



Kasutussuunised tervishoiuspetsialistidele

CRESEMBA® (isavukonasool) on näidustatud täiskasvanutele järgmistel juhtudel: ¹

- invasiivne aspergilloos;
- mukormükoos patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi.

Seenevastaste ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

 **CRESEMBA**®
(ISAVUKONASOOL) ▽

Ravimvormid ja annused ¹

Intravenoosne ravimvorm

200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

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



Suukaudne ravimvorm

100 mg kõvakapslid

- Üks kapsel sisaldab 100 mg isavukonasooli (186,3 mg isavukonasoonsulfaadina)



Soovitav annus ¹

Ravimvorm

Algannus (küllastusannus)

Intravenoosne ravimvorm

Üks 200 mg viaal iga kaheksa tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda)



VÕI

Suukaudne ravimvorm

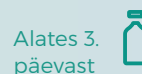
Kaks 100 mg kapslit iga kaheksa tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda)



- CRESEMBA® (isavukonasool) tuleb muuta manustamiskõlblikuks ja seejärel enne manustamist lahjendada kontsentratsioonile, mis vastab ligikaudselt 0,8 mg/ml isavukonasoolile. Infusiooniga seotud reaktsioonide riski minimeerimiseks peab intravenoosne infusioon kestma vähemalt ühe tunni.
- CRESEMBA® (isavukonasool) tuleb infundeerida infusioonikomplektiga, mis on varustatud polüeetersulfoonist (PES) valmistatud mikropoorse membraaniga plokfiltriga, mille poori suurus jääb vahemikku 0,2 µm kuni 1,2 µm. Süstimiseks mõeldud ravimit CRESEMBA® (isavukonasool) võib manustada ainult intravenoosse infusioonina.
- Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (98%) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenooselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.
- Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet.
- Ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kapslid tuleb alla neelata tervelt, toidukordadest olenemata. Kapsleid ei tohi närida, purustada, lahustada ega avada.

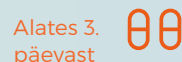
Säilitusannus

Üks 200 mg viaal, üks kord ööpäevas



VÕI

Kaks 100 mg kapslit, üks kord ööpäevas



Ravi jätkamine kliinilisest ravivastusest lähtuvalt

Annuse kohandamine ¹

Annuse kohandamine ei ole vajalik alljärgnevatel juhtudel:

- neerupuudulikkusega patsientidel (sealhulgas lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel);
- kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass A ja B) patsientidel. CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamist ei ole uuritud raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske;
- eakatel patsientidel.



Vastunäidustused ¹

- Ravim on vastunäidustatud, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud mis tahes aine suhtes.
- Vastunäidustatud on ravimi manustamine koos järgmiste preparaatidega: ketokonasool, suures annuses ritonaviir (>200 mg iga 12 tunni järel), tugevatoimelised CYP3A4/5 indutseerijad, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoiin ja naistepunaürt, või mõõdukad CYP3A4/5 indutseerijad, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin.
- Ravim on vastunäidustatud päriliku lühikese QT sündroomiga patsientidele.

Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel ¹

- Ülitundlikkus isavukonasooli suhtes võib põhjustada kõrvaltoimeid, mille näidete hulka kuuluvad järgmised: hüpotensioon, hingamispuudulikkus, hingeldus, ravimlööve, kihelus ja lööve. Ettevaatlik tuleb olla ravimi määramisel patsientidele, kel on esinenud ülitundlikkust muude asoolirühma seenevastaste ravimite suhtes.
- Teatatud on infusiooniga seotud reaktsioonidest, nagu hüpotensioon, hingeldus, peapööritus, paresteesia, iiveldus ja peavalu. Nende reaktsioonide tekkimisel tuleb infusioon lõpetada.
- Asoolirühma seenevastaste preparaatide kasutamisel on esinenud raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi. Kui patsiendil tekib raske nahareaktsioon, tuleb ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamine lõpetada.
- CRESEMBA® (isavukonasool) on vastunäidustatud päriliku lühikese QT sündroomiga patsientidele. Ettevaatlik tuleb olla ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) määramisel patsientidele, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli lühenemist (nt rufinamiid).
- Kliinilistes uuringutes on esinenud maksa transaminaaside tõusu, mis harvadel juhtudel vajas ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamise katkestamist. Maksaensüümide jälgimist tuleks kaaluda vastavalt kliinilistele näidustustele.
- Ravimiga CRESEMBA® (isavukonasool) läbi viidud uuringutes ei ole hinnatud preparaadi kasutamist raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klassi C) patsientidel. Ravimit ei ole soovitatav neil patsientidel kasutada, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ravimi võimaliku toksilisuse suhtes.

Ravimite koostoimed ¹

CYP3A4/5 inhibiitorid

- Vastunäidustatud on manustamine koos ketokonasooliga.
- Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori lopinaviiri/ritonaviiri puhul täheldati isavukonasooli ekspositsiooni kahekordset tõusu.
- Teiste tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitorite korral võib eeldada nõrgemat koostoimet.
- Tugevatoimeliste CYP3A4/5 inhibiitoritega koos manustamisel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid kõrvaltoimete esinemise võimaliku suurenemise tõttu on soovitatav olla ettevaatlik.

CYP3A4/5 indutseerijad

- Manustamine koos nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega (nt aprepitant, prednisoon ja pioglitasoon), võib põhjustada kerget kuni mõõdukat isavukonasooli plasmataseme langust.
- Manustamist koos nõrkade CYP3A4/5 indutseerijatega tuleb vältida, kui võimalik kasu ei kaalu üles riske.

CYP3A4/5 substraadid, muu hulgas immunosupressandid

- Isavukonasooli võib pidada mõõdukaks CYP3A4/5 inhibiitoriks. CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate preparaatide süsteemne ekspositsioon võib manustamisel koos ravimiga CRESEMBA[®] (isavukonasool) suurenedada.
- Ravimi CRESEMBA[®] (isavukonasool) manustamine koos CYP3A4 substraatidega (näiteks immunosupressantidega takroliimus, siroliimus ja tsüklosporiin) võib suurendada nende preparaatide süsteemset ekspositsiooni.
- Samaaegsel manustamisel võib vajalikuks osutuda asjakohane terapeutiline ravimimonitooring ja annuse kohandamine.

CYP2B6 substraadid

- Isavukonasool on CYP2B6 indutseerija.
- CYP2B6 vahendusel metaboliseeritavate preparaatide süsteemne ekspositsioon võib manustamisel koos ravimiga CRESEMBA[®] (isavukonasool) väheneda. Seetõttu on CYP2B6 substraatide, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga preparaatide (näiteks tsüklofosfamidi) ja ravimi CRESEMBA[®] (isavukonasool) samaaegsel manustamisel soovitatav olla ettevaatlik.
- CYP2B6 substraadi efavirensi samaaegne kasutamine ravimiga CRESEMBA[®] (isavukonasool) on vastunäidustatud, sest efavirens on mõõdukas CYP3A4/5 indutseerija.

P-gp substraadid

- Isavukonasool võib suurendada P-gp substraatide rühma kuuluvate ravimite ekspositsiooni.
- Manustamisel koos ravimiga CRESEMBA[®] (isavukonasool) võib vajalikuks osutuda P-gp substraatide rühma kuuluvate ravimite annuste kohandamine, eelkõige kitsa terapeutilise indeksiga preparaatide (näiteks digoksiini, kolhitsiini ja dabigatraaneteksilaadi) kasutamisel.

Fertiilsus, rasedus ja imetamine ¹

Rasedus

- Ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.
- Loomuuringud on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, kuid võimalik oht inimestele ei ole teada.
- Ravimit CRESEMBA® (isavukonasool) ei tohi raseduse ajal kasutada; erandiks on raske või potentsiaalselt eluohtliku seeninfektsiooniga patsiendid, kelle puhul võib isavukonasooli kasutada juhul, kui oodatav kasu kaalub üles lootele avalduvad võimalikud riskid.



Fertiilses eas naised

- Ravimit CRESEMBA® (isavukonasool) ei ole soovitatav kasutada fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.



Imetamine

- Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et isavukonasool/metaboliidid erituvad piima.
- Rinnaga toitmine tuleb ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamise ajaks lõpetada.
- Riski vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada.



Fertiilsus

- Andmed puuduvad ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) võimaliku mõju kohta inimeste viljakusele.
- Loomuuringutes ei avaldunud kahjulikku mõju isaste ja emaste rottide fertiilsusele.



Kõrvaltoimed ¹

Ohutusandmete kokkuvõte.

Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb 3. faasi uuringutel, mille käigus 403 invasiivse seeninfektsiooniga patsienti raviti preparaadiga CRESEMBA® (isavukonasool).

Kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed olid alljärgnevad:

- maksa keemiliste näitajate tõus (7,9%);
- iiveldus (7,4%);
- oksendamine (5,5%);
- hingeldus (3,2%);
- kõhuvalu (2,7%);
- kõhulahtisus (2,7%);
- süstekoha reaktsioon (2,2%);
- peavalu (2,0%);
- hüpokaleemia (1,7%);
- lööve (1,7%).

Ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) kasutamise püsivat katkestamist kõige sagedamini tinginud kõrvaltoimed olid alljärgnevad:

- segasusseisund (0,7%);
- äge neerupuudulikkus (0,7%);
- vere bilirubiinisalduse tõus (0,5%);
- krambid (0,5%);
- hingeldus (0,5%);
- epilepsia (0,5%);
- hingamispuudulikkus (0,5%);
- oksendamine (0,5%).

Toime reaktsioonikiirusele

- CRESEMBA® (isavukonasool) võib mõõdukalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.
- Patsiendid peavad vältima autojuhtimist või masinate käsitlemist, kui neil esineb järgmisi sümptomeid: segasusseisund, unisus, minestus ja/või pearinglus.

Üleannustamine

- QT-intervalli uuringu raames hinnatud ravimi CRESEMBA® (isavukonasool) supratherapeutiliste annuste (samaväärne 600 mg isavukonasooliga ööpäevas) puhul sagedamini kui terapeutilise annusega rühma (samaväärne 200 mg isavukonasooliga ööpäevas) puhul esinenud sümptomite hulka kuulusid: peavalu, pearinglus, paresteesia, unisus, tähelepanuhäired, düsgeusia, suukuivus, kõhulahtisus, suu hüpoesteesia, oksendamine, kuumahood, ärevus, rahutus, südamepekslemine, tahhükardia, fotofoobia ja liigesevalu.
- Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi. Isavukonasooli ei ole võimalik kõrvaldada hemodialüüsiga ja isavukonasoolil puudub spetsiifiline antidoot.

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest.

RAVIMI OMADUSTE LÜHIKOKKUVÕTE

Cresemba 200 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.

INN *isavuconasolum*. Üks vial sisaldab 200 mg isavukonasooli (372,6 mg isavukonasoonsulfaadina). 1 viaal pakendis. Retseptiravim.

Cresemba 100 mg kõvakapslid. INN *isavuconasolum*. Üks kapsel sisaldab 100 mg isavukonasooli (186,3 mg isavukonasoonsulfaadina). 14 kapslit pakendis. Retseptiravim.

Cresemba (isavukonasool) on näidustatud täiskasvanutel järgmistel juhtudel:

- invasiivne aspergilloos
- mukormükoos patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi.

Seenevastaste ravimite kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Annustamine ja manustamisviis

Küllastusannus (ilv ravimvorm): Soovitatakse üks viaal pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda).

Säilitusannus (ilv ravimvorm): soovitatav on üks viaal pärast lahustamist ja lahjendamist (vastab 200 mg isavukonasoolile) üks kord ööpäevas, alustades 12...24 tundi pärast viimast küllastusannust.

Küllastusannus (suukaudne ravimvorm): Soovitatakse küllastusannus on kaks kapslit (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel esimese 48 tunni jooksul (kokku 6 manustamiskorda).

Säilitusannus (suukaudne ravimvorm): soovitatav säilitusannus on kaks kapslit (vastab 200 mg isavukonasoolile) üks kord ööpäevas, alustades 12...24 tundi pärast viimast küllastusannust.

Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest. Üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi korral tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku kasu ja riskide suhet.

Arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (98%) võib kliinilise vajaduse korral alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi.

Neerupuudulikkus Annuse kohandamine neerupuudulikkusega patsientidel, sealhulgas lõppfaasis neeruhaigusega patsientidel, ei ole vajalik. **Maksapuudulikkus** Kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klassid A ja B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Vastunäidustused: Ülitundlikkus toimeaine või mis tahes abiainetega suhtes. Samaaegne manustamine ketokonasooliga, ritonaviri suurt annustega. Samaaegne manustamine tugevatoimeliste CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu rifampitsiin, rifabutiin, karbamasepiin, pikatoimelised barbituraadid (nt fenobarbitaal), fenütoin ja naistepunaürt, või mõõdukate CYP3A4/5 indutseerijatega, nagu efavirens, naftsilliin ja etraviriin. Kaasasündinud lühikese QT-intervalli sündroomiga patsiendid.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud: Ülitundlikkus isavukonasooli suhtes võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu hüpotensiooni, hingamispuudulikkust, hingeldust, ravimilöövet, kihelust ja löövet. **Rasked** nahareaktsioonid: asoolirühma seenevastaste ravimite kasutamisel on esinenud raskeid nahareaktsioone, nt Stevensi-Johnsoni sündroomi. Kui patsiendil tekib raske nahareaktsioon, siis tuleb CRESEMBA (isavukonasool) kasutamine katkestada.

Südame-veresoonkond CRESEMBA (isavukonasool) väljakirjutamisel patsientidele, kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli lühenemist, nt rufinamiidi, on soovitatav olla ettevaatlik.

Ravimit CRESEMBA (isavukonasool) ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud patsientidel, kellel esineb raske või eluohtlik seeninfektsioon, ja kelle puhul kaalub isavukonasooli kasutamisega kaasnev kasu üle lootele avalduvad riskid. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada CRESEMBA (isavukonasool) -ravi ajal.

Koostoimed: Isavukonasool on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat. Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 inhibiitoritena, võivad suurendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni. Samaaegne manustamine ravimitega, mis toimivad CYP3A4 ja/või CYP3A5 indutseerijatena, võivad vähendada isavukonasooli plasmakontsentratsiooni.

Müügiloa hoidja: Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH, Marie-Curie-Strasse 8, 79539 Lörrach, Saksamaa. Täiendav teave müügiloa hoidja Eesti esindusest: Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal, A. H. Tammsaare tee 47, 11316 Tallinn, tel: +372 666 7500. SPC 01/2020

Viited

1. CRESEMBA - ravimi omaduste kokkuvõte, SPC 01/2020.