

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 100 mg Isavuconazol (als 186,3 mg Isavuconazoniumsulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln
Kapselkörper in der Farbe „Swedish Orange“ (rötlich-braun) mit dem Aufdruck „100“ in schwarzer Tinte und einer weißen Kappe mit dem Aufdruck „C“ in schwarzer Tinte. Kapsellänge: 24,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRESEMBA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit

- invasiver Aspergillose
- Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Aufsättigungsdosis

Die empfohlene Aufsättigungsdosis beträgt zwei Kapseln (entspricht 200 mg Isavuconazol) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden (insgesamt 6 Anwendungen).

Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt zwei Kapseln (entspricht 200 mg Isavuconazol) einmal täglich; die Einnahme hat 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis zu beginnen.

Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für langfristige Behandlungen über einen Zeitraum von mehr als 6 Monaten sollte eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

Umstellung auf intravenöse Infusion

CRESEMBA ist auch als Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats mit 200 mg Isavuconazol erhältlich; dies entspricht 372 mg Isavuconazoniumsulfat.

Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (98 %; siehe Abschnitt 5.2) ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich; die klinischen Daten zu älteren Patienten sind allerdings begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde CRESEMBA nicht untersucht. Die Anwendung des Arzneimittels wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRESEMBA bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

CRESEMBA Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

CRESEMBA Kapseln werden unzerkaut geschluckt. Zerkauen, zerstoßen und öffnen Sie die Kapseln nicht und lösen Sie sie nicht auf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit hoch-dosiertem Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden; siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkenden Barbituraten (z.B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut, sowie mit mäßig starken CYP3A4/5-Induktoren wie z.B. Efavirenz, Nafcillin und Etravirin (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Überempfindlichkeit gegen Isavuconazol können Nebenwirkungen wie Hypotonie, respiratorische Insuffizienz, Dys-

pnoe, Arzneimittellexanthem, Pruritus und Ausschlag auftreten.

Schwere Hautreaktionen

Es wurde über schwere Hautreaktionen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, während der Behandlung mit Azol-Antimykotika berichtet. Wenn bei einem Patienten schwere Hautreaktionen auftreten, muss CRESEMBA abgesetzt werden.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

Verkürzung des QT-Intervalls

CRESEMBA ist bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer QT-Studie an gesunden menschlichen Probanden führte Isavuconazol zu einer konzentrationsabhängigen Verkürzung des QTc-Intervalls. Bei Anwendung des 200-mg-Dosierungsschemas betrug die Differenz der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (Least Squares Mean; LSM) zu Placebo 13,1 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90 %-KI: 17,1; 9,1 ms]. Eine Steigerung der Dosis auf 600 mg führte zu einer LSM-Differenz zu Placebo von 24,6 ms 2 Stunden nach Gabe der Dosis [90 %-KI: 28,7; 20,4 ms].

Es ist Vorsicht geboten, wenn Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verkürzen (wie z.B. Rufinamid), CRESEMBA verschrieben werden soll.

Erhöhte Lebertransaminasen

In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von CRESEMBA erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde CRESEMBA nicht untersucht. Die Anwendung des Arzneimittels wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Diese Patienten sollten hinsichtlich einer möglichen Arzneimitteltoxizität sorgfältig überwacht werden. Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A4/5-Inhibitoren

Ketoconazol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Lopinavir/Ritonavir wurde ein Anstieg der Isavuconazol-Exposition auf das Doppelte beobachtet. Für andere starke CYP3A4/5-Inhibitoren ist eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von CRESEMBA notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5).

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln



CYP3A4/5-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Aprepitant, Prednison und Pioglitazon, kann zu einem leichten bis mäßigen Absinken der Isavuconazol-Konzentrationen im Plasma führen; eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, sofern der potenzielle Nutzen nicht gegenüber den Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4/5-Substrate einschließlich Immunsuppressiva

Isavuconazol kann als mittelstarker Inhibitor von CYP3A4/5 betrachtet werden und die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit CRESEMBA erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit CYP3A4-Substraten, wie z. B. den Immunsuppressiva Tacrolimus, Sirolimus oder Ciclosporin, kann die systemische Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln erhöhen. Eine angemessene Arzneimittelspiegelkontrolle und Dosisanpassung ist unter Umständen bei gleichzeitiger Anwendung notwendig (siehe Abschnitt 4.5).

CYP2B6-Substrate

Isavuconazol ist ein CYP2B6-Induktor. Die systemische Exposition gegenüber Arzneimitteln, die durch CYP2B6 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit CRESEMBA verringert sein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn CYP2B6-Substrate, insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Cyclophosphamid, gleichzeitig mit CRESEMBA angewendet werden. Die Anwendung des CYP2B6-Substrats Efavirenz zusammen mit CRESEMBA ist kontraindiziert, da Efavirenz ein mittelstarker Induktor von CYP3A4/5 ist (siehe Abschnitt 4.3).

P-gp-Substrate

Isavuconazol kann die Exposition gegenüber Arzneimitteln, bei denen es sich um P-gp-Substrate handelt, erhöhen. Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln, bei denen es sich um P-gp-Substrate handelt, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Colchicin und Dabigatranetexilat ist unter Umständen erforderlich, wenn diese gleichzeitig mit CRESEMBA angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Beschränkung der klinischen Daten

Die klinischen Daten über die Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung der Mukormykose sind beschränkt auf eine prospektive, nicht kontrollierte klinische Studie mit 37 Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose, die Isavuconazol entweder als primäre Behandlung erhalten haben oder weil andere Behandlungen gegen Pilzinfektionen (vorwiegend Amphotericin B) nicht angemessen waren. Für einzelne *Mucorales*-Arten gibt es nur sehr wenige (d. h. häufig auf nur einen oder zwei Patienten) beschränkte klinische Wirksamkeitsdaten (siehe Abschnitt 5.1). Daten zur Empfindlichkeit sind nur für eine kleine Untergruppe der Fälle verfügbar. Diese Daten zeigen, dass die Isavuconazol-Konzen-

trationen, die *in vitro* für eine Hemmung erforderlich sind, zwischen den einzelnen Genera/Spezies der Ordnung *Mucorales* sehr stark schwanken und generell höher liegen als die Hemmkonzentrationen für *Aspergillus*-Arten. Zu beachten ist, dass keine Dosisfindungsstudien zur Mukormykose durchgeführt wurden und die Patienten die zur Behandlung der invasiven Aspergillose angewendeten Isavuconazol-Dosierungen erhielten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Pharmakokinetik von Isavuconazol möglicherweise beeinflussen

Isavuconazol ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5 (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Inhibitoren von CYP3A4 und/oder CYP3A5 sind, kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Isavuconazol führen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP3A5 sind, kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von Isavuconazol führen.

Arzneimittel, die CYP3A4/5 hemmen

Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol ist kontraindiziert, da dieses Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol signifikant erhöhen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Bei Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Lopinavir/Ritonavir wurde ein Anstieg der Isavuconazol-Exposition auf das Doppelte beobachtet. Bei anderen starken CYP3A4-Inhibitoren wie Clarithromycin, Indinavir und Saquinavir ist je nach Inhibitionsstärke eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von CRESEMBA notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkte Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.4).

Bei mittelstarken bis schwachen CYP3A4/5-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung notwendig.

Arzneimittel, die CYP3A4/5 induzieren

Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirkenden Barbituraten (z. B. Phenobarbital), Phenytoin und Johanniskraut, sowie mit mäßigen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Efavirenz, Nafcillin und Etravirin, ist kontraindiziert, da diese Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol signifikant verringern können (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren, wie z. B. Aprepitant, Prednison und Pioglitazon, kann zu einem leichten bis mäßigen Absinken der Isavuconazol-Konzentrationen im Plasma führen; eine gleichzeitige Anwendung mit schwachen CYP3A4/5-Induktoren sollte vermieden werden, sofern der potenzielle Nutzen nicht gegenüber den Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Ritonavir (> 200 mg zweimal täglich) ist kontraindiziert, da Ritonavir in hohen Dosierungen CYP3A4/5 induziert und die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol verringern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung der Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln durch CRESEMBA

Durch CYP3A4/5 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von CYP3A4/5 handelt, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Über CYP2B6 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher CYP2B6-Induktor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA kann zu niedrigeren Konzentrationen von CYP2B6-Substraten im Plasma führen.

Arzneimittel, die über P-gp im Darm transportiert werden

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Eine gleichzeitige Anwendung mit CRESEMBA kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von P-gp-Substraten führen.

Arzneimittel, die über BCRP transportiert werden

Isavuconazol ist *in vitro* ein Inhibitor von BCRP und die Plasmakonzentrationen von BCRP-Substraten können daher erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe von CRESEMBA mit BCRP-Substraten ist Vorsicht geboten.

Renal über Transportproteine ausgeschiedene Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von OCT2 handelt, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Substrate von Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)

Isavuconazol ist ein schwacher UGT-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA zusammen mit Arzneimitteln, bei denen es sich um Substrate von UGT handelt, kann zu leicht erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Isavuconazol und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind, nach therapeutischen Klassen geordnet, in Tabelle 1 aufgelistet (Erhöhungen sind mit „↑“, Verringerungen mit „↓“ gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in Tabelle 1 auf Seite 3 aufgeführten Studien mit der empfohlenen CRESEMBA-Dosierung durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von CRESEMBA bei Schwangeren vor.

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

Tabelle 1 Wechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen/ Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Antikonvulsiva		
Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin (starke CYP3A4/5-Induktoren)	Die Isavuconazol-Konzentrationen können abfallen (CYP3A-Induktion durch Carbamazepin, Phenytoin und lang wirkende Barbiturate wie z. B. Phenobarbital).	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit Carbamazepin, Phenytoin und lang wirkenden Barbituraten wie z. B. Phenobarbital ist kontraindiziert.
Antibiotika		
Rifampicin (starker CYP3A4/5-Induktor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Rifampicin ist kontraindiziert.
Rifabutin (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Rifabutin ist kontraindiziert.
Nafcillin (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Nafcillin ist kontraindiziert.
Clarithromycin (starker CYP3A4/5-Inhibitor)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können.
Antimykotika		
Ketoconazol (starker CYP3A4/5-Inhibitor)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Ketoconazol ist kontraindiziert.
Pflanzliche Arzneimittel		
Johanniskraut (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4-Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Johanniskraut ist kontraindiziert.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (CYP3A4/5-Substrate)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Tacrolimus: AUC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (CYP3A4-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus: Überwachung der Plasmaspiegel und, falls erforderlich, Dosisanpassung.
Mycophenolat-Mofetil (MMF) (UGT-Substrat)	Mycophenolsäure (MPA, aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (UGT-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. MMF: Überwachung hinsichtlich MPA-bedingter Toxizitäten wird empfohlen.
Prednison (CYP3A4-Substrat)	Prednisolon (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Opioide		
Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl) (CYP3A4/5-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Konzentrationen kurz wirksamer Opiate. (CYP3A4/5-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl): sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen/ Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Opioide		
Methadon (CYP3A4/5-, -2B6- und -2C9-Substrat)	S-Methadon (inaktives Opiat-Isomer): AUC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40%ige Reduktion der terminalen Halbwertszeit. R-Methadon (aktives Opiat-Isomer): AUC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Methadon: keine Dosisanpassung erforderlich.
Anti-Krebs-Medikamente		
Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin) (P-gp-Substrate)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Vincaalkaloid-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Vincaalkaloide: sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung.
Cyclophosphamid (CYP2B6-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Cyclophosphamid-Konzentrationen. (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Cyclophosphamid: sorgfältige Überwachung auf mangelnde Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Steigerung der Dosis.
Methotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-Substrat)	Methotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-Hydroxy-Metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mechanismus nicht bekannt)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Methotrexat: keine Dosisanpassung erforderlich.
Weitere Anti-Krebs-Medikamente (Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron, Topotecan) (BCRP-Substrate)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Konzentrationen von Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron und Topotecan. (BCRP-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizitäten sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung.
Antiemetika		
Aprepitant (schwacher CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Antidiabetika		
Metformin (OCT1-, OCT2- und MATE1-Substrat)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Metformin: eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein.
Repaglinid (CYP2C8- und OATP1B1-Substrat)	Repaglinid: AUC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Repaglinid: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikoagulantien		
Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Dabigatranetexilat-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Dabigatranetexilat hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
Warfarin (CYP2C9-Substrat)	S-Warfarin: AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-Warfarin: AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Warfarin: keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen/ Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (starke Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mechanismus nicht bekannt) Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Lopinavir/Ritonavir: keine Dosisanpassung von alle 12 Stunden angewendetem Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg erforderlich, jedoch sorgfältige Überwachung hinsichtlich mangelnder antiviraler Wirksamkeit.
Ritonavir (in Dosierungen > 200 mg alle 12 Stunden) (starker CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Hohe Dosierungen von Ritonavir können zu einer signifikanten Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen führen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit hohen Dosierungen von Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden) ist kontraindiziert.
Efavirenz (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor und CYP2B6-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Efavirenz-Konzentrationen. (CYP2B6-Induktion) Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Efavirenz ist kontraindiziert.
Etravirin (mäßiger CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA und Etravirin ist kontraindiziert.
Indinavir (starker Inhibitor und Substrat von CYP3A4/5)	Indinavir: ^{b)} AUC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mechanismus nicht bekannt) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Indinavir: sorgfältige Überwachung hinsichtlich mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Steigerung der Dosis.
Saquinavir (starker CYP3A4-Inhibitor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/Ritonavir beobachtet) oder Erhöhung (CYP3A4-Inhibition) der Saquinavir-Konzentrationen. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. Saquinavir: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Andere Protease-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Nelfinavir) (starke bzw. mäßige Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/Ritonavir beobachtet) oder Erhöhung der Konzentrationen von Protease-Inhibitoren. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition).	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Protease-Inhibitoren: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Sonstige NNRTI (z. B. Delavirdin und Nevirapin) (Induktoren und Substrate von CYP3A4/5 und 2B6)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (CYP2B6-Induktion durch Isavuconazol) oder Erhöhung der NNRTI-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. NNRTI: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Antazida		
Esomeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑)	Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Esomeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich.
Omeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑)	Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Omeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln



Fortsetzung Tabelle 1

Gleichzeitig angewendete Arzneimittel, nach therapeutischem Bereich geordnet	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen/ Veränderung (%) des geometrischen Mittels von AUC, C _{max} Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
Lipidsenkende Arzneimittel		
Atorvastatin und andere Statine (CYP3A4-Substrate, wie z. B. Simvastatin, Lovastatin und Rosuvastatin) (CYP3A4/5- und/oder BCRP-Substrate)	Atorvastatin: AUC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Es wurden keine weiteren Statine untersucht. Mögliche Erhöhung der Statin-Konzentrationen. (CYP3A4/5- oder BCRP-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Basierend auf den Ergebnissen zu Atorvastatin ist für Statine keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung hinsichtlich für Statine typischer Nebenwirkungen wird empfohlen.
Pioglitazon (schwacher CYP3A4/5-Induktor)	Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.
Antiarrhythmika		
Digoxin (P-gp-Substrat)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Digoxin: Die Digoxin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht und als Grundlage für eine Titration der Digoxindosis verwendet werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol und Norethindron (CYP3A4/5-Substrate)	Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Ethinylestradiol und Norethindron: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antitussiva		
Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Dextromethorphan: keine Dosisanpassung erforderlich.
Benzodiazepine		
Midazolam (CYP3A4/5-Substrat)	Orales Midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Midazolam: sorgfältige Überwachung der klinischen Anzeichen und Symptome empfohlen sowie, falls erforderlich, Reduzierung der Dosis.
Gichtmittel		
Colchicin (P-gp-Substrat)	Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Colchicin-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
Natürliche Produkte		
Coffein (CYP1A2-Substrat)	Coffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Coffein: keine Dosisanpassung erforderlich.
Raucherentwöhnungsmittel		
Bupropion (CYP2B6-Substrat)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-Induktion)	Keine Anpassung der CRESEMBA-Dosis notwendig. Bupropion: Erhöhung der Dosis, falls notwendig.

NNRTI = nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, P-gp = P-Glykoprotein

a) Verringerung der mittleren Talspiegelwerte in %

b) Indinavir wurde nur nach Gabe einer Einzeldosis von 400 mg Isavuconazol untersucht.

AUC_{inf} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nach Extrapolation gegen unendlich;AUC_{tau} = Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve während des 24-Stunden-Dosisintervalls im Fließgleichgewicht;C_{max} = maximale Plasmakonzentration; C_{min,ss} = Talspiegel im Fließgleichgewicht.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

CRESEMBA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine schwere oder möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektion vor. In diesem Fall kann Isavuconazol angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für den Fetus überwiegt.

Frauen im gebärfähigen Alter

CRESEMBA wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütungsmethoden anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Isavuconazol/Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für Neugeborene und Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit CRESEMBA unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Isavuconazol auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien haben keine Beeinträchtigung der Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Isavuconazol verfügt über ein mäßiges Potenzial zur Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten es vermeiden, am Straßenverkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, wenn folgende Symptome auftreten: Verwirrungszustände, Somnolenz, Synkope und/oder Schwindel.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Der in Tabelle 2 gezeigten Häufigkeit der Nebenwirkungen liegen Daten von 403 Patienten mit invasiven Pilzinfektionen zugrunde, die in Phase-3-Studien mit CRESEMBA behandelt wurden.

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren erhöhte Werte in Tests der Leberchemie (7,9 %), Übelkeit (7,4 %), Erbrechen (5,5 %), Dyspnoe (3,2 %), Abdominalschmerzen (2,7 %), Diarrhoe (2,7 %), Reaktionen an der Injektionsstelle (2,2 %), Kopfschmerzen (2,0 %), Hypokaliämie (1,7 %) und Ausschlag (1,7 %).

Jene Nebenwirkungen, die am häufigsten zum permanenten Absetzen der CRESEMBA-Behandlung führten, waren Verwirrungszustand (0,7 %), akutes Nierenversagen (0,7 %), erhöhte Bilirubinwerte im Blut (0,5 %), Konvulsion (0,5 %), Dyspnoe (0,5 %), Epilepsie (0,5 %), respiratorische Insuffizienz (0,5 %) und Erbrechen (0,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen auftretenden Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) und gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 2 Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie, Thrombozytopenie [^] , Panzytopenie [^] , Leukopenie [^] , Anämie [^]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeit [^]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypokaliämie, verminderter Appetit
Gelegentlich	Hypomagnesiämie, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie, Mangelernährung [^]
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Delirium [^]
Gelegentlich	Depression, Insomnie [^]
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Kopfschmerzen, Somnolenz
Gelegentlich	Konvulsion [^] , Synkope, Schwindel, Parästhesien [^] , Enzephalopathie, Präsynkope, periphere Neuropathie, Geschmacksstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Vertigo
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie [^] , Palpitationen, Vorhofflattern, Verkürzung des QT-Intervalls im EKG, supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Extrasystolen
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Thrombophlebitis [^]
Gelegentlich	Kreislaufkollaps, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig	Dyspnoe [^] , akute respiratorische Insuffizienz [^]
Gelegentlich	Bronchospasmus, Tachypnoe, Hämoptyse, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerzen [^]
Gelegentlich	Dyspepsie, Obstipation, aufgetriebener Leib
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Leberwerte ^{^#}
Gelegentlich	Hepatomegalie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Ausschlag [^] , Pruritus
Gelegentlich	Petechien, Alopezie, Medikamentenausschlag, Dermatitis [^]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Thorakale Schmerzen [^] , Müdigkeit
Gelegentlich	Unwohlsein, Asthenie

[^] Gibt an, dass geeignete bevorzugte Begriffe zu einem medizinischen Konzept gruppiert wurden.

[#] Siehe nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln



Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Der Begriff „Delirium“ beinhaltet auch Reaktionen eines Verwirrungszustandes.

„Erhöhte Leberwerte“ beinhaltet erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Leberenzyme, anomale Leberfunktion, Hyperbilirubinämie, anomale Leberfunktions-tests und erhöhte Transaminasen.

Auswirkungen auf Laborwerte

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie mit 516 Patienten mit invasiver, durch *Aspergillus*-Arten oder andere Fusarien ausgelöster Pilzinfektion wurden bei 4,4 % der Patienten, die CRESEMBA erhielten, auf mehr als das 3-Fache des oberen Normgrenzwerts ($> 3 \times \text{ULN}$) erhöhte Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase) gemeldet. Bei 1,2 % der Patienten, die Isavuconazol erhielten, traten deutlich erhöhte Lebertransaminasen-Werte von $> 10 \times \text{ULN}$ auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In einer QT-Studie traten bei CRESEMBA-Dosierungen, die über der therapeutischen Dosis lagen (entsprechend 600 mg Isavuconazol/Tag), im Vergleich zur Dosisgruppe mit therapeutischer Dosierung (entsprechend 200 mg Isavuconazol/Tag) unter anderem folgende Symptome häufiger auf: Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Somnolenz, Aufmerksamkeitsstörungen, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Diarrhö, orale Hypästhesie, Erbrechen, Hitzeempfindungen, Angst, Ruhelosigkeit, Palpitationen, Tachykardie, Photophobie und Arthralgie.

Behandlung einer Überdosierung

Isavuconazol wird durch eine Hämodialyse nicht aus dem Organismus eliminiert. Es gibt kein spezifisches Antidot für Isavuconazol. Im Falle einer Überdosierung sollte eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Triazol-Derivate, ATC-Code: J02AC05

Wirkmechanismus

Isavuconazol ist die aktive Substanz, die sich nach oraler oder intravenöser Anwendung aus Isavuconazoniumsulfat bildet (siehe Abschnitt 5.2).

Isavuconazol übt eine fungizide Wirkung aus, indem es durch Inhibition des Cytochrom-P-450-abhängigen Enzyms Lanosterol-14- α -Demethylase, welches für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol verantwortlich ist, die Synthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen, blockiert. Dies führt zu einer Anreicherung von methylierten Sterolvorstufen und zu einem Mangel an Ergosterol in der Zellmembran, wodurch die Struktur und Funktion der Zellmembran der Pilze geschwächt wird.

Mikrobiologie

In Tiermodellen zur disseminierten und pulmonalen Aspergillose ist der für die Wirksamkeit entscheidende pharmakodynamische (PD-)Index die Exposition dividiert durch die minimale Hemmkonzentration (MHK) (AUC/MHK).

Für die verschiedenen Arten (*Aspergillus* und *Mucorales*) zeigte sich keine eindeutige Korrelation zwischen der MHK *in vitro* und dem klinischen Ansprechen.

Die für eine Hemmung von *Aspergillus*-Arten und Genera/Spezies der Ordnung *Mucorales* erforderlichen Isavuconazol-Konzentrationen waren *in vitro* sehr unterschiedlich. Generell liegen die für eine Hemmung von *Mucorales* erforderlichen Isavuconazol-Konzentrationen über denen, die für die Hemmung der meisten *Aspergillus*-Arten erforderlich sind.

Die klinische Wirksamkeit konnte für die folgenden *Aspergillus*-Arten gezeigt werden: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* und *A. terreus* (Näheres siehe unten).

Resistenzmechanismen

Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Triazolantimykotika trat bei Mutationen der *cyp51A*- und *cyp51B*-Gene von Pilzen auf, die für das Zielprotein Lanosterol-14- α -Demethylase codieren, welches an der Biosynthese von Ergosterol beteiligt ist. Es wurde über Pilzstämmen mit reduzierter Empfindlichkeit *in vitro* gegenüber Isavuconazol berichtet und eine Kreuzresistenz mit Voriconazol und anderen Triazolantimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

Grenzwerte

MHK-Grenzwerte des EUCAST sind für die folgenden Arten definiert (S: empfindlich, R: resistent):

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

Derzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Festlegung klinischer Grenzwerte für die anderen *Aspergillus*-Arten vor.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der invasiven Aspergillose

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol für die Behandlung von Patienten

mit invasiver Aspergillose wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Studie an 516 Patienten mit invasiver Pilzinfektion untersucht, die durch *Aspergillus*-Arten oder andere Fusarien verursacht wurde. In der Intent-to-Treat (ITT)-Population erhielten 258 Patienten Isavuconazol und 258 Patienten Voriconazol. CRESEMBA wurde in den ersten 48 Stunden alle 8 Stunden intravenös angewendet (entsprechend 200 mg Isavuconazol), gefolgt von einer einmal täglichen intravenösen oder oralen Behandlung (entsprechend 200 mg Isavuconazol). Die maximale Behandlungsdauer gemäß Prüfplan betrug 84 Tage. Die mediane Behandlungsdauer betrug 45 Tage.

Das allgemeine Ansprechen zum Behandlungsende (End of Treatment, EOT) in der myITT-Population (Patienten mit – basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests – gesicherter bzw. vermuteter invasiver Aspergillose) wurde durch ein unabhängiges und verblindetes Datenüberprüfungskomitee untersucht. Die myITT-Population umfasste 123 Patienten, die Isavuconazol erhielten, und 108 Patienten, die Voriconazol erhielten. Das allgemeine Ansprechen in dieser Population lag bei $n = 43$ (35 %) für Isavuconazol und $n = 42$ (38,9 %) für Voriconazol. Der bereinigte Behandlungsunterschied (Voriconazol-Isavuconazol) betrug 4,0 % (95 %-Konfidenzintervall: -7,9; 15,9).

Die Gesamtsterblichkeit betrug in dieser Population an Tag 42 18,7 % für Isavuconazol und 22,2 % für Voriconazol. Der bereinigte Behandlungsunterschied (Voriconazol-Isavuconazol) betrug -2,7 % (95 %-Konfidenzintervall: -12,9; 7,5).

Behandlung der Mukormykose

In einer unverblindeten, unkontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter Mukormykose Isavuconazol im Rahmen desselben Dosierungsschemas, wie bei der Aspergillose angewendet wird (siehe Abschnitt 4.4). Die mediane Behandlungsdauer betrug 84 Tage für die Gesamtpopulation der Mukormykose-Patienten und 102 Tage für die 21 Patienten, die bisher keine Behandlung ihrer Mukormykose erhalten hatten. Bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter Mukormykose gemäß Definition des unabhängigen Datenüberprüfungskomitees (Data Review Komitee, DRC) betrug die Gesamtmortalität an Tag 84 43,2 % (16/37) in der allgemeinen Patientenpopulation, 42,9 % (9/21) bei Mukormykose-Patienten, die Isavuconazol als primäre Behandlung erhielten, sowie 43,8 % (7/16) bei Mukormykose-Patienten, die Isavuconazol erhielten und gegenüber einer vorherigen Behandlung mit Antimykotika refraktär waren oder diese nicht vertrugen (hauptsächlich auf Amphotericin B-basierende Behandlungen). Die vom DRC-beurteilte Gesamterfolgsrate zum Ende der Behandlung (EOT) lag bei 11/35 (31,4 %), wobei 5 Patienten als vollständig geheilt und 6 Patienten als teilweise geheilt betrachtet wurden. Bei weiteren 10/35 Patienten (28,6 %) wurde ein stabiles Ansprechen beobachtet. Bei 9 Patienten mit durch *Rhizopus* spp. verursachter Mukormykose zeigten 4 Patienten ein positives

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

Ansprechen auf Isavuconazol. Bei 5 Patienten mit durch *Rhizomucor* spp. verursachter Mukormykose konnte kein positives Ansprechen beobachtet werden. Die klinischen Daten zu anderen Arten sind sehr begrenzt (*Lichtheimia* spp. n = 2, *Cunninghamella* spp. n = 1, *Actinomucor elegans* n = 1).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für CRESEMBA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der invasiven Aspergillose und zur Behandlung der Mukormykose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Isavuconazoniumsulfat ist ein wasserlösliches Prodrug, das als intravenöse Infusion oder oral in Form von Hartkapseln angewendet werden kann. Nach der Anwendung wird Isavuconazoniumsulfat schnell über Plasmaesterasen zur aktiven Substanz Isavuconazol hydrolisiert; die Plasmakonzentrationen des Prodrugs sind sehr gering und nur für kurze Zeit nach der intravenösen Anwendung nachweisbar.

Resorption

Nach Einnahme von CRESEMBA bei gesunden Probanden wird die aktive Substanz Isavuconazol resorbiert und erreicht ca. 2–3 Stunden nach einfacher und mehrfacher Gabe die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) (siehe Tabelle 3).

Wie in der Tabelle 4 gezeigt, beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Isavuconazol nach oraler Anwendung einer Einzeldosis CRESEMBA 98 %. Basierend auf diesen Ergebnissen sind die intravenöse und die orale Gabe untereinander austauschbar.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Die Einnahme von CRESEMBA entsprechend 400 mg Isavuconazol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Reduzierung der C_{max} von Isavuconazol um 9 % und zu einer Erhöhung der AUC um 9 %. CRESEMBA kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Verteilung

Isavuconazol wird extensiv verteilt, mit einem durchschnittlichen Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht (V_{ss}) von ca. 450 l. Isavuconazol bindet stark (> 99 %) an humane Plasmaproteine, und zwar überwiegend an Albumin.

Biotransformation

In-vitro-/In-vivo-Studien legen nahe, dass CYP3A4, CYP3A5 und demnach Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) am Metabolismus von Isavuconazol beteiligt sind.

Nach Gabe von Einzeldosen von [Cyano- ^{14}C]-Isavuconazonium und [Pyridinylmethyl- ^{14}C]-Isavuconazoniumsulfat beim Menschen wurden zusätzlich zur aktiven Substanz (Isavuconazol) und dem inaktiven Spaltprodukt einige Nebenmetaboliten identifiziert. Außer der aktiven Substanz Isavuconazol wurde kein einzelner Metabolit mit

Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter von Isavuconazol im Fließgleichgewicht nach Einnahme von CRESEMBA

Parameter Statistischer Wert	Isavuconazol 200 mg (n = 37)	Isavuconazol 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/ml)		
Mittelwert	7499	20028
Standardabweichung	1893,3	3584,3
Variationskoeffizient (%)	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Median	3,0	4,0
Bereich	2,0–4,0	2,0–4,0
AUC (h·ng/ml)		
Mittelwert	121.402	352.805
Standardabweichung	35.768,8	72.018,5
Variationskoeffizient (%)	29,5	20,4

Tabelle 4 Pharmakokinetischer Vergleich zwischen oraler und intravenöser Gabe (Mittelwert)

	ISA 400 mg oral	ISA 400 mg intravenös
AUC (h·ng/ml)	189.462,8	193.906,8
Variationskoeffizient (%)	36,5	37,2
Halbwertszeit (h)	110	115

einer AUC > 10 % des gesamten radioaktiv markierten Materials beobachtet.

Elimination

Nach oraler Anwendung von radioaktiv markiertem Isavuconazoniumsulfat bei gesunden Probanden wurden im Durchschnitt 46,1 % der radioaktiven Dosis in den Fäces und 45,5 % im Urin wiedergefunden.

Die renale Ausscheidung von intaktem Isavuconazol betrug weniger als 1 % der angewendeten Dosis.

Das inaktive Spaltprodukt wird hauptsächlich über den Stoffwechsel und die darauffolgende renale Ausscheidung der Metaboliten eliminiert.

Linearität/Nicht-Linearität

Studien an gesunden Probanden haben gezeigt, dass sich die Pharmakokinetik von Isavuconazol bis zu einer Dosis von 600 mg pro Tag dosisproportional verhält.

Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion keine klinisch relevanten Veränderungen hinsichtlich der allgemeinen C_{max} und AUC von Isavuconazol beobachtet. Von den 403 Patienten, die in den Phase-3-Studien CRESEMBA erhielten, wiesen 79 (20 %) eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von weniger als 60 ml/min/1,73 m² auf. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Isavuconazol ist nicht ohne Weiteres dialysierbar (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Nachdem bei 32 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A) und 32 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation B) (16 intravenös und 16 oral behandelte Patienten je Child-Pugh-Klasse) eine Einzeldosis mit 100 mg Isavuconazol angewendet wurde, erhöhte sich der Kleinst-Quadrat-Mittelwert (LSM) der systemischen Exposition (AUC) im Vergleich zu 32 gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion, die dasselbe Alter und dasselbe Körpergewicht hatten, um 64 % in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation A und um 84 % in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B. Die mittleren Plasmakonzentrationen (C_{max}) waren in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation um 2 % und in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B um 30 % geringer. Anhand der populationspezifischen pharmakokinetischen Auswertung bezüglich Isavuconazol bei gesunden Probanden bzw. bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung konnte gezeigt werden, dass die Populationen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung eine 40 % bzw. 48 % niedrigere Isavuconazol-Clearance (CL) als die gesunde Population aufwiesen.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde CRESEMBA nicht untersucht. Die Anwendung des Arzneimittels wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Kaninchen wurde Isavuconazol bei systemischen Expositionen unterhalb der therapeutischen Dosis mit einem

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln



dosisabhängigen Anstieg der Inzidenz skelettaler Anomalien (überzählige rudimentäre Rippen) bei den Nachkommen in Zusammenhang gebracht. Bei Ratten wurde darüber hinaus ein dosisabhängiger Anstieg der Inzidenz von Verschmelzungen des Jochbogens festgestellt (siehe Abschnitt 4.6).

Bei Verabreichung von Isavuconazoniumsulfat an Ratten in einer Dosierung von 90 mg/kg/Tag (das 2,3-Fache der Erhaltungsdosis [200 mg] beim Menschen in mg/m²/Tag) während der Trächtigkeit bis zur Entwöhnungsphase zeigte sich eine erhöhte perinatale Mortalität der Rattenjungen. *In utero* hatte die Exposition gegenüber der aktiven Substanz, Isavuconazol, keine Auswirkungen auf die Fertilität der überlebenden Rattenjungen.

Nach intravenöser Verabreichung von mit ¹⁴C markiertem Isavuconazoniumsulfat bei säugenden Ratten wurde radioaktive Markierungssubstanz in der Milch wiedergefunden.

Isavuconazol hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen, mit oralen Dosierungen von bis zu 90 mg/kg/Tag behandelten Ratten (das 2,3-Fache der klinischen Erhaltungsdosis in mg/m²/Tag).

Isavuconazol weist kein bedeutendes mutagenes oder genotoxisches Potenzial auf. Isavuconazol war in einem bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) negativ, in zytotoxischen Konzentrationen im Mouse-Lymphoma-Assay mit der Zelllinie L5178Y tk⁺/– zum Nachweis von Chromosomenaberrationen schwach klastogen und zeigte in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Ratten keinen biologisch relevanten oder statistisch signifikanten Anstieg der Häufigkeit von Mikronuklei.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

Isavuconazol hemmte den hERG-Kaliumkanal und den L-Typ-Calciumkanal mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 5,82 µM bzw. 6,57 µM (das 34- bzw. 38-Fache der humanen nicht proteingebundenen C_{max} bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen). Bei den *in vivo* an Affen durchgeführten toxikologischen Studien mit wiederholter Gabe über 39 Wochen wurde bei Dosierungen von bis zu 40 mg/kg/Tag (das 2,1-Fache der empfohlenen klinischen Erhaltungsdosis in mg/m²/Tag) keine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Magnesiumcitrat
Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure

Kapselhülle
Hypromellose
Wasser
Eisen(III)-oxid (E172) (nur Kapselkörper)
Titandioxid (E171)
Gellan Gummi

Kaliumacetat
Natriumedetat
Natriumdodecylsulfat

Druckinte
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II, III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Originalbehältnis aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

14 Hartkapseln (in zwei Aluminium-Blisterpackungen), wobei jede Kapsel-Kavität mit einer Kavität verbunden ist, die Trockenmittel enthält.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basilea Medical Ltd
(c/o Cox Costello & Horne Limited)
Langwood House
63-81 High Street
Rickmansworth
Hertfordshire WD3 1EQ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1036/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt