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 Dosierungssempfehlungen 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 Dosierungssempfehlung 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 Dosierungssempfehlung 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 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 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
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.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus (CYP3A4/5-Substrate)	Ciclosporin: AUC_{inf}: ↑ 29 % C_{max}: ↑ 6 % Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84 % C_{max}: ↑ 65 % Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125 % C_{max}: ↑ 42 % (CYP3A4-Inhibition)	Keine Anpassung der 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 gegenüber den Risiken überwiegt.

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)	
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 % 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.
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 %	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
	(OCT2-Inhibition)	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.
Antikoagulanzien		
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.
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (starke Inhibitoren und Substrate von CYP3A4/5)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 23 % C_{min}, ss: ↓ 16 %[a)] Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31 % C_{max}: ↓ 33 % (Mechanismus nicht bekannt) Isavuconazol: AUC_{tau}: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 74 % (CYP3A4/5-Inhibition)	Keine Anpassung der 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 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.

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.
Omeprazol (CYP2C19-Substrat und Magen-pH ↑)	Omeprazol: AUC_{inf}: ↓ 11 % C_{max}: ↓ 23 %	Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Omeprazol: keine Dosisanpassung erforderlich.
Lipidsenkende Arzneimittel		
Atorvastatin und andere Statine (CYP3A4-Substrate, wie z. B. Simvastatin, Lovastatin und Rosuvastatin) (CYP3A4/5- und/oder BCRP-Substrate)	Atorvastatin: AUC_{inf}: ↑ 37 % C_{max}: ↑ 3 % Es wurden keine weiteren Statine untersucht. Mögliche Erhöhung der Statin-Konzentrationen. (CYP3A4/5- oder BRCP-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.
Antiarrhythmika		
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.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol und Norethindron (CYP3A4/5-Substrate)	Ethinylestradiol AUC_{inf}: ↑ 8 %	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
	C_{max}: ↑ 14 % Norethindron AUC_{inf}: ↑ 16 % C_{max}: ↑ 6 %	Ethinylestradiol und Norethindron: keine Dosisanpassung erforderlich.
Antitussiva		
Dextromethorphan (CYP2D6-Substrat)	Dextromethorphan: AUC_{inf}: ↑ 18 % C_{max}: ↑ 17 % Dextrorphan (aktiver Metabolit): AUC_{inf}: ↑ 4 % C_{max}: ↓ 2 %	Keine Anpassung der Isavuconazol-Dosis notwendig. Dextrometorphan: keine Dosisanpassung erforderlich.
Benzodiazepine		
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.
Gichtmittel		
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.
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 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 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 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^, Hyponatriämie
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

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
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 Knochenerkrankungen	
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 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 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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: https://www.bfarm.de

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: https://www.basg.gv.at/

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 Triazolantimykotika 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 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)
Aspergillus flavus	1	2
Aspergillus fumigatus	1	2
Aspergillus nidulans	0,25	0,25
Aspergillus terreus	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 Pati-

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

Resorption

Nach Einnahme von CRESEMBA bei gesunden 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	AUCss (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 und 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 m^2 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-Quadrate-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 nager-spezifisch 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: 22. August 2024
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

Juli 2025

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND
Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

12. PACKUNGSGRÖSSEN

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND
CRESEMBA 40 mg: 35 Hartkapseln
CRESEMBA 100 mg: 14 Hartkapseln

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH
CRESEMBA 40 mg: 35 Hartkapseln
CRESEMBA 100 mg: 14 Hartkapseln

13. KONTAKTADRESSE

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND
PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Floridsdorfer Hauptstraße 1
A-1210 Wien
Tel.: +43 (0)1 521 15-0