

CRESEMBA

M R EF

Unimedica Pharma

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg
(Vitt till gult pulver. Koncentrat till infusionsvätska.)

Antimykotika för systemiskt bruk

Aktiv substans:

Isavuconazonium

ATC-kod:

J02AC05

Läkemedel från Unimedica Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: December 2022.

Indikationer

CRESEMBA är avsett för vuxna för behandling av

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

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

Kontraindikationer

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

Samtidig administrering av ketokonazol (se avsnitt Interaktioner).

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

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

Patienter med medfött kort QT-syndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

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

Laddningsdos

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

Underhållsdos

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

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

För långtidsbehandling längre än 6 månader ska risk-nyttabalansen noga bedömas (se avsnitt Farmakodynamik och Prekliniska uppgifter).

Byte till peroralt isavukonazol

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

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

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

Anvisningar om beredning och spädning av CRESEMBA före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Överkänslighet

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

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

Infusionsrelaterade reaktioner

Under intravenös administrering av isavukonazol har infusionsrelaterade reaktioner inklusive hypotoni, dyspné, yrsel, parestesi, illamående och huvudvärk rapporterats (se avsnitt

Biverkningar). Infusionen ska avbrytas om dessa reaktioner uppträder.

Svåra kutana biverkningar

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

Kardiovaskulära effekter

QT-förkortning

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

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

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

Förhöjda levertransaminaser eller hepatit

Förhöjda levertransaminaser har rapporterats i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar). Endast i sällsynta fall krävdes utsättning av isavukonazol på grund av förhöjda levertransaminaser.

Övervakning av leverenzymerna ska övervägas om det är kliniskt motiverat. Det har rapporterats fall av hepatit i samband med behandling med azolantimykotika inklusive isavuconazol.

Svårt nedsatt leverfunktion

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

Samtidig användning av andra läkemedel

CYP3A4/5-hämmare

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

CYP3A4/5-inducerare

Samtidig behandling med svaga CYP3A4/5-inducerare såsom t.ex. aprepitant, prednison och pioglitazon kan medföra svag till måttlig minskning av plasmanivåer av isavuconazol; samtidig behandling

med svaga CYP3A4/5-inducerare ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan bedöms överväga risken (se avsnitt Interaktioner).

CYP3A4/5-substrat inklusive immunhämmande medel

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

CYP2B6-substrat

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

P-gp-substrat

Isavukonazol kan öka exponeringen för läkemedel som är P-gp-substrat. Dosjustering av läkemedel som är P-gp-substrat, särskilt läkemedel med ett snävt terapeutisk fönster, t.ex. digoxin, kolkicin

och dabigatranetexilat, kan vara nödvändig vid samtidig behandling med isavukonazol (se avsnitt Interaktioner).

Begränsade kliniska data

Kliniska data för isavukonazol för behandling av mukormykos är begränsade till en prospektiv icke-kontrollerad klinisk studie med 37 patienter med påvisad eller sannolik mukormykos som fick isavukonazol som primär behandling, eller då behandling med annan antimykotika (huvudsakligen amfotericin B) var olämplig. För enskilda *Mucorales*-arter är data avseende klinisk effekt mycket begränsad, ofta till en eller två patienter (se avsnitt Farmakodynamik). Känslighetsdata var endast tillgängliga för en liten undergrupp av fall. Dessa data tyder på att koncentrationer av isavukonazol som krävs för hämning *in vitro* är mycket varierande mellan allmänna arter inom ordningen *Mucorales*, och är generellt högre än koncentrationer som krävs för att hämma *Aspergillus*-arter. Det bör noteras att det inte fanns någon doseringsstudie för mukormykos och patienter gavs samma dos isavukonazol som användes för behandling av invasiv aspergillos.

Interaktioner

Potential hos läkemedel att påverka isavukonazols farmakokinetik

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

Läkemedel som hämmar CYP3A4/5

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

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

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

Läkemedel som inducerar CYP3A4/5

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

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

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

Potential för isavukonazol att påverka exponering för andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4/5

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

Läkemedel som metaboliseras av CYP2B6

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

Läkemedel som transporteras av P-gp i tarmen

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

Läkemedel som transporteras av BCRP

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

Läkemedel som utsöndras renalt via transportproteiner

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

Uridindifosfatglukuronosyltransferaser (UGT)-substrat

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

Tabell över interaktioner

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

Tabell 1 Interaktioner

Samtidig behandling med läkemedel efter terapeutiskt område	Effekter på läkemedelskoncentrationer / Förändring i geometriskt medelvärde (%) i AUC, C _{max} (verkningsmekanism)	Rekommendation avseende samtidig behandling
Antikonvulsiva medel		
Karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (starka CYP3A4/5-hämmare)	Isavukonazolkoncentrationer kan minska (CYP3A-induktion från karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater såsom fenobarbital).	Samtidig behandling med isavukonazol och karbamazepin, fenytoin och långverkande barbiturater som t.ex. fenobarbital är kontraindicerad.
Antibakteriella medel		
Rifampicin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Isavukonazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifampicin är kontraindicerad.
Rifabutin (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling av isavukonazol och rifabutin är kontraindicerad.
Nafcillin	Inte undersökt.	Samtidig behandling med isavukonazol och

(måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	nafcillin är kontraindicerad.
Klaritromycin (stark CYP3A4/5-hämmare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka.
Antimykotika		
Ketokonazol (stark CYP3A4/5-hämmare)	Isavukonazol: AUC_{τ} : ↑ 422 % $C_{\max}$: ↑ 9 % (CYP3A4/5-hämning)	Samtidig behandling med isavukonazol och ketokonazol är kontraindicerad.
Örtmediciner		
Johannesört (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4-induktion).	Samtidig behandling med isavukonazol och johannesört är kontraindicerad.
Immunosuppressiva medel		
Ciklosporin, sirolimus, takrolimus (CYP3A4/5-substrat)	Ciklosporin: AUC_{inf} : ↑ 29 % $C_{\max}$: ↑ 6 % Sirolimus: AUC_{inf} : ↑ 84 % $C_{\max}$: ↑ 65 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Ciklosporin, sirolimus, takrolimus: övervakning av plasmanivåer och

	Takrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-hämning)	lämplig dosjustering om så behövs.
Mykofenolatmofetil (MMF) (UGT-substrat)	Mykofenolsyra (MPA, aktiv metabolit) : AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. MMF: övervakning med avseende på MPA-relaterade toxiciteter rekommenderas.
Prednison (CYP3A4-substrat)	Prednisolon (aktiv metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.
Opioider		
Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av kortverkande opiater kan öka. (CYP3A4/5-hämning).	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kortverkande opiater (alfentanyl, fentanyl): noggrann övervakning med avseende på

		läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.
Metadon (CYP3A4/5-, 2B6- och 2C9-substrat)	S-metadon (inaktiv opiatiskomer) AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40 % minskning i halveringstid R-metadon (aktiva opiatiskomer). AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metadon: ingen dosjustering är nödvändig.
Cancerläkemedel		
Vinkaalkaloider (vinkristin, vinblastin) (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av vinkaalkaloider kan öka. (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Vinkaalkaloider: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet, och dossänkning är nödvändiga.
Cyklofosfamid (CYP2B6-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av cyklofosfamid kan öka. (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Cyklofosfamid: noggrann

		övervakning med avseende på utebliven effekt och dosökning vid behov.
Metotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-substrat)	Metotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroximetabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Okänd mekanism)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metotrexat: ingen dosjustering är nödvändig.
Andra cancerläkemedel (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron, topotekan) (BCRP-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron och topotekan kan öka. (BCRP-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotekan, lapatinib, mitoxantron eller topotekan: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och dossänkning vid behov.
Antiemetika		
Aprepitant (svag CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.

Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- och MATE1-substrat)	Metformin: AUC_{inf} : ↑ 52 % C_{max} : ↑ 23 % (OCT2-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Metformin: dosjustering kan vara nödvändig.
Repaglinid (CYP2C8- och OATP1B1-substrat)	Repaglinid: AUC_{inf} : ↓ 8 % C_{max} : ↓ 14 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Repaglinid: ingen dosjustering är nödvändig.
Antikoagulantia		
Dabigatranetexilat (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av dabigatranetexilat kan öka. (P-gp-hämning).	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dabigatranetexilat har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, och dosen sänkas vid behov.
Warfarin (CYP2C9-substrat)	S-warfarin AUC_{inf} : ↑ 11 % C_{max} : ↓ 12 % R-warfarin AUC_{inf} : ↑ 20 % C_{max} : ↓ 7 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Warfarin: ingen dosjustering är nödvändig.

Antiretroviral medel

Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (starka CYP3A4/5-hämmare och substrat)	Lopinavir: AUC_{τ} : ↓ 27 % $C_{\max}$: ↓ 23 % $C_{\min}$, ss: ↓ 16 %a) Ritonavir: AUC_{τ} : ↓ 31 % $C_{\max}$: ↓ 33 % (Okänd mekanism) Isavukonazol: AUC_{τ} : ↑ 96 % $C_{\max}$: ↑ 74 % (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Lopinavir/ritonavir: ingen dosjustering för lopinavir 400 mg /ritonavir 100 mg var 12:e timme är nödvändig, men noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral eff ekt.
Ritonavir (vid doser >200 mg var 12:e timme) (stark CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Ritonavir i hög dos ka n signifikant minska koncentrationer av isavukonazol. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administreri ng av isavukonazol och hög dos ritonavir (>200 mg var 12:e timme) är kontraindic erad.
Efavirenz (måttlig CYP3A4/5-inducerare och CYP2B6-substrat)	Inte undersökt. Efavirenzkoncentratio ner kan minska. (CYP2B6-induktion)	Samtidig administreri ng av isavukonazol och efavirenz är kontr aindicerad.

	Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	
Etravirin (måttlig CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska signifikant. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig administrering av isavukonazol och etravirin är kontraindicerad.
Indinavir (stark CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Indinavir:b) AUC_{inf} : ↓ 36 % C_{max} : ↓ 52 % (Okänd mekanism) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Indinavir: noggrann övervakning med avseende på utebliven antiviral effekt och dosökning vid behov.
Sakvinavir (stark CYP3A4-hämmare)	Inte undersökt. Sakvinavirkoncentrationer kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka (CYP3A4-hämning). Isavukonazolkoncentrationer kan öka.	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig; försiktighet rekommenderas eftersom biverkningar kan öka. Sakvinavir: noggrann övervakning med

	(CYP3A4/5-hämning).	avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig
Övriga proteashämmare (t.ex. fosamprenavir) (starka eller måttliga CYP3A4/5-hämmare och -substrat)	Inte undersökt. Koncentrationer av proteashämmare kan minska (som observerats med lopinavir/ritonavir) eller öka. (CYP3A4-hämning) Isavukonazolkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Proteashämmare: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering om nödvändig.
Övriga NNRTI (t.ex. nevirapin) (CYP3A4/5- och 2B6-inducerare och -substrat)	Inte undersökt. NNRTI-koncentrationer kan minska (CYP2B6-induktion med isavukonazol) eller öka. (CYP3A4/5-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. NNRTI: noggrann övervakning med avseende på läkemedelstoxicitet och/eller utebliven antiviral effekt samt dosjustering är nödvändig.
Antacida		
Esomeprazol	Isavukonazol:	

(CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	AUC_{τ} : ↑ 8 % $C_{\max}$: ↑ 5 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Esomeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Omeprazol (CYP2C19-substrat och pH i magsäcken ↑)	Omeprazol: AUC_{inf} : ↓ 11 % $C_{\max}$: ↓ 23 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Omeprazol: ingen dosjustering är nödvändig.
Lipidsänkande medel		
Atorvastatin och andra statiner (CYP3A4-substrat t.ex. simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5- och/eller BCRP-substrat))	Atorvastatin: AUC_{inf} : ↑ 37 % $C_{\max}$: ↑ 3 % Andra statiner undersöktes inte. Statinkoncentrationer kan öka. (CYP3A4/5- eller BCRP-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Baserat på resultat med atorvastatin behövs ingen justering av statindosen. Övervakning av typiska biverkningar av statiner rekommenderas.
Pioglitazon (svag CYP3A4/5-inducerare)	Inte undersökt. Isavukonazolkoncentrationer kan minska. (CYP3A4/5-induktion)	Samtidig behandling ska undvikas såvida inte den potentiella nyttan överväger risken.
Antiarytmika		

Digoxin (P-gp-substrat)	Digoxin: AUC_{inf} : ↑ 25 % C_{max} : ↑ 33 % (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Digoxin: digoxinkoncentrationer i serum ska övervakas och användas för titrering av digoxindosen.
<i>P-piller</i>		
Etinylöstradiol/noretindron (CYP3A4/5-substrat)	Etinylöstradiol AUC_{inf} : ↑ 8 % C_{max} : ↑ 14 % Noretindron AUC_{inf} : ↑ 16 % C_{max} : ↑ 6 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Etinylöstradiol och noretindron: ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Hostdämpande medel</i>		
Dextrometorfan (CYP2D6-substrat)	Dextrometorfan: AUC_{inf} : ↑ 18 % C_{max} : ↑ 17 % Dextrorfan (aktiv metabolit): AUC_{inf} : ↑ 4 % C_{max} : ↓ 2 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Dextrometorfan: ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Bensodiazepiner</i>		
Midazolam (CYP3A4/5-substrat)	Peroralt midazolam: AUC_{inf} : ↑ 103 % C_{max} : ↑ 72 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig.

	(CYP3A4-hämning)	Midazolam: noggrann övervakning av kliniska tecken och symtom rekommenderas och dossänkning vid behov.
<i>Gikthämmande medel</i>		
Kolkicin (P-gp-substrat)	Inte undersökt. Kolkicinkoncentrationer kan öka. (P-gp-hämning)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Kolkicin har ett snävt terapeutiskt fönster och ska övervakas, dossänkning vid behov.
<i>Naturliga medel</i>		
Koffein (CYP1A2-substrat)	Koffein: AUC_{inf} : ↑ 4 % C_{max} : ↓ 1 %	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Koffein: ingen dosjustering är nödvändig.
<i>Rökavvänjningsmedel</i>		
Bupropion (CYP2B6-substrat)	Bupropion: AUC_{inf} : ↓ 42 % C_{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-induktion)	Ingen dosjustering av isavukonazol är nödvändig. Bupropion: dosökning vid behov.

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

a) % minskning i genomsnittliga dalvärden

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

AUC_{inf} = area under kurvan plasmakoncentration-tid extrapolerat

till oändlighet; AUC_{tau} = area under kurvan

plasmakoncentration-tid under 24 timmar vid steady state; C_{max} =

högsta plasmakoncentration; $C_{min,ss}$ = minsta koncentration vid steady state.

Graviditet

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

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

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

Amning

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

En risk för nyfödda och spädbarn kan inte uteslutas.
Amning ska avbrytas under behandling med CRESEMBA.

Fertilitet

CRESEMBA rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

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

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2 Sammanfattning av biverkningar efter organsystem och frekvens enligt MedDRA

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Neutropeni, trombocytopeni [^] , pancytopeni, leukopeni [^] , anemi [^]
Immunsystemet	
Mindre vanliga	Överkänslighet [^]
Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion*
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit
Mindre vanliga	Hypomagnesemi, hypoglykemi, hypoalbuminemi, undernäring [^]

Organsystem	Biverkning
Psykiska störningar	
Vanliga	Delirium [^] #
Mindre vanliga	Depression, insomni [^]
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Huvudvärk, somnolens
Mindre vanliga	Konvulsioner [^] , synkope, yrsel, parestesi [^] , encefalopati, presynkope, perifer neuropati, dysgeusi
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Hjärtat	
Mindre vanliga	Förmaksflimmer, takykardi, bradykardi [^] , hjärtklappning, förmaksfladder, förkortat EKG, supraventrikulär takykardi, ventrikulära extrasystolier, supraventrikulära extrasystolier
Blodkärl	
Vanliga	Tromboflebit [^]
Mindre vanliga	Cirkulationskollaps, hypotoni
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné [^] , akut andningssvikt [^]
Mindre vanliga	Bronkospasm, takypné, hemoptys, näsblödning
Magtarmkanalen	
Vanliga	Kräkningar, diarré, illamående, buksmärta [^]

Organsystem	Biverkning
Mindre vanliga	Dyspepsi, förstoppning, uppsvälld buk
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverfunktionstester [^] #
Mindre vanliga	Leverförstoring, hepatit
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Hudutslag [^] , klåda
Mindre vanliga	Petekier, alopeci, läkemedelsutslag, dermatit [^]
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Ryggsmärta
Njurar och urinvägar	
Vanliga	Njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Bröstsmärta [^] , trötthet, reaktion vid injektionsstället [^]
Mindre vanliga	Perifert ödem [^] , sjukdomskänsla, asteni
[^] Anger att gruppering av lämpliga föredragna termer till ett gemensamt medicinskt koncept förekom. * Biverkning identifierad efter marknadsföring. # Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar nedan	

Beskrivning av valda biverkningar

Delirium inkluderar reaktioner vid förvirringstillstånd.

Förhöjda leverfunktionstester inkluderar händelser med förhöjt ALAT, förhöjt ASAT, förhöjt alkaliskt fosfatas, bilirubin och

laktatdehydrogenas i blodet, förhöjt gamma-glutamyltransferas, förhöjda leverenzymmer, onormala leverfunktionsvärden, hyperbilirubinemi, onormala leverfunktionstester och förhöjda transaminaser.

Laboratorieresultat

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

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

i

Behandling av överdosering

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Isavukonazol åstadkommer en fungicid effekt genom blockera syntesen av ergosterol, en viktig komponent i svampens cellmembran, genom hämning av det cytokrom P-450-beroende enzymet lanosterol 14-alfa-demetylas, vilket ansvar för ombildningen av lanosterol till ergosterol. Detta resulterar i en

ackumulation av 14-alfa-metylsterolprekursorer och en brist på ergosterol i cellmembranet och därmed en försvagad struktur och funktion hos svampens cellmembran.

Mikrobiologi

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

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

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

Resistensmekanism

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

Brytpunkter

EUCAST MIC-brytpunkter har definierats för följande species (känslig S, resistent R):

- *Aspergillus fumigatus*: $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Aspergillus nidulans*: $S \leq 0,25 \text{ mg/l}$, $R > 0,25 \text{ mg/l}$
- *Aspergillus terreus*: $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$

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

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av invasiv aspergillos

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

Det sammantagna svaret efter avslutad behandling (EOT, end of treatment) i myITT-populationen (patienter med påvisad och sannolik invasiv aspergillos baserat på cytologi, histologi, odling eller galaktomannantester) utvärderades av en oberoende blindad granskningsnämnd. MyITT-populationen bestod av 123 patienter som fick isavukonazol och 108 patienter som fick vorikonazol. Det

sammantagna svaret i denna population var $n = 43$ (35 %) för isavukonazol och $n = 42$ (38,9 %) för vorikonazol. Den justerade behandlingsskillnaden (vorikonazol–isavukonazol) var 4,0 (95 % konfidensintervall: –7,9; 15,9).

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

Behandling av mukormykos

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

sågs inga positiva svar. Klinisk erfarenhet med andra species är mycket begränsad (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Pediatrisk population

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

Farmakokinetik

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

Absorption

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

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

Parameter	Isavukonazol 200 mg	Isavukonazol 600 mg
Karakteristika	(n = 37)	(n = 32)

C_{max} (ng/ml)		
Medelvärde	7499	20028
SD	1 893,3	3 584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Median	3,0	4,0
Intervall	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (h•ng/ml)		
Medelvärde	121 402	352 805
SD	35 768,8	72 018,5
CV %	29,5	20,4

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

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

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

Effekt av födointag på absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Pediatriska patienter

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en enstaka 100 mg dos isavukonazol till 32 patienter med lätt (Child-Pugh klass A) nedsatt leverfunktion och 32 patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion (16 intravenös och 16 peroralt behandlade patienter)

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

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

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

Prekliniska uppgifter

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

Administrering av isavukonazoniumsulfat till råtta vid dosen 90 mg/kg/dag (2,3 gånger underhållsdosen till människa [200 mg] baserat på $\text{mg/m}^2/\text{dag}$ under dräktighet fram till

avvänjningsperioden visade en ökad perinatal dödlighet hos ungarna. *In utero*-exponering för den aktiva delen isavukonazol hade ingen effekt på fertiliteten hos överlevande ungar.

Radioaktivitet återfanns i mjölk hos lakterande råttor efter intravenös administrering av ^{14}C -märkt isavukonazoniumsulfat. Isavukonazol påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor behandlade med orala doser på upp till 90 mg/kg/dag (2,3 gånger den kliniska underhållsdosen baserat på $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ jämförelser).

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

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Svavelsyra (för pH-justering)

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Isavukonazonium

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av isavukonazonium kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Isavukonazonium är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Isavukonazonium har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Enviromental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC(\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.0009 \mu\text{g/l}$$

A= 6,7526 (total amount API of isavukonazoniumsulfat in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref.1)

R=removal rate=0% (no data available)

P=number of inhabitants in Sweden

V (L/day)=volume of wastewater per capita and day=200 (ECHA default) (Ref.2)

D= factor for dilution of wastewater by surface water flow=10 (ECHA default) (Ref.2)

PNEC (Predicted No Effect Concentration)

Data from long-term toxicity tests is shown below:

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)

EC10=0,02 mg/l

NOEC could statistically not be determined. (Ref.3)

Crustacean (Daphnia magna)

NOEC=0,1 mg/ml (Ref.3)

Fish (Pimephales promelas)

NOEC=0,1 mg/ml (Ref.3)

Since there are not sufficient data for the calculation of PEC/PNEC ratio, the phrase “Risk of environmental impact of isavukonazonium cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available” is used.

Degradation

Isavukonazonium was not readily biodegradable (Ref.3)

The DT_{50} for aerobic degradation in a water-sediment system was 204 days. This justifies the phrase “The substance is potentially persistent”. (Ref.3)

Bioaccumulation

The $\log K_{ow}$ was determined to be 3.9 which is below the trigger value of 4. The substance has low potential for bioaccumulation. (Ref.3)

References

1. Sales data in kg from IQVIA 2022
2. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP) Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Product for Human Use (EMA/CHMP/SWP/4447/00, June 2006).
3. Cardinaals JM, Oudhoff KA, Desmares-Koopmans MJE, Migchielsen MHJ, Artola-Garicano E, Brands C, Urwyler H: BAL8557: Environmental Risk Assessment of BAL4815 (Protocol BAP01368), 2009

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

4 år

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

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).

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

Särskilda anvisningar för destruktion

Beredning

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning ska beredas genom tillsättning av 5 ml vatten för injektionsvätskor till injektionsflaskan. Injektionsflaskan ska skakas för att lösa upp pulvret fullständigt. Beredd lösning ska inspekteras

visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Det beredda koncentratet ska vara klart och fritt från synliga partiklar. Det måste spädas ytterligare före administrering.

Spädning och administrering

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

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

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

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

efter spädning och infusionen avslutas inom 24 timmar. Mer information om förvaring av läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt Hållbarhet.

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

Endast avsett för engångsbruk. Kasta delvis använda injektionsflaskor.

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se Prekliniska uppgifter).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Vitt till gult pulver

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 200 mg Vitt till gult pulver. Koncentrat till infusionsvätska.

1 styck inj.-fl. (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare