntyneiden haittavaikutusten suhteen ja tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Metotreksaatti (BCRP:n, OAT1:n, OAT3:n substraatti)	Metotreksaatti: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroksimetaboliitti: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mekanismi tuntematon)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metotreksaatti: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Muut syöpälääkkeet (daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani) (BCRP:n substraatit)	Ei tutkittu. Daunorubisiinin, doksorubisiinin, imatinibin, irinotekaanin, lapatinibin, mitoksantronin, topotekaanin pitoisuudet saattavat lisääntyä. (BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Daunorubisiini, doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni tai topotekaani: huolellinen tarkkailu mahdollisten lääkeaineiden toksisuuksien suhteen ja tarvittaessa annoksen pienentäminen.
<i>Antiemeetit</i>		
Aprepitantti (lievä CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<i>Verensokeria alentavat aineet</i>		
Metformiini (OCT1:n, OCT2:n ja MATE1:n substraatti)	Metformiini: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Metformiini: voi edellyttää annoksen pienentämistä.
Repaglinidi (CYP2C8:n ja OATP1B1:n substraatti)	Repaglinidi: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Repaglinidi: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Pioglitatsoni (lievä CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikaista antamista pitäisi välttää, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä.
<i>Antikoagulantit</i>		
Dabigatraanietekсилаatti (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Dabigatraanietekсилаatin pitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto).	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dabigatraanietekсилаatin hoitoindeksi on kapea ja sitä on tarkkailtava, sekä tarvittaessa

		pienennettävä annosta.
Varfariini (CYP2C9:n substraatti)	S-varfariini AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-varfariini AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Varfariini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Retroviruslääkkeet		
Lopinaviiri 400 mg / Ritonaviiri 100 mg (CYP3A4/5:n voimakkaat estäjät ja substraatit)	Lopinaviiri: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min, ss} : ↓ 16 % ^{a)} Ritonaviiri: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mekanismi tuntematon) Isavukonatsoli: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Lopinaviiri/ritonaviiri: annoksen muuttamista ei edellytetä, jos annetaan lopinaviiria 400 mg / ritonaviiria 100 mg 12 tunnin välein, mutta huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen.
Ritonaviiri (>200 mg:n annoksina 12 tunnin välein) (voimakas CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Ritonaviiri saattaa suurina annoksina pienentää merkittävästi isavukonatsolipitoisuuksia. (CYP3A4/5:n induktio)	Samanaikainen isavukonatsolin ja suurien ritonaviiriannosten (>200 mg 12 tunnin välein) antaminen on vasta-aiheista.
Efavirentsi (CYP3A4/5:n kohtalainen indusoija ja CYP2B6:n substraatti)	Ei tutkittu. Efavirentsipitoisuudet saattavat pienentyä. (CYP2B6:n induktio) Isavukonatsolilääkkeen pitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja efavirentsin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Etraviriini (kohtalainen CYP3A4/5:n indusoija)	Ei tutkittu. Isavukonatsolipitoisuudet saattavat pienentyä voimakkaasti. (CYP3A4/5:n induktio)	Isavukonatsolin ja etraviriinin samanaikainen antaminen on vasta-aiheista.
Indinaviiri (CYP3A4/5:n voimakas estäjä ja substraatti)	Indinaviiri: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mekanismi tuntematon) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Indinaviiri: huolellinen tarkkailu retroviruslääkkeen mahdollisen tehottomuuden suhteen ja tarvittaessa annoksen lisääminen.
Sakinaviiri (voimakas CYP3A4:n estäjä)	Ei tutkittu. Sakinaviiripitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista; varovaisuuteen kehotetaan, sillä

	lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä. (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	lääkkeen haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Sakinaviiri: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen
Muut proteaasineestäjät (esim. fosamprenaviiri) (CYP3A4/5:n voimakkaat tai kohtalaiset estäjät ja substraatit)	Ei tutkittu. Proteaasineestäjän pitoisuudet saattavat pienentyä (kuten havaitaan lopinaviirillä/ritonaviirillä) tai lisääntyä. (CYP3A4:n esto) Isavukonatsolipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Proteaasineestäjät: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Muut NNRTI-lääkkeet (esim. nevirapiini) (CYP3A4/5:n ja 2B6:n indusioijat ja substraatit)	Ei tutkittu. NNRTI-pitoisuudet saattavat pienentyä (isavukonatsolin aikaansaama CYP2B6:n induktio) tai lisääntyä. (CYP3A4/5:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. NNRTI-lääkkeet: huolellinen tarkkailu lääkkeiden mahdollisten toksisuuksien ja/tai retroviruslääkkeiden tehottomuuden suhteen sekä tarvittaessa annoksen muuttaminen.
Antasidit		
Esomepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)	Isavukonatsoli: AUC_{tau} : ↑ 8 % C_{max} : ↑ 5 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Esomepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Omepratsoli (CYP2C19:n substraatti ja mahan pH ↑)	Omepratsoli: AUC_{inf} : ↓ 11 % C_{max} : ↓ 23 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Omepratsoli: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Lipidejä alentavat aineet		
Atorvastatiini ja muut statiinit (CYP3A4:n substraatit esim. simvastatiini, lovastatiini, rosuvastatiini) (CYP3A4/5:n ja/tai BCRP:n substraatit)	Atorvastatiini : AUC_{inf} : ↑ 37 % C_{max} : ↑ 3 % Muita statiineja ei tutkittu. Statiinipitoisuudet saattavat lisääntyä. (CYP3A4/5:n tai BCRP:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Atorvastatiinilla saatujen tulosten perusteella statiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kehotetaan tarkkailemaan statiineille tyypillisiä haittavaikutuksia.
Rytmihäiriölääkkeet		
Digoksiini (P-gp:n substraatti)	Digoksiini: AUC_{inf} : ↑ 25 % C_{max} : ↑ 33 % (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Digoksiini: seerumin digoksiinipitoisuuksia on tarkkailtava ja käytettävä digoksiiniannoksen titraukseen.
Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet		

Etinyyliestradioli ja noretisteroni (CYP3A4/5:n substraatit)	Etinyyliestradioli AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noretisteroni AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Etinyyliestradioli ja noretisteroni: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Yskänlääkkeet		
Dekstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti)	Dekstrometorfaani: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dekstrorfaani (aktiivinen metaboliitti): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Dekstrometorfaani: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Bentsodiatsepiinit		
Midatsolaami (CYP3A4/5:n substraatti)	Oraalinen midatsolaami: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Midatsolaami: suositellaan kliinisten merkkien ja oireiden huolellista tarkkailua ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.
Kihtilääkkeet		
Kolkisiini (P-gp:n substraatti)	Ei tutkittu. Kolkisiinipitoisuudet saattavat lisääntyä. (P-gp:n esto)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kolkisiinilla on kapea hoitoindeksi ja sitä on tarkkailtava, tarvittaessa pienennettävä annosta.
Luontaistuotteet		
Kofeiini (CYP1A2:n substraatti)	Kofeiini: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Kofeiini: annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista.
Tupakoinnin lopettamislääkkeet		
Bupropioni (CYP2B6:n substraatti)	Bupropioni: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6:n induktio)	Isavukonatsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeellista. Bupropioni: tarvittaessa annoksen lisäys.

NNRTI, ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymien estäjä; P-gp, P-glykoproteiini.

^{a)} jäännöspitoisuuksien keskiarvon pienenemis-%

^{b)} Indinaviiria tutkittiin vain yhden 400 mg:n isavukonatsoliannoksen jälkeen.

AUC_{inf} = plasmapitoisuus-aika -profileissa äärettömyyteen ekstrapoloitu alue ; AUC_{tau} = alue plasmapitoisuus-aika -profileissa vakaan tilan 24 h aikana; C_{max} = plasmapitoisuuden huippu; C_{min,ss} = jäännöspitoisuudet vakaassa tilassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Cresemban käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista ihmisiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Cresembaa ei tule käyttää raskauden aikana, paitsi potilailla, joilla on vakavia tai mahdollisesti hengenvaarallisia sieni-infektioita. Heillä voidaan käyttää isavukonatsolia, jos odotetut hyödyt kumoavat mahdolliset riskit sikiölle.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Cresembaa ei suositella hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Käytettävissä olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot eläimillä ovat osoittaneet isavukonatsolin/metaboliittien erittymisen maitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneisiin ja imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida poissulkea.

Imetys on keskeytettävä Cresemba-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Isavukonatsolin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläintutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyden heikentymistä koiras- tai naarasrotilla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Isavukonatsolilla on mahdollisesti kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaiden on vältettävä ajamista tai koneiden käyttöä, jos ilmenee oireita: sekavuustila, uneliaisuus, pyörtyminen ja/tai heitehuimaus.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Tavallisimmat hoitoon liittyvät haittavaikutukset aikuisilla olivat kohonneet maksa-arvot (7,9 %), pahoinvointi (7,4 %), oksentaminen (5,5 %), hengenahdistus (3,2 %), vatsakipu (2,7 %), ripuli (2,7 %), injektiokohdan reaktio (2,2 %), päänsärky (2,0 %), hypokalemia (1,7 %) ja ihottuma (1,7 %).

Haittavaikutukset, jotka useimmin aiheuttivat isavukonatsolihoitoon keskeyttämisen pysyvästi aikuisilla, olivat sekavuustila (0,7 %), akuutti munuaisten vajaatoiminta (0,7 %), veren bilirubiinin lisääntyminen (0,5 %), kouristus (0,5 %), hengenahdistus (0,5 %), epilepsia (0,5 %), hengitysvajaus (0,5 %) ja oksentaminen (0,5 %).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 4 on esitetty isavukonatsolin haittavaikutukset invasiivisten sieni-infektioiden hoidossa aikuisilla elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan.

Haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4 Haittavaikutusten yhteenveto MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan

Elinjärjestelmä luokitus	Lääkeaineiden haittavaikutukset
Veri ja imukudos	
melko harvinainen	neutropenia, trombosytopenia [^] , pansytopenia, leukopenia [^] , anemia [^]
Immuunijärjestelmä	
melko harvinainen	yliherkkyys [^]
tuntematon	anafylaktinen reaktio*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
yleinen	hypokalemia, alentunut ruokahalu
melko harvinainen	hypomagnesemia, hypoglykemia, hypoalbuminemia, virheravitsemus [^]
Psyykkiset häiriöt	
yleinen	hourailu ^{^#}
melko harvinainen	masennus, unettomuus [^]
Hermosto	
yleinen	päänsärky, uneliaisuus
melko harvinainen	kouristus [^] , pyörtyminen, heitehuimaus, parestesia [^] , enkefalopatia, pyöritys, ääreishermoston sairaus, dysgeusia
Kuulo ja tasapainoelin	
melko harvinainen	huimaus
Sydän	
melko harvinainen	eteisvärinä, takykardia, bradykardia [^] , sydämentykytykset, eteislepatus, elektrokardiogrammin lyhentynyt QT, supraventrikulaarinen takykardia, kammiolisälyönnit, eteislisälyönnit

Verisuonisto	
yleinen	tromboflebiitti [^]
melko harvinainen	verenkierron kollapsi, hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
yleinen	hengenahdistus [^] , akuutti hengitysvajaus [^]
melko harvinainen	bronkospasmi, tiheä hengitys, veriyskä, nenäverenvuoto
Ruoansulatuselimistö	
yleinen	oksentaminen, ripuli, pahoinvointi, vatsakipu [^]
melko harvinainen	dyspepsia, ummetus, vatsan turvotus
Maksa ja sappi	
yleinen	kohonneet maksa-arvot ^{^#}
melko harvinainen	hepatomegalia, hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	
yleinen	ihottuma [^] , kutina
melko harvinainen	petekia, kaljuus, lääkeihottuma, dermatiitti [^]
Luusto, lihakset ja sidekudos	
melko harvinainen	selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
yleinen	munuaisten vajaatoiminta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
yleinen	rintakipu [^] ; väsymys
melko harvinainen	perifeerinen turvotus [^] , huonovointisuus, astenia

[^] Osoittaa, että asianomaiset suositellut termit (ns. "preferred terms") ryhmittäytyivät yhdeksi lääketieteelliseksi käsitteeksi.

* Haittavaikutus tunnistettu markkinoilletulon jälkeen.

Ks. tuonnempana kohta Eräiden haittavaikutusten kuvaus.

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Hourailu sisältä sekavuustilareaktiot.

Kohonneisiin maksa-arvoihin sisältyvät tapahtumat: alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen, aspartaattiaminotransferaasin lisääntyminen, veren alkalisen fosfaatin lisääntyminen, veren bilirubiinin lisääntyminen, veren laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen, gammaglutamyyliaminiotransferaasin lisääntyminen, maksaentsyymien lisääntyminen, epänormaali maksan toiminta, hyperbilirubinemia, epänormaali maksan toimintatesti ja transaminaasien lisääntyminen.

Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Satunnaistetussa aktiivisesti kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti, kohonneet maksan transaminaasiarvot (alaniiniaminotransferaasi tai aspartaattiaminotransferaasi) olivat > 3 x normaaliarvon yläraja (ULN) tutkimuksen lopussa 4,4 %:lla isavukonatsolia saaneista potilaista. Isavukonatsoli aiheutti huomattavaa maksan transaminaasiarvojen kohoamista (> 10 x ULN) 1,2 %:lla potilaista.

Pediatriiset potilaat

Isavukonatsolin kliinistä turvallisuutta arvioitiin 77 pediatriisella potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen isavukonatsolia laskimoon tai suun kautta. Potilaista 46 sai isavukonatsolia kerta-

annoksen ja lisäksi profylaksiana muita sienilääkkeitä, ja potilaista 31, joilla oli epäilty tai varmistettu invasiivinen aspergilloosi tai mukormykoosi, sai isavukonatsolia ensisijaisena hoitona enintään 181 päivän ajan. Yleisesti ottaen isavukonatsolin turvallisuusprofiili oli pediatriisilla potilailla samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Isavukonatsolin supratherapeuttisia annoksia (vastaa 600 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) on arvioitu QT-tutkimuksessa ja havaittu terapeuttiseen annosryhmään (vastaa annosta 200 mg isavukonatsolia vuorokaudessa) verrattuna yleisemmin mm. oireita: päänsärky, heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus, huomiokyvyn häiriöt, dysgeusia, kuiva suu, ripuli, suun hypestesia, oksentaminen, kuumat aallot, ahdistus, levottomuus, sydämentykytykset, takykardia, valonarkuus ja nivelkipu

Yliannostuksen hoito

Hemodialyysi ei poista isavukonatsolia. Isavukonatsolille ei ole spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sienilääke systeemiseen käyttöön, triatsoli- ja tetratsolijohdannainen, ATC-koodi: J02AC05.

Vaikutusmekanismi

Isavukonatsoli on aktiivinen muoto, joka muodostuu suun kautta tai suonensisäisen isavukonatsoliumsulfaatin antamisen jälkeen (ks. kohta 5.2).

Isavukoatsolilla vaikuttaa fungisidisesti estämällä sienien solukalvon avainkomponentin ergosterolin synteesiä estämällä sytokromi P450 -riippuvaista entsyymiä lanosteroli-14-alfademetylaasia, joka vastaa lanosterolin muuttamisesta ergosteroliksi. Tämä johtaa metyloitujen steroliesiasteiden kasautumiseen ja ergosterolin loppumiseen solukalvossa, mikä heikentää siten sienisolukalvon rakennetta ja toimintaa.

Mikrobiologia

Disseminoituneen ja keuhko aspergilloosin eläinmalleissa tehokkuudessa tärkeä farmakodynaaminen indeksi (PD) saadaan jakamalla pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala pienimmällä estävällä pitoisuudella (MIC) (AUC/MIC).

In vitro MIC:n ja kliinisen vasteen välillä ei voitu todeta selvää korrelaatiota eri lajeilla (*Aspergillus* ja *Mucorales*).

Aspergillus-lajien ja *Mucorales*-lahkon sukujen/lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet *in vitro* ovat vaihdelleet suuresti. Yleensä *Mucorales*-lajien estämiseksi edellytetyt isavukonatsolipitoisuudet ovat suurempia kuin mitä edellytetään useimpien *Aspergillus*-lajien estämiseksi.

Kliininen tehokkuus on osoitettu seuraaville *Aspergillus*-lajeille: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ja *A. terreus* (ks. tarkemmin alla).

Resistenssimekanismi (resistenssimekanismit)

Alentunut herkkyys triatsolisienilääkkeille on liitetty mutaatioihin sienen *cyp51A*- ja *cyp51B*-geneissä, jotka koodaavat ergosterolin biosynteesiin liittyvää kohdeproteiinia lanosteroli-14-alfademetylaasia. On havaittu sienikantoja, joiden herkkyys isavukonatsolille on alentunut *in vitro*, eikä ristiresistenssiä vorikonatsolin ja muiden triatsolisienilääkkeiden kanssa voida poissulkea.

Taulukko 5 EUCAST raja-arvot

Aspergillus-laji	Pienimmän estävän pitoisuuden (MIC) raja-arvo (mg/L)	
	≤S (herkkä)	>R (resistentti)
<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

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa kliinisten raja-arvojen asettamiseksi muille *Aspergillus*-lajeille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Invasiivisen aspergilloosin hoito

Isavukonatsolin turvallisuutta ja tehoa aikuispotilaiden hoitamiseksi, joilla oli invasiivinen aspergilloosi, on arvioitu aktiivisesti -kontrolloidussa kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa 516 potilaalla, joilla oli *Aspergillus*-lajin tai muiden rihmasienten aiheuttama invasiivinen sienitauti. Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT, intention-to-treat) 258 potilasta sai isavukonatsolia ja 258 potilasta sai vorikonatsolia. Isavukonatsolia annettiin suonensisäisesti (vastasi 200 mg isavukonatsolia) 8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin ajan, mitä seurasi suonensisäinen tai suun kautta tapahtunut hoito kerran vuorokaudessa (vastasi 200 mg isavukonatsolia). Tutkimussuunnitelman mukainen hoidon maksimikesto oli 84 vuorokautta. Hoidon keston mediaani oli 45 vuorokautta.

Kokonaisvastetta hoidon päättyessä (EOT, end-of-treatment) myITT-populaatiossa (potilaat, joilla oli todettu ja todennäköinen invasiivinen aspergilloosi perustuen sytologiseen testaukseen, histologiseen testaukseen, viljelytestaukseen tai galaktomannaanin testaukseen) arvioi riippumaton sokkoutettu arviointikomitea. MyITT-populaatio koostui 123 potilaasta, jotka saivat isavukonatsolia, ja 108 potilaasta, jotka saivat vorikonatsolia. Kokonaisvaste tässä populaatiossa oli n = 43 (35 %) isavukonatsolin ja n = 42 (38,9 %) vorikonatsolin suhteen. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 4,0% (95 % luottamusväli: -7,9; 15,9).

Yleinen kuolleisuus vuorokautena 42 tässä populaatiossa oli 18,7 % isavukonatsolille ja 22,2 % vorikonatsolille. Hoidon korjattu ero (vorikonatsoli–isavukonatsoli) oli 2,7 (95 % luottamusväli: -12,9; 7,5).

Mukormykoosin hoito

Avoimessa kontrolloimattomassa tutkimuksessa 37 aikuispotilasta, joilla oli todettu tai todennäköinen mukormykoosi, saivat isavukonatsolia saman annostusohjeen mukaan kuin käytettiin invasiivisen

aspergilloosin hoitoon. Hoidon keston mediaani oli 84 vuorokautta mukormykoosipotilasjoukossa kokonaisuudessaan ja 102 vuorokautta 21 potilaalla, joita ei ollut aiemmin hoidettu mukormykoosin suhteen. Potilailla, joilla oli riippumattoman arviointikomitean (DRC) määrittelemä todennäköinen tai todettu mukormykoosi, yleinen kuolleisuus vuorokautena 84 oli 43,2 % (16/37) kokonaispotilasjoukossa, 42,9 % (9/21) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ensisijaisena hoitona ja 43,8 % (7/16) mukormykoosipotilailla, jotka saivat isavukonatsolia ja joiden oli todettu reagoivan huonosti aiempaan sienilääkehoitoon tai jotka eivät sietäneet aiempaa sienilääkehoitoa (etupäässä amfoterisiini B- pohjaisia hoitoja). DRC:n arvioima hoidon kokonaisuonnistuminen sen päättyessä oli 11/35 (31,4 %), kun 5 potilasta arvioitiin kokonaan parantuneiksi ja 6 potilasta osittain parantuneiksi. Vakaa vaste havaittiin lisäksi 10/35 potilaalla (28,6 %). *Rhizopus* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista neljällä potilaalla yhdeksästä oli suotuinen vaste isavukonatsoliin. *Rhizomucor* spp.:n aiheuttamasta mukormykoosista yhdelläkään viidestä potilaasta ei havaittu suotuisia vasteita. Kliininen kokemus on hyvin vähäistä muilla lajeilla (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatriiset potilaat

Isavukonatsolin kliinistä turvallisuutta arvioitiin 77 pediatriisella potilaalla, jotka saivat vähintään yhden annoksen isavukonatsolia laskimoon tai suun kautta. Näistä pediatriisista potilaista 31 sai isavukonatsolia osana kliinistä tutkimusta invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoitoon. Isavukonatsoli oli turvallinen ja hyvin siedetty invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoidossa, kun hoitojen kesto oli tarkoituksenmukainen.

5.2 Farmakokinetiikka

Isavukonatsoniumsulfaatti on vesiliukoinen aihiolääke (prodrug), joka voidaan antaa suonensisäisenä infuusiona tai suun kautta kovina kapseleina. Antamisen jälkeen plasman esteraasit hydrolysoivat isavukonatsoniumin nopeasti aktiivisen muodon isavukonatsoliksi. Aihiolääkkeen pitoisuudet plasmassa on erittäin pienet ja havaittavissa vain lyhyen ajan suonensisäisen annostelun jälkeen.

Imeytyminen

Suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä aikuisilla koehenkilöillä aktiivisen muodon isavukonatsoli imeytyy ja saavuttaa plasman maksimipitoisuudet (C_{max}) suunnilleen 2–3 tuntia yksittäisen ja usean annostelun (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 Isavukonatsolin vakaan tilan farmakokineettiset parametrit Cresemban suun kautta tapahtuvan antamisen jälkeen terveillä aikuisilla

Parametri	Isavukonatsoli 200 mg (n = 37)	Isavukonatsoli 600 mg (n = 32)
Tilastotiedot		
C_{max} (mg/l)		
Keskiarvo	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Mediaani	3,0	4,0
Väli	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AUC (h•mg/l)		
Keskiarvo	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Kuten alla olevassa taulukossa 7 on esitetty, isavukonatsolin absoluuttinen hyötyosuus on 98 % yhden suun kautta otetun Cresemba-annoksen antamisen jälkeen. Näiden havaintojen perusteella voidaan vaihtaa suonensisäisen ja suun kautta tapahtuvan annostelu välillä.

Taulukko 7 Suun kautta tapahtuvan ja suonensisäisen annostelun välinen farmakokineettinen vertailu (keskiarvo) aikuisilla

	Isavukonatsoli 400 mg suun kautta	Isavukonatsoli 400 mg i.v.
AUC (h•mg/l)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Puoliintumisaika (h)	110	115

Ruuan vaikutus imeytymiseen

Cresemban antaminen suun kautta (vastaa 400 mg isavukonatsolia) runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi isavukonatsolin C_{max} -arvoa 9 %:lla ja lisäsi AUC-arvoa 9 %:lla. Cresembaa voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Isavukonatsoli jakautuu laajasti niin että vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli suunnilleen 450 l. Isavukonatsoli sitoutuu ihmisen plasmaproteiineihin (> 99 %), etupäässä albumiiniin.

Biotransformaatio

In vitro- / *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että CYP3A4, CYP3A5 ja sitten uridiinidifosfaatti-glukuronosyylitransferaasit (UGT) liittyvät isavukonatsolin metaboliaan.

Yksittäisten [syaani- ^{14}C] isavukonatsolinium- ja [pyridinyylimetyyli- ^{14}C] isavukonatsoliniumsulfaattiannosten jälkeen ihmisillä tunnistettiin aktiivisen muodon (isavukonatsoli) ja inaktiivisen pilkkoutumistuotteen lisäksi monia vähäisempiä metaboliitteja. Aktiivisen muodon isavukonatsolia lukuun ottamatta yksittäisiä metaboliitteja ei havaittu AUC-arvolla > 10 % radioaktiivisesti leimatusta kokonaismateriaalista.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti leimatun isavukonatsoliniumsulfaatin suun kautta tapahtuneen antamisen jälkeen terveille koehenkilöille ulosteesta otettiin talteen keskimäärin 46,1 % radioaktiivisesta annoksesta ja 45,5 % otettiin talteen virtsasta.

Munuaisten erittämä puhdas isavukonatsoli oli vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta.

Inaktiivinen pilkkoutumistuote eliminoituu etupäässä aineenvaihdunnan kautta ja metaboliitit sitten munuaisten erittiminä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimukset terveillä koehenkilöillä ovat osoittaneet, että isavukonatsolin farmakokinetiikka on suhteellista 600 mg:n vuorokausiannokseen asti.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriiset potilaat

Pediatriiset annostusohjelmat vahvistettiin populaatiofarmakokineettisellä mallilla, joka kehitettiin kolmesta kliinisestä tutkimuksesta saadun aineiston pohjalta (n = 97); kaksi kliinistä tutkimusta (n = 73) toteutettiin pediatriisilla potilailla (1 vuoden ikäisistä alle 18 vuoden ikäisiin), joista 31 sai isavukonatsolia invasiivisen aspergilloosin tai mukormykoosin hoitoon.

Taulukossa 8 esitetään isavukonatsolin ennakoitua vakaan tilan altistukset pediatriisilla potilailla eri ikäryhmien, painon, antotavan ja annoksen mukaan.

Taulukko 8 Isavukonatsolin vakaan tilan AUC-arvot (h•mg/l) ikäryhmittäin, painon, antotavan ja annoksen mukaan

Ikäryhmä (vuosina)	Antoreitti	Kehonpaino (kg)	Annos	AUC _{ss} (h•mg/l)
--------------------	------------	-----------------	-------	----------------------------

1 – < 3	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Laskimoon	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Suun kautta	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Suun kautta	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Suun kautta	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Suun kautta	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Laskimoon ja suun kautta	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Laskimoon ja suun kautta	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Pediatristen potilaiden ennakoitujen altistukset olivat antoreitistä ja ikäryhmästä riippumatta verrattavissa vakaan tilan altistuksiin (AUC_{ss}) aikuisilla potilailla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa isavukonatsolia annettiin *Aspergillus*-lajien ja muiden rihmasienilajien aiheuttamien infektioiden hoitoon (keskimääräinen AUC_{ss} = 101,2 h•mg/ml, keskihajonta (SD) = 55,9), ks. Taulukko 8.

Pediatristen potilaiden annostusohjelmalla ennakoitujen altistukset olivat pienempiä kuin aikuisilla, jotka saivat useita päivittäisiä hoitoannoksen ylittäviä 600 mg:n annoksia isavukonatsolia (taulukko 5), joiden yhteydessä haittatapahtumia esiintyi enemmän (ks. kohta 4.9).

Munuaisten vajaatoiminta

Isavukonatsolin kokonais-C_{max}- ja -AUC-arvoissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia aikuisilla koehenkilöillä, joilla oli lievä, kohtalainen tai vakava munuaisten vajaatoiminta, verrattuna koehenkilöihin, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Faasin 3 tutkimuksissa isavukonatsolia saaneista 403 potilaasta 79:llä (20 %) munuaiskerästen suodatusnopeus (GFR) arvioitiin pienemmäksi kuin 60 ml/min/1,73 m². Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, mukaan lukien ne potilaat, joilla on krooninen munuaissairaus. Isavukonatsolia ei voida dialysoida helposti (ks. kohta 4.2).

Tietoja ei ole saatavilla pediatrisista potilaista, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Sen jälkeen kun 100 mg:n annos isavukonatsolia annettiin 32 aikuispotilaalle, joilla oli lievä (Child-Pugh -luokka A) maksan vajaatoiminta, ja 32 potilaalle, joilla oli kohtalainen (Child-Pugh -luokka B) maksan vajaatoiminta (16 suonensisäistä ja 16 oraalista potilasta Child-Pugh -luokkaa kohti), pitoisuus-aika-käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kasvoi 64 % Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 84 % Child-Pugh -luokan ryhmässä suhteessa 32 ikä- ja painotäsmättyyn terveeseen koehenkilöön, joilla oli normaali maksan toiminta. Keskimääräiset plasmapitoisuudet (C_{max}) olivat 2 % pienempiä Child-Pugh -luokan A ryhmässä ja 30 % pienempiä Child-Pugh -luokan B ryhmässä.

Farmakokineettinen populaatioarviointi terveillä koehenkilöillä ja potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen maksan toimintahäiriö, osoitti, että lievän ja kohtalaisen häiriön populaatioissa oli 40 % ja 48 % pienemmät isavukonatsolin poistuma-arvot (CL), vastaavasti, kuin terveessä populaatiossa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeellista aikuispotilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta.

Isavukonatsolin käyttöä ei ole tutkittu aikuispotilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C). Käyttöä näillä potilailla ei suositella, ellei mahdollisen hyödyn katsota kumoavan riskejä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Tietoja ei ole saatavilla pediatrisista potilaista, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja kaneilla isavukonatsolin systeemiset altistukset terapeuttisen tason alapuolella lisäsivät annokseen liittyen luuston epämuodostumien (ylimääräisiä surkastuneita kylkiluita) insidenssiä jälkeläisissä. Rotilla jälkeläisissä havaittiin myös poskiluiden fuusion insidenssin lisäys annokseen liittyen (ks. kohta 4.6).

Isavukonatsiumsulfaatin antaminen rotilla annoksella 90 mg/kg/vuorokausi (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]) raskauden aikana ja vieroitukseen asti lisäsi pentujen perinataalia kuolleisuutta. *In utero* -altistuksella aktiiviselle muodolle, isavukonatsolin, ei ollut vaikutusta eloonjääneiden pentujen hedelmällisyyteen tai normaaliin kehitykseen.

¹⁴C-leimatun isavukonatsolin sulfaatin antaminen suonensisäisesti imettäville rotille johti radioaktiivisen leiman talteenottoon maidosta.

Isavukonatsoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen koiras- tai naarasrotilla, joita hoidettiin suun kautta annokseen 90 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Isavukonatsolilla ei ole havaittavia mutageenisia tai genotoksisia ominaisuuksia. Isavukonatsoli oli negatiivinen käänteismutaatiotestissä bakteereilla, heikosti klastogeeninen sytotoksisilla pitoisuuksilla L5178Y tk+/- hiiren lymfooman kromosomihajoamistestissä, eikä se lisännyt biologisesti merkittävästi tai tilastollisesti merkitsevästi mikrotumien esiintyvyyttä *in vivo* -mikrotumatestissä rotilla.

Isavukonatsoli on osoittautunut karsinogeeniseksi jyrsijöillä suoritetuissa kaksivuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa. Maksan ja kilpirauhasen kasvaimet johtuvat todennäköisesti jyrsijöille ominaisesta mekanismista, jolla ei katsovan olevan merkitystä ihmisille. Urosrotilla havaittiin ihon fibromia ja fibrosarkoomia. Tämän vaikutuksen taustamekanismia ei tunneta. Naarasrotilla havaittiin endometriumin adenomia ja kohdun karsinomia, jotka todennäköisesti johtuvat hormonitoiminnan häiriintymisestä. Näillä vaikutuksilla ei ole turvallisuusmarginaalia. Ihon ja kohdun kasvainten merkitystä ihmisille ei voida poissulkea.

Isavukonatsoli esti hERG-kaliumkanavaa ja L-tyypin kalsiumkanavaa, kun IC₅₀ oli 5,82 µM ja 6,57 µM vastaavasti (34- ja 38-kertaa proteiiniin sitoutumaton C_{max} ihmisillä kun käytettiin suositeltua ihmisten maksimiannosta [MRHD]), vastaavasti). *In vivo* 39 viikon toksikologisissa tutkimuksissa apinoilla ei havaittu QTcF:n pidentymistä annokseen 40 mg/kg/vuorokausi asti (noin 1,0-kertainen systeeminen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen ylläpitoannokseen [200 mg isavukonatsolia]).

Nuorilla eläimillä tehdyt kokeet

Isavukonatsoliumsulfaatilla osoitettiin olevan nuorille rotille annettuna samankaltainen toksikologinen profiili kuin aikuisilla rotilla. Nuorilla rotilla jyrsijöille spesifisiä hoitoon liittyviä toksisia vaikutuksia havaittiin maksassa ja kilpirauhasessa. Muutoksia ei pidetä kliinisesti oleellisina. Nuorilla rotilla havaitun NOAEL-tason perusteella isavukonatsoliumsulfaatin turvallisuusrajat olivat noin 0,2–0,5-kertaisia verrattuna pediatrian potilaiden systeemiseen altistukseen kliinisellä ylläpitoannostuksella, ja turvallisuusrajat olivat aikuisilla rotilla vastaavanlaisia.

Ympäristöriskien arviointi

Ympäristöriskien arviointi on osoittanut, että isavukonatsoli voi aiheuttaa vaaraa vesiympäristölle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Luettelo apuaineista

Cresemba 40 mg kovat kapselit:

Kapseli sisältää

magnesiumsitraatti (vedetön)
mikrokiteinen selluloosa (E460)
talkki (E553b)
vedetön kolloidinen piioksidi
steariinihappo

Kapselin kuori sisältää

hypromelloosi
punainen rautaoksidi (E172)
titaanidioksidi (E171)

Painomuste

sellakka (E904)
propyleeniglykoli (E1520)
kaliumhydroksidi
musta rautaoksidi (E172)

Cresemba 100 mg kovat kapselit:

Kapseli sisältää

magnesiumsitraatti (vedetön)
mikrokiteinen selluloosa (E460)
talkki (E553b)
vedetön kolloidinen piioksidi
steariinihappo

Kapselin kuori sisältää

hypromelloosi
punainen rautaoksidi (E172) (vain kapselin kuori)
titaanidioksidi (E171)
gellaanikumi
kaliumasettaatti
dinatriumedetaatti
natriumlauriilisulfaatti

Painomuste

sellakka (E904)
propyleeniglykoli (E1520)
kaliumhydroksidi
musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Cresemba 40 mg kovat kapselit:

35 kovaa kapselia (seitsemässä alumiiniläpipainopakkauksessa) niin että kukin kapselilokero on yhdistetty kuivatusainelokeroon.

Cresemba 100 mg kovat kapselit:

14 kovaa kapselia (kahdessa alumiinisessa läpipainopakkauksessa) niin että kukin kapselilokero on yhdistetty kuivatusainelokeroon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Cresemba 40 mg kovat kapselit: EU/1/15/1036/003

Cresemba 100 mg kovat kapselit: EU/1/15/1036/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Cresemba 40 mg kovat kapselit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

Cresemba 100 mg kovat kapselit:

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15 lokakuu 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13 elokuu 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN
TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelly Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä;
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkikotelo lasiampullille, joka sisältää 200 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten
isavukonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin ampulli sisältää 200 mg isavukonatsolia (vastaa 372,6 mg isavukonatsoniumsulfaattia)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: mannitoli (E421) ja rikkihappo

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
1 lasiampulli

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suonensisäiseen käyttöön käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.
Käytä suodattimella varustettua infuusioletkua.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1036/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Myyntipäällyksmerkintä lasiampullissa, joka sisältää 200 mg kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

isavukonatsoli

IV käyttö käyttövalmiiksi saattamisen ja laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

200 mg

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkipakkaus 100 mg koville kapseleille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRESEMBA 100 mgovat kapselit
isavukonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kova kapseli sisältää 100 mg isavukonatsolia (186,3 mg isavukonatsoniumsulfaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Otetaan suun kautta.

Läpipainopakkaus sisältää myös kuivatusainetta. Älä niele kuivatusainetta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1036/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CRESEMBA 100 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus 100 mg koville kapseleille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRESEMBA 100 mg kovat kapselit
isavukonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä niele kuivatusainetta

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kartonkipakkaus 40 mg koville kapseleille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRESEMBA 40 mg kovat kapselit
isavukonatsoli

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kova kapseli sisältää 40 mg isavukonatsolia (74,5 mg isavukonatsoniumsulfaattina)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

35 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Läpipainopakkaus sisältää myös kuivatusainetta. Älä niele kuivatusainetta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1036/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

CRESEMBA 40 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus 40 mg kovalle kapseleille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CRESEMBA 40 mg kovat kapselit
isavukonatsoli

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Basilea

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä niele kuivatusainetta

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos isavukonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa
3. Miten Cresembaa käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cresemban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään

Mitä Cresemba on

Cresemba on sienilääke, joka sisältää vaikuttavana aineena isavukonatsolia.

Miten Cresemba vaikuttaa

Isavukonatsoli vaikuttaa tappamalla infektion aiheuttavan sienen tai lopettamalla sen kasvun.

Mihin Cresembaa käytetään

Cresembaa käytetään 1 vuoden ikäisille ja sitä vanhemmille potilaille seuraavien sieni-infektioiden hoitamiseksi:

- invasiivinen aspergilloosi (Aspergillus-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio);
- mukormykoosi (Mucorales-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio) sellaisilla potilailla, joille amfoterisiini B -hoito ei sovellu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa

Älä käytä Cresembaa

- jos olet allerginen isavukonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on sydänvika, josta käytetään nimitystä familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä,
- **jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
 - suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
 - rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
 - karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
 - barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
 - fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
 - mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
 - efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,

- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Cresembaa:

- jos sinulla on aiemmin ollut allerginen reaktio muihin atsoliryhmän sienilääkehoitoihin, kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli,
- jos sinulla on vakava maksasairaus. Lääkärin tulee tarkkailla sinua mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Tarkkaile haittavaikutuksia

Lopeta heti Cresembran käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen, voimakas kutina, hikoilu, heitehuimaus tai pyörtyminen, nopea sydämensyke tai sydämen hakkaaminen rinnassa – nämä voivat olla merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (anafylaksia).

Ongelmat Cresemba-tiputuksen aikana

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- alhainen verenpaine, hengästyneisyys, pahoinvointi, huimaus, päänsärky, kihelmöinti – lääkärisi saattaa päättää lopettaa infuusion.

Muutokset maksan toiminnassa

Cresemba saattaa joskus vaikuttaa maksan toimintaan. Lääkärisi saattaa suorittaa verikokeita tämän lääkkeen ottamisen aikana.

Iho-ongelmat

Kerro heti lääkärille, jos iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin muodostuu vakavia rakkuloita.

Lapset ja nuoret

Cresembaa ei saa antaa alle 1 vuoden ikäisille lapsille, koska sen käytöstä ei ole tietoa tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Cresemba

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Cresembran toimintaan tai Cresemba voi vaikuttaa niiden toimintaan, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
- suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
- rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- barbituraattilääkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
- fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- mäkikuisma, joka on masennuksen hoitoon käytetty kasvirohdos,
- efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Jollei lääkärisi toisin määrää, älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rufinamidi tai muut lääkkeet, jotka lyhentävät QT-väliä sydänsähkökäyrässä (ECG),
- aprepitantti, jota käytetään syöpähoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentamisen estämiseen,
- prednisoni, jota käytetään nivelreuman hoitoon,

- pioglitatsoni, jota käytetään diabeteksen hoitoon.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden annostuksen muuttaminen tai tarkkailu voi olla tarpeen lääkkeiden halutun vaikutuksen varmistamiseksi:

- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään siirteen hylkimisen estoon,
- syklofosfamidi, jota käytetään syövän hoitoon,
- digoksiini, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan tai rytmihäiriöiden hoitoon,
- kolkisiini, jota käytetään kihtikohtauksen hoitoon,
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään verihyytymien estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,
- klaritromysiini, jota käytetään bakteeri-infektioihin,
- sakinaviiri, fosamprenaviiri, indiraviiri, nevirapiini, lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- alfentaniili, fentanyl, joita käytetään voimakkaaseen kipuun,
- vinkristiini, vinblastiini, joita käytetään syövän hoitoon,
- mykofenolaattimofetiili (MMF), jota käytetään elinsiirtopotilailla,
- midatsolaami, jota käytetään vakavan unettomuuden ja stressin hoitoon,
- bupropioni, jota käytetään masennuksen hoitoon,
- metformiini, jota käytetään diabeteksen hoitoon,
- daunorubisiiniin doksorubisiini, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani, joita käytetään erilaisten syöpien hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Cresembaa, jos olet raskaana, ellei lääkärisi toisin määrää. Ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen tai vahingoittaako se lasta.

Älä imetä, jos käytät Cresembaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cresemba voi tehdä sinut sekavaksi, väsyneeksi tai uniseksi. Se voi saada sinut myös menettämään tajunnan. Tämän vuoksi ole erittäin varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita.

3. Miten Cresembaa käytetään

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Cresembaa sinulle.

Suosittelut annokset ovat seuraavat:

	Alkuannos kahden ensimmäisen päivän aikana (8 tunnin välein ensimmäisten 48 tunnin aikana) ¹	Ylläpitoannos kahden ensimmäisen päivän jälkeen (kerran päivässä) ²
Aikuiset	200 mg isavukonatsolia (yksi pullo)	200 mg isavukonatsolia (yksi pullo)
Vähintään 1 vuoden ikäiset ja alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret		
Kehonpaino < 37 kg	5,4 mg/kg isavukonatsolia	5.4 mg/kg isavukonatsolia
Kehonpaino ≥ 37 kg	200 mg isavukonatsolia (yksi pullo)	200 mg isavukonatsolia (yksi pullo)
¹ Yhteensä kuusi antokertaa.		
² Aloitetaan 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.		

Sinulle annetaan tämä annos, kunnes lääkäri toisin kehottaa. Cresemba-hoidon kesto voi olla pitempi kuin 6 kuukautta, jos lääkärisi pitää sitä tarpeellisenä.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa ampullin tiputuksella verisuoneen.

Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi

Jos arvelet, että sinulle on annettu liikaa Cresembaa, kerro heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Sinulle voi tulla muita haittavaikutuksia, kuten:

- päänsärky, tunnet huimausta, levottomuutta tai unisuutta,
- kihelmöinti, heikentynyt suun tuntoaisti,
- huomiokyvyn ongelmat, kuumat aallot, ahdistus, nivelkipu,
- makujen muuttuminen, kuiva suu, ripuli, oksentaminen,
- tunnet sydämen sykkeen, nopeampi sydämen syke, olet herkempi valolle.

Jos unohtat käyttää Cresembaa

Koska saat tätä lääkettä tarkan lääketieteellisen valvonnan alaisena, ei ole todennäköistä että annos jäisi väliin. Kerro kuitenkin lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos arvelet, että annos on unohtunut.

Jos lopetat Cresemban käytön

Cresemba-hoito jatkuu niin kauan kuin lääkäri kehottaa. Tällä varmistetaan, että sieni-infektio on ohi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta heti Cresemban käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), kuten äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen, voimakas kutina, hikoilu, heitehuimaus tai pyörtyminen, nopea sydämensyke tai sydämen hakkaaminen rinnassa.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- vakava rakkuloiden muodostuminen iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin.

Muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: saattavat esiintyä 1 henkilöllä 10:stä

- alhainen kaliumpitoisuus veressä,
- heikentynyt ruokahalu,
- sekavuus (hourailu),
- päänsärky,
- uneliaisuus,
- tulehtuneet verisuonet, joista voi aiheutua verenhiyytymiä,
- hengästyneisyys tai äkilliset ja vakavat hengitysvaikeudet,
- huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, ripuli, vatsakipu,
- verikokeilla havaittavat maksan toiminnan muutokset,
- ihottuma, kutina,
- munuaisten vajaatoiminta (oireisiin voi kuulua jalkojen turvotusta),
- rintakipu, väsyneisyys tai unisuus,
- ongelmat injektiokohdassa.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- vähentyneet veren valkosolut - voi lisätä infektioiden ja kuumeen riskiä,
- vähentyneet verihitaleiksi nimittetyt verisolut - voi lisätä verenvuodon tai mustelmien muodostumisen riskiä,

- vähentyneet veren punasolut - voi saada sinut tuntemaan heikotusta tai hengästyneisyyttä tai tehdä ihon kalpeaksi,
- vakava verisolujen väheneminen - voi saada sinut tuntemaan heikotusta, aiheuttaa mustelmien muodostumista tai helpottaa infektioiden saamista,
- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia (yliherkkyys),
- matalat veren sokeritasot,
- matalat veren magnesiumtasot,
- matalat albumiiniksi kutsutun veren proteiinin tasot,
- et saa ruokavaliostasi oikeanlaista ravintoa (virheravitsemus),
- masennus, univaikeudet,
- kohtaukset, pyörtyminen tai heikotus, huimaus,
- kihelmöinnin tunne iholla, ihon kutitus tai pistely (parestesia),
- muuttunut mielentila (aivosairaus),
- makumuutokset (dysgeusia),
- pyörimisen tunne tai huimaus (vertigo),
- sydämenlyönnin ongelmat - voi olla liian nopea tai epätasainen, tai voi olla ylimääräisiä sydämenlyöntejä - tämä voi näkyä sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammi tai ECG),
- verenkierron ongelmat,
- alhainen verenpaine,
- korina, hyvin nopea hengitys, veren tai verensekaisen liman yskiminen, nenäverenvuoto,
- ruuansulatushäiriöt,
- ummetus,
- turvotuksen tunne (vatsan pingotus),
- suurentunut maksa,
- maksatulehdus,
- iho-ongelmat, punaiset tai purppuranväriset pilkut iholla (petekia), tulehtunut iho (dermatiitti), hiusten lähtö,
- selkäkipu,
- raajojen turpoaminen,
- tunnet heikotusta, syvää väsymystä tai unisuutta tai olet yleisesti poissa tolaltasi (huonovointisuus).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon:

- anafylaksia (vaikea allerginen reaktio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Creseban säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cresemba on

- Vaikuttava aine on isavukonatsoli. Kukin ampulli sisältää 372,6 mg isavukonatsoniumsulfuaattia, mikä vastaa 200 mg isavukonatsolia.
- Muut aineosat (apuaaineet) ovat mannitoli (E421) ja rikkihappo.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cresemba 200 mg on kertakäyttöisissä lasiampulleissa kuiva-aineena välikonsentraatiksi infuusionestettä varten.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja
harvinaislääkkeiden www-sivuille.

--

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cresemba 200 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten on saatettava käyttökuntoon
ja laimennettava ennen infuusiota.

Käyttökuntoon saattaminen

Yksi ampulli kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten tulee saattaa käyttökuntoon
lisäämällä ampulliin 5 ml injektiovetä. Käyttökuntoon saatettu konsentraatti sisältää 40 mg
isavukonatsolia yhtä millilitraa kohden. Ampullia on ravistettava kuiva-aineen kokonaan
liuottamiseksi. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja
värimuutosten varalta. Käyttökuntoon saatetun konsentraatin tulee olla kirkas eikä siinä saa olla
näkyviä hiukkasia. Se on laimennettava edelleen ennen käyttöä.

Laimentaminen

Aikuiset ja vähintään 37 kg painavat pediatriiset potilaat:

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen konsentraatin koko käyttövalmiiksi saatettu sisältö tulee siirtää ampullista ja lisätä infuusiopussiin, joka sisältää 250 ml joko 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuosta (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuosta. Infuusioliuos sisältää noin 0,8 mg isavukonatsolia ml:aa kohti.

Alle 37 kg painavat pediatriiset potilaat:

Infuusioliuoksen lopullisen pitoisuuden pitäisi olla 0,4–0,8 mg isavukonatsolia millilitraa kohden. Suurempia pitoisuuksia on vältettävä, sillä ne voivat aiheuttaa ärsytystä infuusiokohdassa. Lopullinen pitoisuus saadaan poistamalla ampullista pediatriksen annostusohjelman suositusten (ks. kohta 3) mukainen asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua konsentraattia ja lisäämällä se infuusiopussiin, joka sisältää asianmukaisen määrän laimenninta. Infuusiopussin asianmukainen tilavuus lasketaan seuraavasti:

[Tarvittava annos (mg)/lopullinen pitoisuus (mg/ml)] – konsentraatin tilavuus (ml)

Konsentraatti voidaan laimentaa joko 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella (9 mg/ml) tai 5-prosenttisellä dekstroosiliuoksella (50 mg/ml).

Antaminen

Sen jälkeen kun käyttökuntoon saatettu konsentraatti on edelleen laimennettu, liuoksessa saattaa näkyä valkeita tai läpikuultavia isavukonatsolihiukkasia, jotka eivät laskeudu (mutta jotka poistuvat letkunsisäisellä suodatuksella). Laimennettua liuosta on sekoitettava varoen, tai pussia on rullattava hiukkasten muodostumisen minimoimiseksi. Liuoksen tarpeetonta heilutusta tai voimakasta ravistelua tulee välttää. Infuusioliuos tulee antaa käyttäen infuusiolaitteistoa, jossa on letkunsisäinen polyeetterisulfonista (PES) valmistettu suodatin (huokoskoko 0,2–1,2 µm). Infuusiopumppuja voidaan käyttää, ja ne on asetettava paikoilleen ennen infuusiosarjaa. Käytetyn infuusiosäiliön koko tilavuus on annettava sen koosta riippumatta. Näin varmistetaan, että potilas saa koko annoksen.

Isavukonatsolia ei tule infusoida samaan letkuun tai kanyyliin samanaikaisesti muiden suonensisäisten valmisteiden kanssa.

Kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen on osoitettu 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C tai 6 tuntia huoneenlämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä tavallisesti saisi kestää pidempään kuin 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei käyttökuntoon saattamista ja laimennusta ole tehty kontrolloiduissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Jos mahdollista, isavukonatsolin antaminen suonensisäisesti tulee saattaa päätökseen 6 tunnin sisällä käyttövalmiiksi saattamisesta ja laimentamisesta huoneenlämpötilassa. Jos tämä ei ole mahdollista, infuusioliuos tulee siirtää jääkaappiin välittömästi laimentamisen jälkeen, ja infuusio on saatettava päätökseen 24 tunnin sisällä.

Olemassa oleva infuusioletku on huuhdeltava 9 mg/ml natriumkloridi-injektioliuoksella (0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosiliuoksella.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä osittain käytetyt ampullit.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Cresemba 40 mg kovat kapselit Cresemba 100 mg kovat kapselit isavukonatsoli

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cresembaa
3. Miten Cresembaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cresemban säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cresemba on ja mihin sitä käytetään

Mitä Cresemba on

Cresemba on sienilääke, joka sisältää vaikuttavana aineena isavukonatsolia.

Miten Cresemba vaikuttaa

Isavukonatsoli vaikuttaa tappamalla infektion aiheuttavan sienen tai lopettamalla sen kasvun.

Mihin Cresembaa käytetään

Cresembaa käytetään aikuisilla ja vähintään 6 vuoden ikäisillä lapsilla seuraavien sieni-infektioiden hoitamiseksi:

- invasiivinen aspergilloosi (Aspergillus-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio);
- mukormykoosi (Mucorales-ryhmään kuuluvan sienen aiheuttama infektio) sellaisilla potilailla, joille amfoterisiini B -hoito ei sovellu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Cresembaa

Älä ota Cresembaa

- jos olet allerginen isavukonatsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6),
- jos sinulla on sydänvika, josta käytetään nimitystä familiaalinen lyhyt QT -oireyhtymä,
- **jos parhaillaan käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:**
 - ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
 - suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
 - rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
 - karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
 - barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
 - fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,

- mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
- efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Cresembaa:

- jos sinulla on aiemmin ollut allerginen reaktio muihin atsoliryhmän sienilääkehoitoihin, kuten ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli tai posakonatsoli,
- jos sinulla on vakava maksasairaus. Lääkärin tulee tarkkailla sinua mahdollisten haittavaikutusten varalta.

Tarkkaile haittavaikutuksia

Lopeta heti Creseman käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset minkä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen, voimakas kutina, hikoilu, heitehuimaus tai pyörtyminen, nopea sydämensyke tai sydämen hakkaaminen rinnassa – nämä voivat olla merkkejä vaikeasta allergisesta reaktiosta (anafylaksia).

Muutokset maksan toiminnassa

Cresemba saattaa joskus vaikuttaa maksan toimintaan. Lääkärisi saattaa suorittaa verikokeita tämän lääkkeen ottamisen aikana.

Iho-ongelmat

Kerro heti lääkärille, jos iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin muodostuu vakavia rakkuloita.

Lapset ja nuoret

Cresemba-kapseleita ei saa antaa 1–6-vuotiaille lapsille, koska tämän lääkemuodon käytöstä ei ole tietoa tässä ikäryhmässä. Yli 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka painavat vähintään 32 kg, lääkäri voi määrätä Cresemba 100 mg kovia kapseleita. Tämän lääkkeen muut muodot sopivat paremmin lapsille tai nuorille, jotka eivät kykene nielemään kapseleita; kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Muut lääkevalmisteet ja Cresemba

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Creseman toimintaan tai Cresemba voi vaikuttaa niiden toimintaan, jos niitä otetaan samanaikaisesti.

Älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- ketokonatsoli, jota käytetään useiden sieni-infektioiden hoitoon,
- suuria annoksia ritonaviiria (enemmän kuin 200 mg 12 tunnin välein), jota käytetään HIV:n hoitoon,
- rifampisiini, rifabutiini, joita käytetään tuberkuloosin hoitoon,
- karbamatsepiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- barbituraattiläkkeet, kuten fenobarbitaali, joita käytetään epilepsian ja unihäiriöiden hoitoon,
- fenytoiini, jota käytetään epilepsian hoitoon,
- mäkikuisma, joka on masennukseen käytetty kasvirohdos,
- efavirensi, etraviriini, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- nafsilliini, jota käytetään bakteeri-infektioihin.

Jollei lääkärisi toisin määrää, älä ota tätä lääkettä vaan kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- rufinamidi tai muut lääkkeet, jotka lyhentävät QT-väliä sydänsähkökäyrässä (ECG),
- aprepitantti, jota käytetään syöpähoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentamisen estämiseen,
- prednisoni, jota käytetään nivelreuman hoitoon,

- pioglitatsoni, jota käytetään diabeteksen hoitoon.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä niiden annostuksen muuttaminen tai tarkkailu voi olla tarpeen lääkkeiden halutun vaikutuksen varmistamiseksi:

- siklosporiini, takrolimuusi ja sirolimuusi, joita käytetään siirteen hylkimisen estoon,
- syklofosfamidi, jota käytetään syövän hoitoon,
- digoksiini, jota käytetään sydämen vajaatoiminnan tai rytmihäiriöiden hoitoon,
- kolkisiini, jota käytetään kihtikohtauksen hoitoon,
- dabigatraanietekсилаatti, jota käytetään verihyytymien estämiseksi lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen,
- klaritromysiini, jota käytetään bakteeri-infektioihin,
- sakinaviiri, fosamprenaviiri, indiraviiri, nevirapiini, lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä, joita käytetään HIV:n hoitoon,
- alfentaniili, fentanyl, joita käytetään voimakkaaseen kipuun,
- vinkristiini, vinblastiini, joita käytetään syövän hoitoon,
- mykofenolaattimofetiili (MMF), jota käytetään elinsiirtopotilailla,
- midatsolaami, jota käytetään vakavan unettomuuden ja stressin hoitoon,
- bupropioni, jota käytetään masennuksen hoitoon,
- metformiini, jota käytetään diabeteksen hoitoon,
- daunorubisiinin doksorubisiin, imatinibi, irinotekaani, lapatinibi, mitoksantroni, topotekaani, joita käytetään erilaisten syöpien hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä Cresembaa, jos olet raskaana, ellei lääkärisi toisin määrää. Ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen tai vahingoittaako se lasta.

Älä imetä, jos käytät Cresembaa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cresemba voi tehdä sinut sekavaksi, väsyneeksi tai uniseksi. Se voi saada sinut myös menettämään tajunnan. Tämän vuoksi ole erittäin varovainen, kun ajat autoa tai käytät koneita.

3. Miten Cresembaa otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelut annokset ovat seuraavat:

Aikuiset potilaat		
Alkuannos (kolme kertaa päivässä)¹		Tavallinen annos kahden ensimmäisen päivän jälkeen: kerran päivässä²
joka 8. tunti päivinä 1 ja 2	Päivittäinen kokonaisannos päivinä 1 ja 2	
Kaksi 100 mg kapselia	Kuusi 100 mg kapselia	Kaksi 100 mg kapselia
¹ Yhteensä kuusi antokertaa.		
² Alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.		

Vähintään 6 vuoden ja alle 18 vuoden ikäiset pediatriiset potilaat		
Kehonpaino	Alkuannos	Tavallinen annos

(kg)	(kolme kertaa päivässä) ¹		kahden ensimmäisen päivän jälkeen: kerran päivässä ²
	joka 8. tunti päivinä 1 ja 2	Päivittäinen kokonaisannos päivinä 1 ja 2	
16 kg – < 18 kg	Kaksi 40 mg kapselia	Kuusi 40 mg kapselia	Kaksi 40 mg kapselia
18 kg – < 25 kg	Kolme 40 mg kapselia	Yhdeksän 40 mg kapselia	Kolme 40 mg kapselia
25 kg – < 32 kg	Neljä 40 mg kapselia	Kaksitoista 40 mg kapselia	Neljä 40 mg kapselia
32 kg – < 37 kg	Yksi 100 mg kapseli ja kaksi 40 mg kapselia	Kolme 100 mg kapselia ja kuusi 40 mg kapselia	Yksi 100 mg kapseli ja kaksi 40 mg kapselia
≥ 37 kg	Viisi 40 mg kapselia tai kaksi 100 mg kapselia	Viisitoista 40 mg kapselia tai kuusi 100 mg kapselia	Viisi 40 mg kapselia tai kaksi 100 mg kapselia
¹ Yhteensä kuusi antokertaa.			
² Alkaen 12–24 tuntia viimeisen alkuannoksen jälkeen.			

Lapset ja nuoret

Cresemba 100 mg kapseleiden käyttöä lapsille ja nuorille ei ole tutkittu. Lääkäri voi antaa Cresemba 100 mg kapseleita lapsille ja nuorille, jotka painavat vähintään 32 kg.

Tämän lääkkeen muut muodot sopivat lapsille ja nuorille, jotka eivät kykene nielemään kapseleita; kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Käytä tätä lääkettä, kunnes lääkäri toisin määrää. Cresemba-hoidon kesto voi olla pitempi kuin 6 kuukautta, jos lääkärisi pitää sitä tarpeellisenä.

Kapselit voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Niele kapselit kokonaisina. Älä pureskele, murskaa, liuota tai avaa kapseleita.

Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän Cresembaa kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriin tai hakeudu suoraan sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri tietää mitä olet käyttänyt.

Sinulle voi tulla muita haittavaikutuksia, kuten:

- päänsärky, tunnet huimausta, levottomuutta tai unisuutta,
- kihelmöinti, heikentynyt suun tuntoaisti,
- huomiokyvyn ongelmat, kuumat aallot, ahdistus, nivelkipu,
- makujen muuttuminen, kuiva suu, ripuli, oksentaminen,
- tunnet sydämen sykkeen, nopeampi sydämen syke, olet herkempi valolle.

Jos unohtat ottaa Cresembaa

Ota unohtuneet kapselit heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Cresemban käytön

Älä lopeta Cresemban käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin. On tärkeää jatkaa tämän lääkkeen käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Tällä varmistetaan, että sieni-infektio on ohi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta heti Creseman käyttö ja kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- vaikea allerginen reaktio (anafylaksia), kuten äkillinen hengityksen vinkuminen, hengitysvaikeudet, kasvojen, huulten, suun tai kielen turpoaminen, voimakas kutina, hikoilu, heitehuimaus tai pyörtyminen, nopea sydämensyke tai sydämen hakkaaminen rinnassa.

Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

- vakava rakkuloiden muodostuminen iholle, suuhun, silmiin tai sukuelimiin.

Muita haittavaikutuksia

Kerro lääkärille, jos havaitset jotakin seuraavista haittavaikutuksista:

Yleiset: saattavat esiintyä 1 henkilöllä 10:stä

- alhainen kaliumpitoisuus veressä,
- heikentynyt ruokahalu,
- sekavuus (hourailu),
- päänsärky,
- uneliaisuus,
- tulehtuneet verisuonet, joista voi aiheutua verenhiyytymiä,
- hengästyneisyys tai äkilliset ja vakavat hengitysvaikeudet,
- huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, ripuli, vatsakipu,
- verikokeilla havaittavat maksan toiminnan muutokset,
- ihottuma, kutina,
- munuaisten vajaatoiminta (oireisiin voi kuulua jalkojen turvotusta),
- rintakipu, väsyneisyys tai unisuus.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä 1 henkilöllä 100:sta

- vähentyneet veren valkosolut - voi lisätä infektioiden ja kuumeen riskiä,
- vähentyneet verihiutaleiksi nimittetyt verisolut - voi lisätä verenvuodon tai mustelmien muodostumisen riskiä,
- vähentyneet veren punasolut - voi saada sinut tuntemaan heikotusta tai hengästyneisyyttä tai tehdä ihon kalpeaksi,
- vakava verisolujen väheneminen - voi saada sinut tuntemaan heikotusta, aiheuttaa mustelmien muodostumista tai helpottaa infektioiden saamista,
- ihottuma, huulien, suun, kielen tai kurkun turpoaminen, johon liittyy hengitysvaikeuksia (yliherkkyys),
- matalat veren sokeritasot,
- matalat veren magnesiumtasot,
- matalat albumiini kutsutun veren proteiinin tasot,
- et saa ruokavaliostasi oikeanlaista ravintoa (virheravitsemus),
- masennus, univaikeudet,
- kohtaukset, pyörtyminen tai heikotus, huimaus,
- kihelmöinnin tunne iholla, ihon kutitus tai pistely (parestesia),
- muuttunut mielentila (aivosairaus),
- makumuutokset (dysgeusia),
- pyörimisen tunne tai huimaus (vertigo),
- sydämenlyönnin ongelmat - voi olla liian nopea tai epätasainen, tai voi olla ylimääräisiä sydämenlyöntejä - tämä voi näkyä sydänsähkökäyrässä (elektrokardiogrammi tai ECG),
- verenkierron ongelmat,
- alhainen verenpaine,
- korina, hyvin nopea hengitys, veren tai verensekaisen liman yskiminen, nenäverenvuoto,
- ruuansulatushäiriöt,
- ummetus,
- turvotuksen tunne (vatsan pingotus),

- suurentunut maksa,
- maksatulehdus,
- iho-ongelmat, punaiset tai purppuranväriset pilkut iholla (petekia), tulehtunut iho (dermatiitti), hiusten lähtö,
- selkäkipu,
- raajojen turpoaminen,
- tunnet heikotusta, syvää väsymystä tai unisuutta tai olet yleisesti poissa tolaltasi (huonovointisuus).

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon:

- anafylaksia (vaikea allerginen reaktio).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cresemban säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30° C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cresemba on

- Vaikuttava aine on isavukonatsoli. Kukin kapseli sisältää joko 74,5 mg isavukonatsoniumsulfaattia, mikä vastaa 40 mg isavukonatsolia (Cresemba 40 mg kovat kapselit) tai 186,3 mg isavukonatsoniumsulfaattia, mikä vastaa 100 mg isavukonatsolia (Cresemba 100 mg kovat kapselit).
- Muut aineosat ovat:
 - Kapseli sisältää: magnesiumsitraatti (vedetön), mikrokiteinen selluloosa (E460), talkki (E553b), vedetön kolloidinen piioksidi, steariinihappo.
 - Cresemba 40 mg kovien kapselien kapselin kuori sisältää: hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171)
 - Cresemba 100 mg kovien kapselien kapselin kuori sisältää: hypromelloosi, punainen rautaoksidi (E172) (vain kapselin runko-osa), titaanidioksidi (E171), gellaanikumi, kaliumasettaatti, dinatriumedetaatti, natriumlauriilisulfaatti.
 - Painoväri: sellakka (E904), propyleeniglykoli (E1520), kaliumhydroksidi, musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Cresemba 40 mg kovat kapselit ovat punaruskeita kapseleita, joiden kansiosaan on painettu mustalla ”CR40”.

Cresemba 100 mg kovat kapselit ovat kapseleita, joiden punaruskeaan runko-osaan on painettu mustalla ”100” ja valkeaan kansiosaan on painettu mustalla ”C”.

Cresemba 40 mg kovat kapselit ovat saatavana kartonkipakkauksissa, jotka sisältävät 35 kapselia. Kukin kartonkipakkaus sisältää 7 alumiinista läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 5 kapselia.

Cresemba 100 mg kovat kapselit ovat saatavana kartonkipakkauksissa, jotka sisältävät 14 kapselia. Kukin kartonkipakkaus sisältää 2 alumiinista läpipainopakkausta, joissa kummassakin on 7 kapselia.

Kukin kapselilokero on liitetty lokeroon, joka sisältää kuivatusainetta kapselin suojaamiseksi kosteudelta.

Älä puhkaise kuivatusainetta sisältävää läpipainolokeroa.

Älä niele tai käytä kuivatusainetta.

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistaja:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Yhdistynyt kuningaskunta (Pohjois-Irlanti)

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:
<http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja
harvinaislääkkeiden www-sivuille.