

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Isavuconazol (als 372,6 mg Isavuconazoniumsulfat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Weißes bis gelbes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRESEMBA wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Alter von 1 Jahr 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

Bis zur Bestätigung der Erkrankung durch spezifische diagnostische Tests kann eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) eingeleitet werden. Sobald jedoch die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen, sollte die antimykotische Therapie entsprechend angepasst werden.

Genauere Angaben zu Dosisempfehlungen enthält die folgende Tabelle:

Tabelle 1 Dosierungsempfehlungen

| | Aufsättigungsdosis (alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden)¹ | Erhaltungsdosis (einmal täglich)² |
|---|---|---|
| Erwachsene | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) ³ | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) ³ |
| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahren | | |
| Körpergewicht ≥ 37 kg | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) ³ | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) ³ |
| Körpergewicht < 37 kg | 5,4 mg/kg Isavuconazol | 5,4 mg/kg Isavuconazol |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. ² Erhaltungsdosis: beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. ³ Nach Rekonstitution und Verdünnung. | | |

Pro einzelner Aufsättigungs- oder täglicher Erhaltungsdosis dürfen bei Kindern und Jugendlichen höchstens 200 mg Isavuconazol angewendet werden.

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 Isavuconazol zum Einnehmen

CRESEMBA ist erhältlich als Hartkapseln mit je 100 mg und 40 mg Isavuconazol. Aufgrund der hohen oralen Bioverfügbarkeit (98 %; siehe Abschnitt 5.2) ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform möglich, wenn dies klinisch indiziert ist. Ausführliche Dosierungsempfehlungen sind im Abschnitt 4.2 der Fachinformation von CRESEMBA 40 mg und 100 mg Hartkapseln enthalten.

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen.

Leberfunktionsstörung

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

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Vorsichtsmaßnahmen vor/ bei der Handhabung bzw. vor/ während der Anwendung des Arzneimittels

Um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu reduzieren, muss CRESEMBA vor der Anwendung rekonstituiert und anschließend weiter verdünnt werden, um eine Konzentration zu erhalten, die einem Bereich von ca. 0,4 bis 0,8 mg/ml Isavuconazol entspricht. Die Infusionsdauer sollte mindestens 1 Stunde betragen. Höhere Konzentrationen sollten vermieden werden, da diese zu lokalen Reizungen an der Infusionsstelle führen können. Die Infusion muss über ein Infusionsbesteck mit Inline-Filter mit Mikroporenmembran aus Polyethersulfon (PES) mit einer Porengröße von 0,2 µm bis 1,2 µm angewendet werden. CRESEMBA darf ausschließlich als intravenöse Infusion angewendet werden.

Genaue Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von CRESEMBA vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

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

Bei Überempfindlichkeit gegen Isavuconazol können Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktion, Hypotonie, respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Arzneimittellexanthem, Pruritus und Ausschlag auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion sollte Isavuconazol unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden.

Infusionsreaktionen

Über Infusionsreaktionen wie z. B. Hypotonie, Dyspnoe, Schwindel, Parästhesien, Übelkeit und Kopfschmerzen während der intravenösen Anwendung von Isavuconazol wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn derartige Reaktionen auftreten, muss die Infusion abgebrochen werden.

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

Isavuconazol 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), Isavuconazol verschrieben werden soll.

Erhöhte Lebertransaminasen und Hepatitis

In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von Isavuconazol erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen. Im Zusammenhang mit Azol-Antimykotika einschließlich Isavuconazol wurde über Hepatitis berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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 Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5).

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 Isavuconazol erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol verringert sein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn CYP2B6-Substrate, insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Cyclophosphamid, gleichzeitig mit Isavuconazol angewendet werden. Die Anwendung des CYP2B6-Substrats Efavirenz zusammen mit Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 erwachsenen 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-Konzentrationen, 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 Isavuconazol 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 Inhibitionsintensität eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt 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 Isavuconazol 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 induzieren und die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol verringern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung der Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln durch Isavuconazol

Durch CYP3A4/5 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol mit BCRP-Substraten ist Vorsicht geboten.

Renal über Transportproteine ausgeschiedene Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 2 aufgelistet (Erhöhungen sind mit „↑“, Verringerungen mit „↓“ gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in Tabelle 2 aufgeführten Studien bei Erwachsenen mit der empfohlenen Isavuconazol-Dosierung durchgeführt.

Tabelle 2 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol und Rifampicin ist kontraindiziert. |
| Rifabutin (starker CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Rifabutin ist kontraindiziert. |
| Nafcillin (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Nafcillin ist kontraindiziert. |
| Clarithromycin (starker CYP3A4/5-Inhibitor) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 Isavuconazol 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 Isavuconazol und Johanniskraut ist kontraindiziert. |

| 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 |
|--|---|--|
| Immunsuppressiva | | |
| Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (CYP3A4/5-Substrate) | <p>Ciclosporin: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 6 %</p> <p>Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 %</p> <p>Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 %</p> <p>(CYP3A4-Inhibition)</p> | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus: Überwachung der Plasmaspiegel und, falls erforderlich, Dosisanpassung. |
| Mycophenolat-Mofetil (MMF) (UGT-Substrat) | <p>Mycophenolsäure (MPA, aktiver Metabolit): AUC_{inf}: ↑ 35 % C_{max}: ↓ 11 %</p> <p>(UGT-Inhibition)</p> | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. MMF: Überwachung hinsichtlich MPA-bedingter Toxizitäten wird empfohlen. |
| Prednison (CYP3A4-Substrat) | <p>Prednisolon (aktiver Metabolit): AUC_{inf}: ↑ 8 % C_{max}: ↓ 4 %</p> <p>(CYP3A4-Inhibition)</p> <p>Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen.</p> <p>(CYP3A4/5-Induktion)</p> | Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt. |
| Opioide | | |
| Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl) (CYP3A4/5-Substrat) | <p>Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Konzentrationen kurz wirksamer Opiate.</p> <p>(CYP3A4/5-Inhibition)</p> | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl): sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung. |

| 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 |
|---|--|--|
| 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Vincaalkaloide: sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung. |
| Cyclophosphamid (CYP2B6-, CYP3A4-Substrat) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung bzw. Verringerung aktiver Metaboliten von Cyclophosphamid. (CYP2B6-Induktion, CYP3A4-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Cyclophosphamid: sorgfältige Überwachung auf mangelnde Wirksamkeit oder erhöhte Toxizität sowie, falls erforderlich, Dosisanpassung. |
| 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizitäten sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung. |

| 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 |
|--|---|--|
| <i>Antiemetika</i> | | |
| 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. |
| <i>Antidiabetika</i> | | |
| Metformin (OCT1-, OCT2- und MATE1-Substrat) | Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (OCT2-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Repaglinid: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| 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. |
| <i>Antikoagulanzen</i> | | |
| Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Dabigatranetexilat-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Warfarin: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Antiretrovirale Wirkstoffe</i> | | |
| 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 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 |

| 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 |
|---|---|---|
| | (CYP3A4/5-Inhibition) | 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol und Efavirenz ist kontraindiziert. |
| Etravirin (mäßiger CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol-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 der Saquinavir-Konzentrationen. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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. |

| 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 |
|--|---|---|
| Andere Proteaseinhibitoren (z. B. Fosamprenavir) (starke oder mäßige Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5) | Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/ Ritonavir) oder Erhöhung der Proteaseinhibitor-Konzentrationen. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Proteaseinhibitoren: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/ oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis. |
| Sonstige NNRTI (z. B. 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 Isavuconazol-Dosis notwendig. NNRTI: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/ oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis. |
| <i>Antazida</i> | | |
| Esomeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑) | Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Esomeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Omeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑) | Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Omeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Lipidsenkende Arzneimittel</i> | | |
| 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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Basierend auf den Ergebnissen zu Atorvastatin ist für Statine keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung hinsichtlich für Statine typischer Nebenwirkungen wird empfohlen. |
| <i>Antiarrhythmika</i> | | |
| Digoxin (P-gp-Substrat) | Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Digoxin: Die Digoxin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht und als Grundlage für eine Titration der Digoxindosis verwendet werden. |

| 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 |
|---|--|--|
| <i>Orale Kontrazeptiva</i> | | |
| Ethinylestradiol und Norethindron (CYP3A4/5-Substrate) | Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Ethinylestradiol und Norethindron: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Antitussiva</i> | | |
| Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) | Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Dextromethorphan: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Benzodiazepine</i> | | |
| Midazolam (CYP3A4/5-Substrat) | Orales Midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Midazolam: sorgfältige Überwachung der klinischen Anzeichen und Symptome empfohlen sowie, falls erforderlich, Reduzierung der Dosis. |
| <i>Gichtmittel</i> | | |
| Colchicin (P-gp-Substrat) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Colchicin-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte. |
| <i>Natürliche Produkte</i> | | |
| Coffein (CYP1A2-Substrat) | Coffein: AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Coffein: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Raucherentwöhnungsmittel</i> | | |
| Bupropion (CYP2B6-Substrat) | Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-Induktion) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Erwachsenen 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 bei Erwachsenen am häufigsten zum permanenten Absetzen der Isavuconazol-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 3 sind die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen bei Erwachsenen 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 $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3 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 [^] |
| Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion* |
| 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, Hepatitis |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | |
| Häufig | Ausschlag [^] , Pruritus |
| Gelegentlich | Petechien, Alopezie, Medikamentenausschlag, Dermatitis [^] |

| | |
|---|---|
| Systemorganklasse | Nebenwirkungen |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | |
| Gelegentlich | Rückenschmerzen |
| Systemorganklasse | Nebenwirkungen |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | |
| Häufig | Niereninsuffizienz |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Thorakale Schmerzen [^] , Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle [^] |
| Gelegentlich | Peripheres Ödem [^] , Unwohlsein, Asthenie |

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

* UAW ermittelt nach der Markteinführung.

Siehe nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

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 Leberfunktionstests 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 Isavuconazol erhielten, auf mehr als das 3-Fache des oberen Normgrenzwerts (> 3 x ULN) erhöhte Lebertransaminasen (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase) gemeldet. Bei 1,2 % der Patienten, die Isavuconazol erhielten, traten deutlich erhöhte Lebertransaminasen-Werte von > 10 x ULN auf.

Kinder und Jugendliche

Die klinische Sicherheit von Isavuconazol wurde bei 77 Kindern und Jugendlichen untersucht, die mindestens eine Dosis Isavuconazol intravenös oder oral erhielten. Dazu gehörten 46 Kinder und Jugendliche, die Isavuconazol als Einzeldosis und außerdem andere Antimykotika zur Prophylaxe erhielten, und 31 Patienten mit einer vermuteten oder bestätigten invasiven Aspergillose oder Mukormykose, die bis zu 181 Tage lang mit Isavuconazol als primäre Therapie behandelt wurden. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In einer QT-Studie traten bei Isavuconazol-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, Hitzewallungen, 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- und Tetrazol-Derivat, 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-alpha-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 Triazol-Antimykotika trat bei Mutationen der *cyp51A*- und *cyp51B*-Gene von Pilzen auf, die für das Zielprotein Lanosterol-14-alpha-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 Triazol-Antimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4 EUCAST-Grenzwerte

| Aspergillus spp. | Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) (mg/l) | |
|------------------------------|---|-----------------|
| | ≤ S (empfindlich) | > R (resistent) |
| <i>Aspergillus flavus</i> | 1 | 2 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1 | 2 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | 0,25 | 0,25 |
| <i>Aspergillus terreus</i> | 1 | 1 |

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 erwachsenen 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. Isavuconazol 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 erwachsene Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter Mukormykose Isavuconazol im Rahmen desselben Dosierungsschemas, wie es 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 Comitee, 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 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 klinische Sicherheit von Isavuconazol wurde bei 77 Kindern und Jugendlichen untersucht, die mindestens eine Dosis Isavuconazol intravenös oder oral erhielten, einschließlich 31 Kinder und Jugendliche, die Isavuconazol in einer klinischen Studie zur Behandlung einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose erhielten. Isavuconazol war bei den für die Behandlung einer invasiven Aspergillose oder einer Mukormykose vorgesehenen Behandlungsdauern sicher und gut verträglich.

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 hydrolysiert; die Plasmakonzentrationen des Prodrugs sind sehr gering und nur für kurze Zeit nach der intravenösen Anwendung nachweisbar.

Resorption

Nach Einnahme von CRESEMBA bei gesunden erwachsenen Probanden wird die aktive Substanz Isavuconazol resorbiert und erreicht ca. 2 bis 3 Stunden nach einfacher und mehrfacher Gabe die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5 Pharmakokinetische Parameter von Isavuconazol im Fließgleichgewicht nach Einnahme von CRESEMBA durch gesunde Erwachsene

| Parameter Statistischer Wert | Isavuconazol 200 mg (n = 37) | Isavuconazol 600 mg (n = 32) |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| C_{max} (mg/l) | | |
| Mittelwert | 7,5 | 20,0 |
| Standardabweichung | 1,9 | 3,6 |
| Variationskoeffizient (%) | 25,2 | 17,9 |
| t_{max} (h) | | |
| Median | 3,0 | 4,0 |
| Bereich | 2,0–4,0 | 2,0–4,0 |
| AUC (h•mg/l) | | |
| Mittelwert | 121,4 | 352,8 |
| Standardabweichung | 35,8 | 72,0 |
| Variationskoeffizient (%) | 29,5 | 20,4 |

Wie in der nachstehenden Tabelle 6 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.

Tabelle 6 Pharmakokinetischer Vergleich zwischen oraler und intravenöser Gabe (Mittelwert) bei Erwachsenen

| | Isavuconazol 400 mg oral | Isavuconazol 400 mg intravenös |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| AUC (h•mg/l) | 189,5 | 194,0 |
| Variationskoeffizient (%) | 36,5 | 37,2 |
| Halbwertszeit (h) | 110 | 115 |

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 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 Faeces 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 Dosierungsschemata für Kinder und Jugendliche wurden anhand eines populationspharmakokinetischen (popPK) Modells bestätigt, das anhand von Daten aus drei klinischen Studien ($n = 97$) entwickelt wurde. Dazu gehörten zwei klinische Studien ($n = 73$) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 18 Jahren, von denen 31 Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose oder Mukormykose erhielten.

Die vorhergesagten Expositionen gegenüber Isavuconazol für Kinder und Jugendliche im Fließgleichgewicht basierend auf verschiedenen Altersgruppen, Gewicht, Art der Anwendung und Dosis sind in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7 AUC-Werte (h•mg/l) für Isavuconazol im Fließgleichgewicht nach Altersgruppe, Gewicht, Art der Anwendung und Dosis

| Altersgruppe (Jahre) | Art der Anwendung | Gewicht (kg) | Dosis | AUC _{ss} (h•mg/l) |
|----------------------|---------------------|--------------|-----------|----------------------------|
| 1 bis < 3 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 108 (29 – 469) |
| 3 bis < 6 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 123 (27 – 513) |
| 6 bis < 18 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 138 (31 – 602) |
| 6 bis < 18 | Oral | 16 bis 17 | 80 mg | 116 (31 – 539) |
| 6 bis < 18 | Oral | 18 bis 24 | 120 mg | 129 (33 – 474) |
| 6 bis < 18 | Oral | 25 bis 31 | 160 mg | 140 (36 – 442) |
| 6 bis < 18 | Oral | 32 bis 36 | 180 mg | 137 (27 – 677) |
| 6 bis < 18 | Intravenös und oral | ≥ 37 | 200 mg | 113 (27 – 488) |
| ≥ 18 | Intravenös and oral | ≥ 37 | 200 mg | 101 (10 – 343) |

Die vorhergesagten Expositionen für Kinder und Jugendliche waren, unabhängig von der Art der Anwendung und der Altersgruppe, vergleichbar mit den Expositionen im Fließgleichgewicht (AUC_{ss}) in einer klinischen Studie mit erwachsenen Patienten mit durch *Aspergillus*-Arten oder andere filamentöse Pilze verursachten Infektionen (mittlere AUC_{ss} = 101,2 h•mg/l mit Standardabweichung [SD] = 55,9, siehe Tabelle 7).

Die vorhergesagten Expositionen unter dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche waren niedriger als die Expositionen bei Erwachsenen, die täglich mehrere supratherapeutische Dosen mit 600 mg Isavuconazol erhielten (Tabelle 5) und bei denen vermehrt Nebenwirkungen auftraten (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen 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 Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Nachdem bei 32 erwachsenen 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 Kleinste-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 A um 2 % und in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B um 30 % geringer.

Anhand der populationsspezifischen 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 erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Kaninchen wurde Isavuconazol bei systemischen Expositionen unterhalb der therapeutischen Dosis mit einem 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen) 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 oder normale Entwicklung der überlebenden Rattenjungen.

Nach intravenöser Verabreichung von mit ^{14}C 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen).

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.

Isavuconazol hat in zweijährigen Studien zur Karzinogenität an Nagern ein kanzerogenes Potenzial gezeigt. Tumore in Leber und Schilddrüse werden wahrscheinlich durch einen Nager-spezifischen Mechanismus verursacht, der für Menschen nicht relevant ist. Bei männlichen Ratten wurden Hautfibrome und Fibrosarkome festgestellt. Der dieser Auswirkung zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Bei weiblichen Ratten wurden Adenome des Endometriums und Uteruskarzinome beobachtet, die vermutlich auf hormonelle Störungen zurückzuführen sind. Für diese Wirkungen gibt es keinen Sicherheitsabstand. Eine Relevanz der Bildung von Haut- und Uterustumoren für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Isavuconazol hemmte den hERG-Kaliumkanal und den L-Typ-Calciumkanal mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen) keine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit gezeigt.

Studien mit Jungtieren

Bei Verabreichung an junge Ratten zeigte sich für Isavuconazoniumsulfat ein ähnliches toxikologisches Profil wie bei ausgewachsenen Tieren. Bei jungen Ratten wurde eine behandlungsbedingte Toxizität der Leber und Schilddrüse beobachtet, die als nagerspezifisch eingestuft wurde. Die Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen. Basierend auf dem NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) bei jungen Ratten lagen die Sicherheitsabstände für Isavuconazoniumsulfat bei etwa dem 0,2- bis 0,5-Fachen der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis für Kinder und Jugendliche, ähnlich wie bei erwachsenen Ratten.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt hat ergeben, dass Isavuconazol ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (E421)
Schwefelsäure (zur pH-Anpassung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution und Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung finden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine 10-ml-Durchstechflasche aus Glas Typ I, mit Gummistopfen und Aluminiumkappe mit Plastikversiegelung.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution

Eine Durchstechflasche mit dem Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss durch Hinzugeben von 5 ml Wasser für Injektionszwecke zur Durchstechflasche rekonstituiert werden. Das rekonstituierte Konzentrat enthält 40 mg Isavuconazol pro ml. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, damit sich das Pulver vollständig auflöst. Die rekonstituierte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Das rekonstituierte Konzentrat muss klar und ohne sichtbare Partikel sein. Es muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Verdünnung

Erwachsene und Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 37 kg:

Nach der Rekonstitution muss der gesamte Inhalt des rekonstituierten Konzentrats aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der 250 ml Injektionslösung – Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %) – enthält. Die Infusionslösung enthält etwa 0,8 mg Isavuconazol pro ml.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 37 kg:

Die endgültige Konzentration der Infusionslösung sollte im Bereich von ca. 0,4 bis 0,8 mg/ml Isavuconazol liegen. Höhere Konzentrationen sollten vermieden werden, da diese zu lokalen Reizungen an der Infusionsstelle führen können.

Um die endgültige Konzentration zu erhalten, sollte das entsprechende Volumen des rekonstituierten Konzentrats auf der Grundlage der Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 4.2) aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel mit der entsprechenden Menge Verdünnungsmittel gegeben werden.

Das korrekte Volumen des Infusionsbeutels wird wie folgt berechnet:

$$[\text{Erforderliche Dosis (mg)/Endkonzentration (mg/ml)}] - \text{Volumen des Konzentrats (ml)}$$

Das Konzentrat kann entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung verdünnt werden.

Anwendung

Nach der weiteren Verdünnung des rekonstituierten Konzentrats sind in der verdünnten Lösung möglicherweise feine, weiße bis durchsichtige Isavuconazol-Partikel vorhanden, die sich nicht absetzen (diese werden jedoch mithilfe der Inline-Filtration entfernt). Die verdünnte Lösung sollte vorsichtig durchmischt werden; alternativ kann auch der Beutel gerollt werden, um die Bildung von Partikeln zu minimieren. Unnötige Erschütterungen oder heftiges Schütteln der Lösung sollten vermieden werden. Die Infusionslösung muss über ein Infusionsbesteck mit Inline-Filter (Porengröße 0,2 µm bis 1,2 µm) aus Polyethersulfon (PES) gegeben werden. Infusionspumpen können verwendet werden. Diese müssen vor dem Infusionsset platziert werden. Unabhängig von der Größe des verwendeten Infusionslösungsbehältnisses muss das gesamte Volumen des Behältnisses verabreicht werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis angewendet wird.

Isavuconazol sollte nicht gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen über denselben Zugang oder dieselbe Kanüle infundiert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Wenn möglich sollte die intravenöse Anwendung von Isavuconazol innerhalb von 6 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung bei Raumtemperatur abgeschlossen werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Infusionslösung nach der Verdünnung unverzüglich im Kühlschrank aufbewahrt und die Infusion innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen werden. Weitere Informationen zu den Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Ein vorhandener Infusionszugang sollte mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung durchgespült werden.

Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Entsorgen Sie angebrochene Durchstechflaschen.

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1036/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede CRESEMBA 40 mg Hartkapsel enthält 40 mg Isavuconazol (als 74,5 mg Isavuconazoniumsulfat).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

CRESEMBA 40 mg Hartkapsel: Kapseln in der Farbe „Swedish Orange“ (rötlich-braun) mit dem Aufdruck „CR40“ auf dem Kapseloberteil in schwarzer Tinte. Kapsellänge: 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg Hartkapsel: Kapselunterteil in der Farbe „Swedish Orange“ (rötlich-braun) mit dem Aufdruck „100“ in schwarzer Tinte und weißes Kapseloberteil mit dem Aufdruck „C“ in schwarzer Tinte. Kapsellänge: 24,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

CRESEMBA Hartkapseln werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren 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.

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln sind zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorgesehen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bis zur Bestätigung der Erkrankung durch spezifische diagnostische Tests kann eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) eingeleitet werden. Sobald jedoch die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen, sollte die antimykotische Therapie entsprechend angepasst werden.

Behandlung

Genaue Angaben zu Dosierungsempfehlungen enthalten die folgenden Tabellen:

Tabelle 1 Empfohlene Dosierung für CRESEMBA bei erwachsenen Patienten

| Aufsättigungsdosis (dreimal täglich)¹ | | Erhaltungsdosis (einmal täglich)² |
|---|--|---|
| alle 8 Stunden an Tag 1 und 2 | Tagesgesamtdosis an Tag 1 und 2 | |
| Zwei Kapseln mit je 100 mg | Sechs Kapseln mit je 100 mg | Zwei Kapseln mit je 100 mg |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. | | |
| ² Beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. | | |

Tabelle 2 Empfohlene Dosierung für CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren

| Körpergewicht (kg) | Aufsättigungsdosis (dreimal täglich)¹ | | Erhaltungsdosis (einmal täglich)² |
|---|--|---|--|
| | alle 8 Stunden während Tag 1 und 2 | Tagesgesamtdosis an Tag 1 und 2 | |
| 16 kg bis < 18 kg | Zwei Kapseln mit je 40 mg | Sechs Kapseln mit je 40 mg | Zwei Kapseln mit je 40 mg |
| 18 kg bis < 25 kg | Drei Kapseln mit je 40 mg | Neun Kapseln mit je 40 mg | Drei Kapseln mit je 40 mg |
| 25 kg bis < 32 kg | Vier Kapseln mit je 40 mg | Zwölf Kapseln mit je 40 mg | Vier Kapseln mit je 40 mg |
| ≥ 32 kg bis < 37 kg | Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg | Drei Kapseln mit je 100 mg und sechs Kapseln mit je 40 mg | Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg |
| ≥ 37 kg | Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg | Fünfzehn Kapseln mit je 40 mg oder sechs Kapseln mit je 100 mg | Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. | | | |
| ² Beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. | | | |

Pro einzelner Aufsättigungs- oder täglicher Erhaltungsdosis dürfen bei Patienten höchstens 200 mg Isavuconazol angewendet werden.

Alle Kapseln jeder Dosis müssen gleichzeitig eingenommen werden.

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).

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen.

Leberfunktionsstörung

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

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden, da keine relevanten Daten vorliegen

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr bis unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 16 kg oder die nicht in der Lage sind, CRESEMBA Hartkapseln zu schlucken, können CRESEMBA als intravenöse Infusion erhalten.

Die Anwendung von CRESEMBA 100 mg Hartkapseln wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von CRESEMBA bei Kindern und Jugendlichen unter 1 Jahr ist nicht erwiesen.

Umstellung auf intravenöse Infusion

CRESEMBA ist auch als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit 200 mg Isavuconazol erhältlich.

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

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

Bei Überempfindlichkeit gegen Isavuconazol können Nebenwirkungen wie anaphylaktische Reaktion, Hypotonie, respiratorische Insuffizienz, Dyspnoe, Arzneimittelexanthem, Pruritus und Ausschlag auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion sollte Isavuconazol unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen andere Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden.

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

Isavuconazol 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 Kleinst-Quadrat-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), Isavuconazol verschrieben werden soll.

Erhöhte Lebertransaminasen oder Hepatitis

In klinischen Studien wurde über erhöhte Lebertransaminasen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Erhöhungen der Lebertransaminasen haben nur in seltenen Fällen ein Absetzen von Isavuconazol erforderlich gemacht. Je nach klinischer Indikation ist eine Überwachung der Leberenzyme in Erwägung zu ziehen. Im Zusammenhang mit Azol-Antimykotika einschließlich Isavuconazol wurde über Hepatitis berichtet.

Schwere Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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).

Kinder und Jugendliche

Isavuconazol wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 32 kg können CRESEMBA 100 mg Hartkapseln erhalten. Die Anwendung von CRESEMBA 100 mg Hartkapseln wurde bei Kindern und Jugendlichen jedoch nicht untersucht.

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 Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können (siehe Abschnitt 4.5).

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 Isavuconazol erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol verringert sein. Daher ist Vorsicht geboten, wenn CYP2B6-Substrate, insbesondere Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Cyclophosphamid, gleichzeitig mit Isavuconazol angewendet werden. Die Anwendung des CYP2B6-Substrats Efavirenz zusammen mit Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 erwachsenen 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-Konzentrationen, 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 Isavuconazol 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 Inhibitionspotenz eine weniger starke Wirkung zu erwarten. Zwar ist bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A4/5-Inhibitoren keine Dosisanpassung von Isavuconazol notwendig, jedoch ist Vorsicht geboten, da verstärkt 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 Isavuconazol 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 induzieren und die Plasmakonzentrationen von Isavuconazol verringern kann (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Beeinflussung der Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln durch Isavuconazol

Durch CYP3A4/5 metabolisierte Arzneimittel

Isavuconazol ist ein mittelstarker CYP3A4/5-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 Isavuconazol mit BCRP-Substraten ist Vorsicht geboten.

Renal über Transportproteine ausgeschiedene Arzneimittel

Isavuconazol ist ein schwacher Inhibitor des organischen Kationentransporters OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol 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 Isavuconazol 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 3 aufgelistet (Erhöhungen sind mit „↑“, Verringerungen mit „↓“ gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Studien mit der empfohlenen Isavuconazol-Dosierung durchgeführt.

Tabelle 3 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 |
|---|--|---|
| <i>Antikonvulsiva</i> | | |
| 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 Isavuconazol mit Carbamazepin, Phenytoin und lang wirkenden Barbituraten wie z. B. Phenobarbital ist kontraindiziert. |
| <i>Antibiotika</i> | | |
| Rifampicin (starker CYP3A4/5-Induktor) | Isavuconazol: AUC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (CYP3A4/5-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Rifampicin ist kontraindiziert. |
| Rifabutin (starker CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Rifabutin ist kontraindiziert. |

| 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 |
|---|--|--|
| | (CYP3A4/5-Induktion) | |
| Nafcillin (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Nafcillin ist kontraindiziert. |
| Clarithromycin (starker CYP3A4/5-Inhibitor) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können. |
| <i>Antimykotika</i> | | |
| Ketoconazol (starker CYP3A4/5-Inhibitor) | Isavuconazol: AUC _{tau} : ↑ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (CYP3A4/5-Inhibition) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Ketoconazol ist kontraindiziert. |
| <i>Pflanzliche Arzneimittel</i> | | |
| Johanniskraut (starker CYP3A4/5-Induktor) | Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4-Induktion) | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Johanniskraut ist kontraindiziert. |
| <i>Immunsuppressiva</i> | | |
| 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. MMF: Überwachung hinsichtlich MPA-bedingter Toxizitäten wird empfohlen. |
| Prednison (CYP3A4-Substrat) | Prednisolon (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % | Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden, sofern nicht der potenzielle Nutzen |

| 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 |
|---|---|---|
| | (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Induktion) | 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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl): sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung. |
| 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Vincaalkaloide: sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduzierung. |
| Cyclophosphamid (CYP2B6-, CYP3A4-Substrat) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung bzw. Verringerung aktiver Metaboliten von Cyclophosphamid. (CYP2B6-Induktion, CYP3A4-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Cyclophosphamid: sorgfältige Überwachung auf mangelnde Wirksamkeit oder erhöhte Toxizität sowie, falls erforderlich, Dosisanpassung. |
| Methotrexat (BCRP-, OAT1-, OAT3-Substrat) | Methotrexat: AUC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-Hydroxy-Metabolit: AUC _{inf} : ↑ 29 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Methotrexat: keine Dosisanpassung erforderlich. |

| 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 |
|--|--|---|
| | C _{max} : ↑ 15 % (Mechanismus nicht bekannt) | |
| 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Repaglinid: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| 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. |
| Antikoagulanzen | | |
| Dabigatranetexilat (P-gp-Substrat) | Nicht untersucht. Mögliche Erhöhung der Dabigatranetexilat-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Warfarin: keine Dosisanpassung erforderlich. |

| 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) | <p>Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 23 % C_{min, ss}: ↓ 16 %^{a)} Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 33 %</p> <p>(Mechanismus nicht bekannt)</p> <p>Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 74 %</p> <p>(CYP3A4/5-Inhibition)</p> | <p>Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis erforderlich; Vorsicht ist geboten, da verstärkt Nebenwirkungen auftreten können.</p> <p>Lopinavir/Ritonavir: keine Dosisanpassung von alle 12 Stunden angewendetem Lopinavir 400 mg/ Ritonavir 100 mg erforderlich, jedoch sorgfältige Überwachung hinsichtlich mangelnder antiviraler Wirksamkeit.</p> |
| Ritonavir (in Dosierungen > 200 mg alle 12 Stunden) (starker CYP3A4/5-Induktor) | <p>Nicht untersucht. Hohe Dosierungen von Ritonavir können zu einer signifikanten Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen führen.</p> <p>(CYP3A4/5-Induktion)</p> | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol mit hohen Dosierungen von Ritonavir (> 200 mg alle 12 Stunden) ist kontraindiziert. |
| Efavirenz (mittelstarker CYP3A4/5-Induktor und CYP2B6-Substrat) | <p>Nicht untersucht. Mögliche Verringerung der Efavirenz-Konzentrationen.</p> <p>(CYP2B6-Induktion)</p> <p>Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen.</p> <p>(CYP3A4/5-Induktion)</p> | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Efavirenz ist kontraindiziert. |
| Etravirin (mäßiger CYP3A4/5-Induktor) | <p>Nicht untersucht. Mögliche signifikante Verringerung der Isavuconazol-Konzentrationen.</p> <p>(CYP3A4/5-Induktion)</p> | Die gleichzeitige Anwendung von Isavuconazol und Etravirin ist kontraindiziert. |

| 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 |
|--|--|--|
| 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 Isavuconazol-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 der Saquinavir-Konzentrationen. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-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 Proteaseinhibitoren (z. B. Fosamprenavir) (starke oder mäßige Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5) | Nicht untersucht. Mögliche Verringerung (wie bei Lopinavir/ Ritonavir) oder Erhöhung der Proteaseinhibitor-Konzentrationen. (CYP3A4-Inhibition) Mögliche Erhöhung der Isavuconazol-Konzentrationen. (CYP3A4/5-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Proteaseinhibitoren: sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/ oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis. |
| Sonstige NNRTI (z. B. 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 Isavuconazol-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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Esomeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich. |

| 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 |
|--|---|---|
| Omeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑) | Omeprazol: AUC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Omeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Lipidsenkende Arzneimittel</i> | | |
| 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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Basierend auf den Ergebnissen zu Atorvastatin ist für Statine keine Dosisanpassung erforderlich. Eine Überwachung hinsichtlich für Statine typischer Nebenwirkungen wird empfohlen. |
| <i>Antiarrhythmika</i> | | |
| Digoxin (P-gp-Substrat) | Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (P-gp-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Digoxin: Die Digoxin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht und als Grundlage für eine Titration der Digoxindosis verwendet werden. |
| <i>Orale Kontrazeptiva</i> | | |
| Ethinylestradiol und Norethindron (CYP3A4/5-Substrate) | Ethinylestradiol AUC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Norethindron AUC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Ethinylestradiol und Norethindron: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Antitussiva</i> | | |
| Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat) | Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (aktiver Metabolit): AUC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 % | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Dextromethorphan: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| <i>Benzodiazepine</i> | | |
| Midazolam (CYP3A4/5-Substrat) | Orales Midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (CYP3A4-Inhibition) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Midazolam: sorgfältige Überwachung der klinischen Anzeichen und Symptome empfohlen sowie, falls erforderlich, Reduzierung der Dosis. |
| <i>Gichtmittel</i> | | |
| Colchicin (P-gp-Substrat) | Nicht untersucht. | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. |

| 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 |
|---|---|--|
| | Mögliche Erhöhung der Colchicin-Konzentrationen. (P-gp-Inhibition) | 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 Isavuconazol-Dosis notwendig. Coffein: keine Dosisanpassung erforderlich. |
| Raucherentwöhnungsmittel | | |
| Bupropion (CYP2B6-Substrat) | Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (CYP2B6-Induktion) | Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Bupropion: Erhöhung der Dosis, falls notwendig. |

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

a) Verringerung der mittleren Tal Spiegelwerte 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} = Tal Spiegel im Fließgleichgewicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen bei Erwachsenen 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 bei Erwachsenen am häufigsten zum permanenten Absetzen der Isavuconazol-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 4 sind die im Zusammenhang mit der Anwendung von Isavuconazol zur Behandlung von invasiven Pilzinfektionen bei Erwachsenen 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 $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 4 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 [^] |
| Nicht bekannt | Anaphylaktische Reaktion* |
| 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, Hepatitis |
| 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 | Peripheres Ödem [^] , Unwohlsein, Asthenie |

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

* UAW ermittelt nach der Markteinführung.

Siehe nachfolgenden Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

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 Leberfunktionstests 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 Isavuconazol 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.

Kinder und Jugendliche

Die klinische Sicherheit von Isavuconazol wurde bei 77 Kindern und Jugendlichen untersucht, die mindestens eine Dosis Isavuconazol intravenös oder oral erhielten. Dazu gehörten 46 Kinder und Jugendliche, die Isavuconazol als Einzeldosis und außerdem andere Antimykotika zur Prophylaxe erhielten, und 31 Patienten mit einer vermuteten oder bestätigten invasiven Aspergillose oder Mukormykose, die bis zu 181 Tage lang mit Isavuconazol als primäre Therapie behandelt wurden. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In einer QT-Studie traten bei Isavuconazol-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, Hitzewallungen, 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- und Tetrazol-Derivat, 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 Pilzstämme mit reduzierter Empfindlichkeit *in vitro* gegenüber Isavuconazol berichtet und eine Kreuzresistenz mit Voriconazol und anderen Triazolantimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 5 EUCAST-Grenzwerte

| Aspergillus spp. | Grenzwerte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) (mg/l) | |
|------------------------------|---|-----------------|
| | ≤ S (empfindlich) | > R (resistent) |
| <i>Aspergillus flavus</i> | 1 | 2 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 1 | 2 |
| <i>Aspergillus nidulans</i> | 0,25 | 0,25 |
| <i>Aspergillus terreus</i> | 1 | 1 |

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 erwachsenen 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. Isavuconazol 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 erwachsene Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter Mukormykose Isavuconazol im Rahmen desselben Dosierungsschemas, wie es 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 Committee, 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 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 klinische Sicherheit von Isavuconazol wurde bei 77 Kindern und Jugendlichen untersucht, die mindestens eine Dosis Isavuconazol zur intravenösen Anwendung oder zur Einnahme erhielten, einschließlich 31 Kinder und Jugendliche, die Isavuconazol in einer klinischen Studie zur Behandlung einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose erhielten. Isavuconazol war bei den für die Behandlung einer invasiven Aspergillose oder einer Mukormykose vorgesehenen Behandlungsdauern sicher und gut verträglich.

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 hydrolysiert; die Plasmakonzentrationen des Prodrugs sind sehr gering und nur für kurze Zeit nach der intravenösen Anwendung nachweisbar.

Resorption

Nach Einnahme von CRESEMBA bei gesunden erwachsenen Probanden wird die aktive Substanz Isavuconazol resorbiert und erreicht ca. 2 bis 3 Stunden nach einfacher und mehrfacher Gabe die maximalen Plasmakonzentrationen (C_{\max}) (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6 Pharmakokinetische Parameter von Isavuconazol im Fließgleichgewicht nach Einnahme von CRESEMBA durch gesunde Erwachsene

| Parameter Statistischer Wert | Isavuconazol 200 mg (n = 37) | Isavuconazol 600 mg (n = 32) |
|-------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| C_{\max} (mg/l) | | |
| Mittelwert | 7,5 | 20,0 |
| Standardabweichung | 1,9 | 3,6 |
| Variationskoeffizient (%) | 25,2 | 17,9 |
| t_{\max} (h) | | |
| Median | 3,0 | 4,0 |
| Bereich | 2,0–4,0 | 2,0–4,0 |
| AUC (h•mg/l) | | |
| Mittelwert | 121,4 | 352,8 |
| Standardabweichung | 35,8 | 72,0 |
| Variationskoeffizient (%) | 29,5 | 20,4 |

Wie in der nachstehenden Tabelle 7 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.

Tabelle 7 Pharmakokinetischer Vergleich zwischen oraler und intravenöser Gabe (Mittelwert) bei Erwachsenen

| | Isavuconazol 400 mg oral | Isavuconazol 400 mg intravenös |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| AUC (h•mg/l) | 189,5 | 194,0 |
| Variationskoeffizient (%) | 36,5 | 37,2 |
| Halbwertszeit (h) | 110 | 115 |

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 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 Faeces 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 Dosierungsschemata für Kinder und Jugendliche wurden mit Hilfe eines populationspharmakokinetischen (popPK) Modells bestätigt, das anhand von Daten aus drei klinischen Studien (n = 97) entwickelt wurde. Dazu gehörten zwei klinische Studien (n = 73) mit Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis < 18 Jahren, von denen 31 Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose oder Mukormykose erhielten.

Die vorhergesagten Expositionen gegenüber Isavuconazol für Kinder und Jugendliche im Fließgleichgewicht basierend auf verschiedenen Altersgruppen, Gewicht, Art der Anwendung und Dosis sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8 AUC-Werte (h•mg/l) für Isavuconazol im Fließgleichgewicht nach Altersgruppe, Gewicht, Art der Anwendung und Dosis

| Altersgruppe (Jahre) | Art der Anwendung | Gewicht (kg) | Dosis | AUC _{ss} (h•mg/l) |
|----------------------|---------------------|--------------|-----------|----------------------------|
| 1 bis < 3 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 108 (29 – 469) |
| 3 bis < 6 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 123 (27 – 513) |
| 6 bis < 18 | Intravenös | < 37 | 5,4 mg/kg | 138 (31 – 602) |
| 6 bis < 18 | Oral | 16 bis 17 | 80 mg | 116 (31 – 539) |
| 6 bis < 18 | Oral | 18 bis 24 | 120 mg | 129 (33 – 474) |
| 6 bis < 18 | Oral | 25 bis 31 | 160 mg | 140 (36 – 442) |
| 6 bis < 18 | Oral | 32 bis 36 | 180 mg | 137 (27 – 677) |
| 6 bis < 18 | Intravenös und oral | ≥ 37 | 200 mg | 113 (27 – 488) |
| ≥ 18 | Intravenös and oral | ≥ 37 | 200 mg | 101 (10 – 343) |

Die vorhergesagten Expositionen für Kinder und Jugendliche waren, unabhängig von der Art der Anwendung und der Altersgruppe, vergleichbar mit den Expositionen im Fließgleichgewicht (AUCss) in einer klinischen Studie mit erwachsenen Patienten mit durch *Aspergillus*-Arten oder andere filamentöse Pilze verursachten Infektionen (mittlere AUCss = 101,2 h•mg/l mit Standardabweichung [SD] = 55,9, siehe Tabelle 8).

Die vorhergesagten Expositionen unter dem pädiatrischen Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche waren niedriger als die Expositionen bei Erwachsenen, die täglich mehrere supratherapeutische Dosen mit 600 mg Isavuconazol erhielten (Tabelle 6) und bei denen vermehrt Nebenwirkungen auftraten (siehe Abschnitt 4.9).

Nierenfunktionsstörung

Bei erwachsenen 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 Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Nachdem bei 32 erwachsenen 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 Kleinste-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 A um 2 % und in der Gruppe mit Child-Pugh-Klassifikation B um 30 % geringer. Anhand der populationsspezifischen 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 erwachsenen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei erwachsenen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation C) wurde Isavuconazol 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).

Für Kinder und Jugendliche mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und Kaninchen wurde Isavuconazol bei systemischen Expositionen unterhalb der therapeutischen Dosis mit einem 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen) 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 oder normale Entwicklung der überlebenden Rattenjungen.

Nach intravenöser Verabreichung von mit ^{14}C 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen).

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.

Isavuconazol hat in zweijährigen Studien zur Karzinogenität an Nagern ein kanzerogenes Potenzial gezeigt. Tumore in Leber und Schilddrüse werden wahrscheinlich durch einen Nager-spezifischen Mechanismus verursacht, der für Menschen nicht relevant ist. Bei männlichen Ratten wurden Hautfibrome und Fibrosarkome festgestellt. Der dieser Auswirkung zugrunde liegende Mechanismus ist nicht bekannt. Bei weiblichen Ratten wurden Adenome des Endometriums und Uteruskarzinome beobachtet, die vermutlich auf hormonelle Störungen zurückzuführen sind. Für diese Wirkungen gibt es keinen Sicherheitsabstand. Eine Relevanz der Bildung von Haut- und Uterustumoren für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden.

Isavuconazol hemmte den hERG-Kaliumkanal und den L-Typ-Calciumkanal mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) 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 (etwa das 1,0-Fache der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis von 200 mg Isavuconazol beim Menschen) keine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit gezeigt.

Studien mit Jungtieren

Bei Verabreichung an junge Ratten zeigte sich für Isavuconazoniumsulfat ein ähnliches toxikologisches Profil wie bei ausgewachsenen Tieren. Bei jungen Ratten wurde eine behandlungsbedingte Toxizität der Leber und Schilddrüse beobachtet, die als nagerspezifisch eingestuft wurde. Die Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen. Basierend auf dem NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) bei jungen Ratten lagen die Sicherheitsgrenzwerte für Isavuconazoniumsulfat bei etwa dem 0,2- bis 0,5-Fachen der systemischen Exposition bei der klinischen Erhaltungsdosis für Kinder und Jugendliche, ähnlich wie bei erwachsenen Ratten.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Die Beurteilung der Risiken für die Umwelt hat ergeben, dass Isavuconazol ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt

Magnesiumcitrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxid
Eisen(II, III)-oxid (E 172)

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln:

Kapselinhalt

Magnesiumcitrat
Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Talkum (E 553b)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Stearinsäure (Ph.Eur.)

Kapselhülle

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E 172) (nur Kapselunterteil)
Titandioxid (E 171)
Gellan Gummi
Kaliumacetat
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat

Drucktinte

Schellack (E 904)
Propylenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxid
Eisen(II, III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln:

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

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln:

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

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln:

Datum der Erteilung der Zulassung:
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln:

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Oktober 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. August 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich (Nordirland)

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für Durchstechflasche für 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Isavuconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Isavuconazol (als 372,6 mg Isavuconazoniumsulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol (E 421) und Schwefelsäure

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Für die Infusion einen Inline-Filter verwenden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1036/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Etikett auf Durchstechflasche für 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

CRESEMBA 200 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrats
Isavuconazol

i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

200 mg

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 100 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln
Isavuconazol

2. WIRKSTOFF(E)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

14 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Blisterkarte enthält außerdem Trockenmittel. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1036/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blister für 100 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRESEMBA 100 mg Hartkapseln
Isavuconazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Umkarton für 40 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln
Isavuconazol

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 40 mg Isavuconazol (als 74,5 mg Isavuconazoniumsulfat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

35 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Die Blisterkarte enthält außerdem Trockenmittel. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1036/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**Blister für 40 mg Hartkapseln****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

CRESEMBA 40 mg Hartkapseln
Isavuconazol

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Basilea

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

B. PACKUNSGBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Cresemba 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Isavuconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cresemba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cresemba beachten?
3. Wie ist Cresemba anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cresemba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cresemba und wofür wird es angewendet?

Was ist Cresemba?

Cresemba ist ein Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, das den Wirkstoff Isavuconazol enthält.

Wie wirkt Cresemba?

Isavuconazol wirkt, indem es den Pilz, der die Infektion verursacht, abtötet oder dessen Wachstum stoppt.

Wofür wird Cresemba angewendet?

Cresemba wird bei Patienten ab einem Alter von 1 Jahr zur Behandlung der folgenden Pilzinfektionen angewendet:

- invasive Aspergillose, die durch einen Pilz der Gattung „Aspergillus“ verursacht wird;
- Mukormykose, die durch einen Pilz verursacht wird, der zur Gattung der „Mucorales“ gehört (bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cresemba beachten?

Cresemba darf nicht angewendet werden:

- wenn Sie allergisch gegen Isavuconazol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an einem Herzproblem mit dem Namen „familiäres Short-QT-Syndrom“ leiden,
- **wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:**
 - Ketoconazol, zur Behandlung von Pilzinfektionen,
 - hohe Dosen des Arzneimittels Ritonavir (mehr als 200 mg alle 12 Stunden), zur Behandlung von HIV-Infektionen,
 - Rifampicin oder Rifabutin, zur Behandlung von Tuberkulose,
 - Carbamazepin, zur Behandlung von Epilepsie,
 - Barbiturate, wie z. B. Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie und Schlafstörungen,
 - Phenytoin, zur Behandlung von Epilepsie,
 - Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression,
 - Efavirenz oder Etravirin, zur Behandlung von HIV-Infektionen,

- Nafcillin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Cresemba anwenden:

- wenn bei Ihnen früher bereits allergische Reaktionen auf andere Medikamente gegen Pilzinfektionen aufgetreten sind, deren Name auf „azol“ endet, wie z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden. Ihr Arzt sollte Sie auf mögliche Nebenwirkungen hin überwachen.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Setzen Sie Cresemba unverzüglich ab und benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- plötzliche keuchende Atmung, Atemschwierigkeiten, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge, starker Juckreiz, Schwitzen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Herzsrasen oder Pochen in der Brust – dies können Anzeichen für eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) sein.

Probleme während der Anwendung von Cresemba als Tropfinfusion in eine Vene

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- niedriger Blutdruck, Gefühl der Kurzatmigkeit, Übelkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Kribbeln – Ihr Arzt kann entscheiden, die Infusion zu unterbrechen.

Veränderung Ihrer Leberfunktion

Cresemba kann unter Umständen Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Ihr Arzt führt möglicherweise Bluttests durch, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden.

Hautprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen schwere Blasenbildung auf der Haut, im Bereich des Mundes, der Augen oder der Genitalien auftritt.

Kinder und Jugendliche

Wenden Sie Cresemba nicht bei Kindern unter einem Alter von 1 Jahr an, da für diese Altersgruppe keine Informationen vorliegen.

Anwendung von Cresemba zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bei gleichzeitiger Anwendung können manche Arzneimittel die Wirkung von Cresemba beeinträchtigen, oder Cresemba kann deren Wirkung beeinträchtigen.

Wenden Sie insbesondere dieses Arzneimittel nicht an und informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ketoconazol, zur Behandlung von Pilzinfektionen,
- hohe Dosen des Arzneimittels Ritonavir (mehr als 200 mg alle 12 Stunden), zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Rifampicin oder Rifabutin, zur Behandlung von Tuberkulose,
- Carbamazepin, zur Behandlung von Epilepsie,
- Barbiturate, wie z. B. Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie und Schlafstörungen,
- Phenytoin, zur Behandlung von Epilepsie,
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression,
- Efavirenz oder Etravirin, zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Nafcillin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

Sofern Sie von Ihrem Arzt keine andere Anweisung erhalten haben, wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an und informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rufinamid oder andere Arzneimittel, die das QT-Intervall im EKG (Aufzeichnung der elektrischen Aktivitäten des Herzens) verkürzen,
- Aprepitant, zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei der Behandlung von Krebs,
- Prednison, zur Behandlung von rheumatoider Arthritis,
- Pioglitazon, zur Behandlung von Diabetes.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/ anwenden, da unter Umständen eine Anpassung oder Überwachung der Dosis erforderlich ist, um zu überprüfen, ob die Arzneimittel weiterhin die gewünschte Wirkung erzielen:

- Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus, zur Verhinderung der Abstoßung eines Transplantats,
- Cyclophosphamid, zur Behandlung von Krebs,
- Digoxin, zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder unregelmäßigem Herzschlag,
- Colchicin, zur Behandlung von Gichtanfällen,
- Dabigatranetexilat, zur Vorbeugung von Blutgerinnseln nach einer Operation für einen Hüft- oder Kniegelenkersatz,
- Clarithromycin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen,
- Saquinavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nevirapin, Kombination aus Lopinavir/ Ritonavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Alfentanil, Fentanyl, zur Linderung starker Schmerzen,
- Vincristin, Vinblastin, zur Behandlung von Krebs,
- Mycophenolat-Mofetil (MMF), zur Anwendung bei Transplantationspatienten,
- Midazolam, zur Behandlung schwerer Schlaflosigkeit bzw. von schwerem Stress,
- Bupropion, zur Behandlung von Depressionen,
- Metformin, zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan, zur Behandlung verschiedener Krebsarten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenden Sie Cresemba nicht an, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt gibt Ihnen eine entsprechende Anweisung, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind beeinträchtigen oder ihm schaden kann.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Cresemba anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cresemba kann zu Verwirrtheit, Müdigkeit oder Schläfrigkeit führen. Es kann auch dazu führen, dass Sie bewusstlos werden. Daher sollten Sie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

3. Wie ist Cresemba anzuwenden?

Cresemba wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal gegeben.

Die empfohlene Dosis beträgt:

| | Aufsättigungsdosis an den ersten beiden Tagen (alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden)¹ | Erhaltungsdosis nach den ersten beiden Tagen (einmal täglich)² |
|---|--|--|
| Erwachsene | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) |
| Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 1 Jahr bis unter 18 Jahren | | |
| Körpergewicht < 37 kg | 5,4 mg/kg Isavuconazol | 5,4 mg/kg Isavuconazol |
| Körpergewicht ≥ 37 kg | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) | 200 mg Isavuconazol (eine Durchstechflasche) |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. | | |
| ² Beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. | | |

Sie erhalten diese Dosis, bis Ihnen Ihr Arzt eine andere Anweisung gibt. Die Behandlung mit Cresemba dauert unter Umständen länger als 6 Monate, wenn Ihr Arzt dies für notwendig erachtet.

Die Durchstechflasche wird Ihnen von Ihrem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Tropfinfusion in eine Vene gegeben.

Wenn Sie eine größere Menge von Cresemba angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Ihnen zu viel Cresemba gegeben wurde, sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal. Es können weitere Nebenwirkungen auftreten, wie z. B.:

- Kopfschmerzen, Schwindel, Ruhelosigkeit oder Schläfrigkeit,
- Kribbeln, reduzierter Tastsinn oder reduzierte Sinneswahrnehmung im Mund,
- Probleme, sich Dingen bewusst zu sein, Hitzewallungen, Angst, Gelenkschmerzen,
- Veränderung der Geschmacksempfindung, Mundtrockenheit, Durchfall, Erbrechen,
- Herzklopfen, schnellerer Herzschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit.

Wenn Sie die Anwendung von Cresemba vergessen haben

Da Ihnen dieses Arzneimittel unter enger ärztlicher Überwachung gegeben wird, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosis vergessen wird. Dennoch sollten Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal darauf aufmerksam machen, wenn Sie glauben, dass eine Dosis vergessen wurde.

Wenn Sie die Anwendung von Cresemba abbrechen

Die Behandlung mit Cresemba wird so lange fortgesetzt, wie dies Ihr Arzt verordnet hat. Dadurch wird sichergestellt, dass die Pilzinfektion wirklich abgeklungen ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie Cresemba unverzüglich ab und benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie), wie plötzliche keuchende Atmung, Atemschwierigkeiten, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge, starker Juckreiz, Schwitzen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Herzrasen oder Pochen in der Brust.

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- schwere Blasenbildung auf der Haut, im Bereich des Mundes, der Augen oder der Genitalien.

Sonstige Nebenwirkungen

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig: kann bei bis zu 1 von 10 behandelten Personen auftreten

- niedriger Kaliumspiegel in Ihrem Blut,
- verminderter Appetit,
- Verwirrtheit (Delirium),
- Kopfschmerzen,
- Schläfrigkeit,
- entzündete Venen, die zu Blutgerinnseln führen könnten,
- Kurzatmigkeit oder plötzliche und schwere Atembeschwerden,
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen,
- veränderte Werte bei Bluttests zur Untersuchung der Leberfunktion,
- Ausschlag, Juckreiz,
- Nierenversagen (Symptome können z. B. Schwellungen der Beine sein),
- Brustschmerzen, Müdigkeit oder Schläfrigkeit,
- Probleme an der Einstichstelle der Injektion.

Gelegentlich: kann bei bis zu 1 von 100 behandelten Personen auftreten

- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen – kann das Risiko für Infektionen und Fieber erhöhen,
- verminderte Anzahl von Blutkörperchen, die „Thrombozyten“ genannt werden – kann das Risiko für Blutungen und blaue Flecken erhöhen,
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen – kann dazu führen, dass Sie sich schwach oder kurzatmig fühlen, oder Ihre Haut blass werden lassen,
- stark verminderte Anzahl an Blutkörperchen – kann dazu führen, dass Sie sich schwach fühlen, blaue Flecken verursachen oder die Wahrscheinlichkeit von Infektionen erhöhen,
- Ausschlag, Schwellung der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, mit Atemschwierigkeiten (Überempfindlichkeit),
- niedriger Blutzuckerspiegel,
- niedriger Magnesiumspiegel im Blut,
- niedriger Spiegel eines Proteins mit dem Namen „Albumin“ im Blut,
- unzureichende Gewinnung wertvoller Inhaltsstoffe aus Ihrer Ernährung (Mangelernährung),
- Depression, Schlafstörungen,
- Krampfanfälle, Ohnmacht oder Schwächegefühl, Schwindel,
- Kribbeln, Kitzeln oder Stechen auf der Haut (Parästhesien),
- Veränderung des psychischen Zustands (Enzephalopathie),
- Geschmacksstörung (Dysgeusie),
- Drehgefühl oder Schwindel (Vertigo),
- Probleme mit dem Herzschlag – dieser kann zu schnell oder ungleichmäßig sein oder es können zusätzliche Herzschläge auftreten; dies kann in Ihrem Elektrokardiogramm (EKG) erkennbar sein,
- Kreislaufprobleme,
- niedriger Blutdruck,
- Giemen, stark beschleunigte Atmung, Aufhusten von Blut oder blutigem Auswurf, Nasenbluten,
- Verdauungsstörungen,
- Verstopfung,
- Gefühl der Aufgebläetheit (aufgetriebener Leib),
- Vergrößerung der Leber,
- Entzündung der Leber,
- Hautprobleme, rote oder violette punktförmige Flecken auf der Haut (Petechien), Entzündung der Haut (Dermatitis), Haarausfall,
- Rückenschmerzen,
- Schwellung der Gliedmaßen,
- Schwäche, starke Müdigkeit oder Schläfrigkeit oder allgemeines Unwohlsein.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Cresemba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**Was Cresemba enthält**

- Der Wirkstoff ist Isavuconazol. Jede Durchstechflasche enthält 372,6 mg Isavuconazoniumsulfat; dies entspricht 200 mg Isavuconazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (E 421) und Schwefelsäure.

Wie Cresemba aussieht und Inhalt der Packung

Cresemba 200 mg ist als Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas zur Einmalgabe erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Hersteller:

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

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA

Vereinigtes Königreich (Nordirland)

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV

Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България

Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.

Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB

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

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH

Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal

Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.

Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.

Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB

Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje

Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV

Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.

Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.

Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv

Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB

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

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana

Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB

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

Sverige

Unimedic Pharma AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Cresemba 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden.

Rekonstitution

Eine Durchstechflasche mit dem Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss durch Hinzugeben von 5 ml Wasser für Injektionszwecke zur Durchstechflasche rekonstituiert werden. Das rekonstituierte Konzentrat enthält 40 mg Isavuconazol pro ml. Die Durchstechflasche muss geschüttelt werden, damit sich das Pulver vollständig auflöst. Die rekonstituierte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Das rekonstituierte Konzentrat muss klar und ohne sichtbare Partikel sein. Es muss vor der Anwendung weiter verdünnt werden.

Verdünnung

Erwachsene und Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ab 37 kg:

Nach der Rekonstitution muss der gesamte Inhalt des rekonstituierten Konzentrats aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der 250 ml Injektionslösung – Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose -Lösung 50 mg/ml (5 %) – enthält. Die Infusionslösung enthält etwa 0,8 mg Isavuconazol pro ml.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht unter 37 kg:

Die endgültige Konzentration der Infusionslösung sollte im Bereich von ca. 0,4 bis 0,8 mg/ml Isavuconazol liegen. Höhere Konzentrationen sollten vermieden werden, da diese zu lokalen Reizungen an der Infusionsstelle führen können.

Um die endgültige Konzentration zu erhalten, sollte das entsprechende Volumen des rekonstituierten Konzentrats auf der Grundlage der Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche (siehe Abschnitt 3) aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel mit der entsprechenden Menge Verdünnungsmittel gegeben werden. Das korrekte Volumen des Infusionsbeutels wird wie folgt berechnet:

$$[\text{Erforderliche Dosis (mg)/Endkonzentration (mg/ml)}] - \text{Volumen des Konzentrats (ml)}$$

Das Konzentrat kann entweder mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung verdünnt werden.

Anwendung

Nach der weiteren Verdünnung des rekonstituierten Konzentrats sind in der verdünnten Lösung möglicherweise feine, weiße bis durchsichtige Isavuconazol-Partikel vorhanden, die sich nicht absetzen (diese werden jedoch mithilfe der Inline-Filtration entfernt). Die verdünnte Lösung sollte vorsichtig durchmischt werden; alternativ kann auch der Beutel gerollt werden, um die Bildung von Partikeln zu minimieren. Unnötige Erschütterungen oder heftiges Schütteln der Lösung sollten vermieden werden. Die Infusionslösung muss über ein Infusionsbesteck mit Inline-Filter (Porengröße 0,2 µm bis 1,2 µm) aus Polyethersulfon (PES) gegeben werden. Infusionspumpen können verwendet werden. Diese müssen vor dem Infusionsset platziert werden. Unabhängig von der Größe des verwendeten Infusionslösungsbehältnisses muss das gesamte Volumen des Behältnisses verabreicht werden, um sicherzustellen, dass die vollständige Dosis angewendet wird.

Isavuconazol sollte nicht gleichzeitig mit anderen Infusionslösungen über denselben Zugang oder dieselbe Kanüle infundiert werden.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution und Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur belegt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor dem Gebrauch in der Verantwortung des Anwenders und dürfen normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung finden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Wenn möglich sollte die intravenöse Anwendung von Isavuconazol innerhalb von 6 Stunden nach Rekonstitution und Verdünnung bei Raumtemperatur abgeschlossen werden. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Infusionslösung nach der Verdünnung unverzüglich im Kühlschrank aufbewahrt und die Infusion innerhalb von 24 Stunden abgeschlossen werden.

Ein vorhandener Infusionszugang sollte mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Injektionslösung durchgespült werden.

Dieses Arzneimittel ist zur einmaligen Anwendung bestimmt. Entsorgen Sie angebrochene Durchstechflaschen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Cresemba 40 mg Hartkapseln Cresemba 100 mg Hartkapseln Isavuconazol

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Cresemba und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cresemba beachten?
3. Wie ist Cresemba einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cresemba aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Cresemba und wofür wird es angewendet?

Was ist Cresemba?

Cresemba ist ein Arzneimittel gegen Pilzinfektionen, das den Wirkstoff Isavuconazol enthält.

Wie wirkt Cresemba?

Isavuconazol wirkt, indem es den Pilz, der die Infektion verursacht, abtötet oder dessen Wachstum stoppt.

Wofür wird Cresemba angewendet?

Cresemba wird bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren zur Behandlung der folgenden Pilzinfektionen angewendet:

- invasive Aspergillose, die durch einen Pilz der Gattung „Aspergillus“ verursacht wird;
- Mukormykose, die durch einen Pilz verursacht wird, der zur Gattung der „Mucorales“ gehört (bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Cresemba beachten?

Cresemba darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Isavuconazol oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an einem Herzproblem mit dem Namen „familiäres Short-QT-Syndrom“ leiden,
- **wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:**
 - Ketoconazol, zur Behandlung von Pilzinfektionen,
 - hohe Dosen des Arzneimittels Ritonavir (mehr als 200 mg alle 12 Stunden), zur Behandlung von HIV-Infektionen,
 - Rifampicin oder Rifabutin, zur Behandlung von Tuberkulose,
 - Carbamazepin, zur Behandlung von Epilepsie,
 - Barbiturate, wie z. B. Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie und Schlafstörungen,

- Phenytoin, zur Behandlung von Epilepsie,
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression,
- Efavirenz oder Etravirin, zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Nafcillin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Cresemba einnehmen:

- wenn bei Ihnen früher bereits allergische Reaktionen auf andere Medikamente gegen Pilzinfektionen aufgetreten sind, deren Name auf „azol“ endet, wie z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol oder Posaconazol,
- wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden. Ihr Arzt sollte Sie auf mögliche Nebenwirkungen hin überwachen.

Achten Sie auf Nebenwirkungen

Setzen Sie Cresemba unverzüglich ab und benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- plötzliche keuchende Atmung, Atemschwierigkeiten, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge, starker Juckreiz, Schwitzen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Herzrasen oder Pochen in der Brust – dies können Anzeichen für eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) sein.

Veränderung Ihrer Leberfunktion

Cresemba kann unter Umständen Ihre Leberfunktion beeinträchtigen. Ihr Arzt führt möglicherweise Bluttests durch, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden.

Hautprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen schwere Blasenbildung auf der Haut, im Bereich des Mundes, der Augen oder der Genitalien auftritt.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter zwischen 1 Jahr und 6 Jahren sollten keine Cresemba-Kapseln erhalten, da diese Darreichungsform des Arzneimittels in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Kinder über 6 Jahren und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 32 kg können vom behandelnden Arzt Cresemba 100 mg Hartkapseln verordnet bekommen. Für Kinder und Jugendliche, die keine Kapseln schlucken können, sind andere Darreichungsformen des Arzneimittels besser geeignet. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Anwendung von Cresemba zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bei gleichzeitiger Anwendung können manche Arzneimittel die Wirkung von Cresemba beeinträchtigen, oder Cresemba kann deren Wirkung beeinträchtigen.

Wenden Sie insbesondere dieses Arzneimittel nicht an und informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Ketoconazol, zur Behandlung von Pilzinfektionen,
- hohe Dosen des Arzneimittels Ritonavir (mehr als 200 mg alle 12 Stunden), zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Rifampicin oder Rifabutin, zur Behandlung von Tuberkulose,
- Carbamazepin, zur Behandlung von Epilepsie,
- Barbiturate, wie z. B. Phenobarbital, zur Behandlung von Epilepsie und Schlafstörungen,
- Phenytoin, zur Behandlung von Epilepsie,
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel gegen Depression,
- Efavirenz oder Etravirin, zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Nafcillin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen.

Sofern Sie von Ihrem Arzt keine andere Anweisung erhalten haben, wenden Sie dieses Arzneimittel nicht an und informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, falls Sie eines oder mehrere der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Rufinamid oder andere Arzneimittel, die das QT-Intervall im EKG (Aufzeichnung der elektrischen Aktivitäten des Herzens) verkürzen,
- Aprepitant, zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei der Behandlung von Krebs,
- Prednison, zur Behandlung von rheumatoider Arthritis,
- Pioglitazon, zur Behandlung von Diabetes.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen/ anwenden, da unter Umständen eine Anpassung oder Überwachung der Dosis erforderlich ist, um zu überprüfen, ob die Arzneimittel weiterhin die gewünschte Wirkung erzielen:

- Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus, zur Verhinderung der Abstoßung eines Transplantats,
- Cyclophosphamid, zur Behandlung von Krebs,
- Digoxin, zur Behandlung von Herzinsuffizienz oder unregelmäßigem Herzschlag,
- Colchicin, zur Behandlung von Gichtanfällen,
- Dabigatranetexilat, zur Vorbeugung von Blutgerinnseln nach einer Operation für einen Hüft- oder Kniegelenkersatz,
- Clarithromycin, zur Behandlung von bakteriellen Infektionen,
- Saquinavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nevirapin, Kombination aus Lopinavir/Ritonavir, zur Behandlung von HIV-Infektionen,
- Alfentanil, Fentanyl, zur Linderung starker Schmerzen,
- Vincristin, Vinblastin, zur Behandlung von Krebs,
- Mycophenolat-Mofetil (MMF), zur Anwendung bei Transplantationspatienten,
- Midazolam, zur Behandlung schwerer Schlaflosigkeit bzw. von schwerem Stress,
- Bupropion, zur Behandlung von Depressionen,
- Metformin, zur Behandlung von Diabetes,
- Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan, zur Behandlung verschiedener Krebsarten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenden Sie Cresemba nicht an, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt gibt Ihnen eine entsprechende Anweisung, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind beeinträchtigen oder ihm schaden kann.

Sie dürfen nicht stillen, wenn Sie Cresemba anwenden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cresemba kann zu Verwirrtheit, Müdigkeit oder Schläfrigkeit führen. Es kann auch dazu führen, dass Sie bewusstlos werden. Daher sollten Sie beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig sein.

3. Wie ist Cresemba einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt:

| Erwachsene Patienten | | |
|---|--|---|
| Aufsättigungsdosis (dreimal am Tag)¹ | | Übliche Dosis nach den ersten zwei Tagen: einmal täglich² |
| alle 8 Stunden an Tag 1 und 2 | Tagesgesamtdosis an Tag 1 und 2 | |
| Zwei Kapseln mit je 100 mg | Sechs Kapseln mit je 100 mg | Zwei Kapseln mit je 100 mg |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. | | |
| ² Beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. | | |

| Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 6 Jahren bis unter 18 Jahren | | | |
|---|--|---|---|
| Körpergewicht (kg) | Aufsättigungsdosis (dreimal am Tag)¹ | | Übliche Dosis nach den ersten zwei Tagen: einmal täglich² |
| | alle 8 Stunden an Tag 1 und 2 | Tagesgesamtdosis an Tag 1 und 2 | |
| 16 kg bis < 18 kg | Zwei Kapseln mit je 40 mg | Sechs Kapseln mit je 40 mg | Zwei Kapseln mit je 40 mg |
| 18 kg bis < 25 kg | Drei Kapseln mit je 40 mg | Neun Kapseln mit je 40 mg | Drei Kapseln mit je 40 mg |
| 25 kg bis < 32 kg | Vier Kapseln mit je 40 mg | Zwölf Kapseln mit je 40 mg | Vier Kapseln mit je 40 mg |
| 32 kg bis < 37 kg | Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg | Drei Kapseln mit je 100 mg und sechs Kapseln mit je 40 mg | Eine Kapsel mit 100 mg und zwei Kapseln mit je 40 mg |
| ≥ 37 kg | Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg | Fünfzehn Kapseln mit je 40 mg oder sechs Kapseln mit je 100 mg | Fünf Kapseln mit je 40 mg oder zwei Kapseln mit je 100 mg |
| ¹ Insgesamt sechs Anwendungen. | | | |
| ² Beginnend 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis. | | | |

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Cresemba 100 mg Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 32 kg können vom behandelnden Arzt Cresemba 100 mg Hartkapseln erhalten.

Für Kinder und Jugendliche, die keine Kapseln schlucken können, sind andere Darreichungsformen des Arzneimittels geeignet. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach.

Sie sollten diese Dosis einnehmen, bis Ihnen Ihr Arzt eine andere Anweisung gibt. Die Behandlung mit Cresemba dauert unter Umständen länger als 6 Monate, wenn Ihr Arzt dies für notwendig erachtet.

Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen. Zerkauen, zerstoßen und öffnen Sie die Kapseln nicht und lösen Sie sie nicht auf.

Wenn Sie eine größere Menge von Cresemba eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Cresemba eingenommen haben, als Sie sollten, benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt oder suchen Sie ein Krankenhaus auf. Bringen Sie die Arzneimittelpackung mit, damit der Arzt weiß, was Sie eingenommen haben.

Es können weitere Nebenwirkungen auftreten, wie z. B.:

- Kopfschmerzen, Schwindel, Ruhelosigkeit oder Schläfrigkeit,
- Kribbeln, reduzierter Tastsinn oder reduzierte Sinneswahrnehmung im Mund,
- Probleme, sich Dingen bewusst zu sein, Hitzewallungen, Angst, Gelenkschmerzen,
- Veränderung der Geschmacksempfindung, Mundtrockenheit, Durchfall, Erbrechen,
- Herzklopfen, schnellerer Herzschlag, erhöhte Lichtempfindlichkeit.

Wenn Sie die Einnahme von Cresemba vergessen haben

Holen Sie die Einnahme nach, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch fast Zeit für die nächste Dosis ist, überspringen Sie die versäumte Dosis.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Cresemba abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Cresemba nur auf Anweisung Ihres Arztes ab. Es ist wichtig, dieses Arzneimittel so lange einzunehmen, wie dies Ihr Arzt verordnet hat. Dadurch wird sichergestellt, dass die Pilzinfektion wirklich abgeklungen ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Setzen Sie Cresemba unverzüglich ab und benachrichtigen Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- eine schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie) wie plötzliche keuchende Atmung, Atemschwierigkeiten, Schwellung von Gesicht, Lippen, Mund oder Zunge, starker Juckreiz, Schwitzen, Schwindelgefühl oder Ohnmacht, Herzrasen oder Pochen in der Brust.

Benachrichtigen Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- schwere Blasenbildung auf der Haut, im Bereich des Mundes, der Augen oder der Genitalien.

Sonstige Nebenwirkungen

Benachrichtigen Sie Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig: kann bei bis zu 1 von 10 behandelten Personen auftreten

- niedriger Kaliumspiegel in Ihrem Blut,
- verminderter Appetit,
- Verwirrtheit (Delirium),
- Kopfschmerzen,
- Schläfrigkeit,
- entzündete Venen, die zu Blutgerinnseln führen könnten,
- Kurzatmigkeit oder plötzliche und schwere Atembeschwerden,
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Magenschmerzen,
- veränderte Werte bei Bluttests zur Untersuchung der Leberfunktion,
- Ausschlag, Juckreiz,
- Nierenversagen (Symptome können z. B. Schwellungen der Beine sein),
- Brustschmerzen, Müdigkeit oder Schläfrigkeit.

Gelegentlich: kann bei bis zu 1 von 100 behandelten Personen auftreten

- verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen – kann das Risiko für Infektionen und Fieber erhöhen,

- verminderte Anzahl von Blutkörperchen, die „Thrombozyten“ genannt werden – kann das Risiko für Blutungen und blaue Flecken erhöhen,
- verminderte Anzahl roter Blutkörperchen – kann dazu führen, dass Sie sich schwach oder kurzatmig fühlen, oder Ihre Haut blass werden lassen,
- stark verminderte Anzahl an Blutkörperchen – kann dazu führen, dass Sie sich schwach fühlen, blaue Flecken verursachen oder die Wahrscheinlichkeit von Infektionen erhöhen,
- Ausschlag, Schwellung der Lippen, des Mundes, der Zunge oder des Halses, mit Atemschwierigkeiten (Überempfindlichkeit),
- niedriger Blutzuckerspiegel,
- niedriger Magnesiumspiegel im Blut,
- niedriger Spiegel eines Proteins mit dem Namen „Albumin“ im Blut,
- unzureichende Gewinnung wertvoller Inhaltsstoffe aus Ihrer Ernährung (Mangelernährung),
- Depression, Schlafstörungen,
- Krampfanfälle, Ohnmacht oder Schwächegefühl, Schwindel,
- Kribbeln, Kitzeln oder Stechen auf der Haut (Parästhesien),
- Veränderung des psychischen Zustands (Enzephalopathie),
- Geschmacksstörung (Dysgeusie),
- Drehgefühl oder Schwindel (Vertigo),
- Probleme mit dem Herzschlag – dieser kann zu schnell oder ungleichmäßig sein oder es können zusätzliche Herzschläge auftreten; dies kann in Ihrem Elektrokardiogramm (EKG) erkennbar sein,
- Kreislaufprobleme,
- niedriger Blutdruck,
- Giemen, stark beschleunigte Atmung, Aufhusten von Blut oder blutigem Auswurf, Nasenbluten,
- Verdauungsstörungen,
- Verstopfung,
- Gefühl der Aufgebläetheit (aufgetriebener Leib),
- Vergrößerung der Leber,
- Entzündung der Leber,
- Hautprobleme, rote oder violette punktförmige Flecken auf der Haut (Petechien), Entzündung der Haut (Dermatitis), Haarausfall,
- Rückenschmerzen,
- Schwellung der Gliedmaßen,
- Schwäche, starke Müdigkeit oder Schläfrigkeit oder allgemeines Unwohlsein.

Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:

- Anaphylaxie (eine schwere allergische Reaktion).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Cresemba aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30 °C lagern.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Cresemba enthält

- Der Wirkstoff ist: Isavuconazol. Jede Kapsel enthält entweder 74,5 mg Isavuconazoniumsulfat, dies entspricht 40 mg Isavuconazol (bei Cresemba 40 mg Hartkapseln), oder 186,3 mg Isavuconazoniumsulfat; dies entspricht 100 mg Isavuconazol (bei Cresemba 100 mg Hartkapseln).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kapselinhalt: Magnesiumcitrat, mikrokristalline Cellulose (E 460), Talkum (E 553b), hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (Ph.Eur.).
 - Kapselhülle für Cresemba 40 mg Hartkapseln: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).
 - Kapselhülle für Cresemba 100 mg Hartkapseln: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172; nur Kapselunterteil), Titandioxid (E 171), Gellan Gummi, Kaliumacetat, Natriumedetat (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat.
 - Drucktinte: Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Kaliumhydroxid und Eisen(II, III)-oxid (E 172).

Wie Cresemba aussieht und Inhalt der Packung

Cresemba 40 mg Hartkapseln sind rötlich-braune Kapseln mit dem Aufdruck „CR40“ in schwarzer Tinte auf dem Kapseloberteil.

Cresemba 100 mg Hartkapseln sind Kapseln mit einem rötlich-braunen Kapselunterteil mit dem Aufdruck „100“ in schwarzer Tinte und einem weißen Kapseloberteil mit dem Aufdruck „C“ in schwarzer Tinte.

Cresemba 40 mg Hartkapseln sind in Packungen mit je 35 Kapseln erhältlich. Jede Packung enthält 7 Aluminium-Blisterpackungen mit je 5 Kapseln.

Cresemba 100 mg Hartkapseln sind in Packungen mit je 14 Kapseln erhältlich. Jede Packung enthält 2 Aluminium-Blisterpackungen mit je 7 Kapseln.

Jede Kapsel-Kavität ist mit einer Kavität verbunden, die ein Trockenmittel enthält, um die Kapsel vor Feuchtigkeit zu schützen.

Durchstechen Sie nicht die Blisterpackung mit dem Trockenmittel.

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt oder verwendet werden.

Pharmazeutischer Unternehmer:

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Straße 8
79539 Lörrach
Deutschland

Hersteller:

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate

Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irland

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Vereinigtes Königreich (Nordirland)

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Sverige

Unimedic Pharma AB

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.