

Diese Fachinformation wurde maschinell aus dem AIPS von Swissmedic übernommen. Es wurden keine Formatoptimierungen durchgeführt.

## Cresemba

Basilea Pharmaceutica International AG

### AMZV

#### Zusammensetzung

Wirkstoff: Isavuconazolium ut Isavuconazonium sulfuricum.

Hilfsstoffe:

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Mannitolium.

Hartkapseln: Excip. pro caps.

#### Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Lyophilisat mit 200 mg Isavuconazol, entsprechend 372,6 mg Isavuconazoniumsulfat (40 mg/ml Isavuconazol resp. 74,5 mg/ml Isavuconazoniumsulfat nach Rekonstitution).

Hartkapseln à 100 mg Isavuconazol (entsprechend 186,3 mg Isavuconazoniumsulfat).

#### Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

CRESEMBA ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei erwachsenen Patienten angezeigt:

- Invasive Aspergillose.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Patienten mit pulmonaler Aspergillose sowie bei Befall der Nasennebenhöhlen untersucht. Für einen Befall tiefer Gewebe bzw. für eine disseminierte Aspergillose liegen bisher keine ausreichenden Daten vor.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Infektionen durch *A. fumigatus* und *A. flavus* untersucht. Für andere Species liegen nur limitierte Daten vor (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»).

- Mukormykose bei Patienten mit Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B sowie bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz.

Isavuconazol wurde überwiegend bei Infektionen durch *Rhizomucor*- oder *Rhizopus*-Species untersucht (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»). Zu anderen Species liegen nur limitierte oder gar keine klinischen Daten vor. Dabei sind die für einige Species (insbesondere *Mucor*-Species) erhöhten MIC-Werte zu beachten.

#### Dosierung/Anwendung

##### Initialdosis

Die empfohlene Initialdosis beträgt 200 mg Isavuconazol (entsprechend einer Durchstechflasche oder 2 Kapseln) alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden (insgesamt 6 Anwendungen).

##### Erhaltungsdosis

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 200 mg Isavuconazol (entsprechend einer Durchstechflasche oder 2 Kapseln) einmal täglich; die Anwendung muss 12 bis 24 Stunden nach der letzten Initialdosis beginnen.

Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen festgelegt werden (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»).

Für eine Therapiedauer von mehr als 6 Monaten liegen nur limitierte Daten vor. Eine längere Anwendung sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe «Eigenschaften / Wirkungen» und «Präklinische Daten»).

##### Art der Anwendung

Aufgrund der oralen Bioverfügbarkeit von 98% (siehe «Pharmakokinetik») ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.

##### Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

CRESEMBA darf ausschliesslich als intravenöse Infusion angewendet werden.

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 ca. 0,8 mg/ml Isavuconazol entspricht. Die Infusionsdauer sollte mindestens 1 Stunde betragen. Es muss ein Infusionsbesteck mit Inline-Filter mit Mikroporenmembran aus Polyethersulfon (PES) mit einer Porengrösse von 0,2-1,2 µm verwendet werden.

Genauere Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung von CRESEMBA vor der Anwendung siehe «Sonstige Hinweise».

##### Hartkapseln

Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Kapseln müssen unzerkaut geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerstoßen, geöffnet und ihr Inhalt aufgelöst werden.

##### Spezielle Dosierungsanweisungen

###### Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor. CRESEMBA wird daher für die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

###### Ältere Patienten

Zu älteren Patienten liegen nur limitierte Daten vor. Eine Dosisanpassung ist jedoch vermutlich nicht erforderlich (siehe «Pharmakokinetik»).

###### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einschliesslich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe «Pharmakokinetik»).

###### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Patienten mit leicht bis mässig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh A und B) liegen nur limitierte Daten vor. Bei diesen Patienten muss mit einer Erhöhung der Isavuconazol-Exposition bis auf etwa das Doppelte gerechnet werden (siehe «Pharmakokinetik»). Eine Dosisanpassung ist jedoch vermutlich nicht erforderlich. (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh 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 «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

#### Kontraindikationen

- Familiäres Short-QT-Syndrom (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Gleichzeitige Anwendung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren (siehe «Interaktionen»).
- Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z.B. Rifampicin, Rifabutin, hoch dosiertem Ritonavir (>200 mg alle 12 Stunden), 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 «Interaktionen»).
- Gleichzeitige Anwendung mit Indinavir (siehe «Interaktionen»).
- Überempfindlichkeit gegenüber Isavuconazoniumsulfat oder einem der sonstigen Bestandteile von CRESEMBA.

#### Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Information zu anderen Pilzinfektionen als jenen, für deren Therapie CRESEMBA zugelassen ist

*In vitro* fanden sich für *Candida*-Species gegenüber Isavuconazol vergleichbare MHK-Werte wie gegenüber anderen Azol-Antimykotika (z.B. *C. albicans*: 0.015-0.03 µg/mL; *C. glabrata*: 0.12-2 µg/mL; übrige *Candida*-Species zwischen 0.015 und 0.5 µg/mL). In einer Phase III-Studie an n = 440 Patienten mit Candidämie oder invasiver Candidiasis wurde für den Primärendpunkt, die Ansprechrate am Ende der intravenösen Therapie, jedoch non-inferiorität gegenüber dem aktiven Komparator (Caspofungin) verfehlt. Numerisch schnitt Isavuconazol im Primärendpunkt deutlich schlechter ab als der Komparator (60.3% versus 71.1%). Analoges galt auch am Ende der gesamten antimykotischen Therapie (61.3% vs. 72.1%). Im Haupt-Sekundärendpunkt, der Response rate 14 Tage nach Therapieende, war der Unterschied zwischen Isavuconazol und dem aktiven Komparator hingegen geringer (54.8% vs. 57.2%), und auch bezüglich Mortalität fanden sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

#### Überempfindlichkeit

Isavuconazol darf bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azol-Antimykotika nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei Überempfindlichkeit gegenüber Isavuconazol können unerwünschte Wirkungen wie Exanthem, Pruritus, Hypotonie, Dyspnoe oder respiratorische Insuffizienz auftreten.

#### Infusionsreaktionen

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

#### Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen

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

Patienten mit leichter oder moderater Leberfunktionsstörung sollen nur mit Vorsicht mit Isavuconazol behandelt werden, da es aufgrund der bis zu 2-fach erhöhten Plasmakonzentrationen häufiger zum Auftreten unerwünschter Wirkungen kommen kann.

#### Erhöhung der Transaminasen unter Anwendung von Isavuconazol

In einer doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Studie an 516 Patienten mit invasiver Pilzinfektion wurden bei 4,4% der mit Isavuconazol behandelten Patienten Transaminasenerhöhungen auf mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze (>3 x ULN) beobachtet. Bei 1,2% der Patienten traten Werte >10 x ULN auf. Transaminasenerhöhungen machten jedoch nur in seltenen Fällen ein Absetzen von Isavuconazol erforderlich.

Die Leberenzyme sollten unter Behandlung mit Isavuconazol überwacht werden.

#### Verkürzung des QT-Intervalls

CRESEMBA ist bei Patienten mit familiärem Short-QT-Syndrom kontraindiziert (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»).

Bei Einnahme anderer Arzneimittel, die bekanntermassen das QT-Intervall verkürzen (wie z.B. Rufinamid), soll CRESEMBA 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.

#### Pankreatitis

Unter Anwendung anderer Azol-Antimykotika wurde über Pankreatitiden berichtet. Zwar wurden unter Isavuconazol in den klinischen Studien bisher keine entsprechenden Fälle beobachtet. Es muss jedoch von einem analogen Risiko wie unter den anderen Präparaten ausgegangen werden. Patienten mit Risikofaktoren für eine Pankreatitis (insbesondere solche mit Pankreatitis in der Anamnese) sollten daher während der Behandlung mit CRESEMBA entsprechend überwacht werden.

In den klinischen Studien wurde bei 39% der Patienten ein Anstieg der Amylase und bei 14% ein Anstieg der Lipase gegenüber Baseline registriert. Nicht in allen Fällen waren diese Laborveränderungen klinisch relevant.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von CRESEMBA zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren sollte nur mit Vorsicht erfolgen, da dazu keine Daten vorliegen.

Die Anwendung von CRESEMBA zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Lopinavir / Ritonavir) ist kontraindiziert, da die Isavuconazol-Exposition ansteigen kann und verstärkt unerwünschte Wirkungen auftreten können (siehe «Kontraindikationen» und «Interaktionen»).

Die gleichzeitige Anwendung von CRESEMBA mit starken bis mässig starken CYP3A4/5-Induktoren, wie z.B. hochdosiertem Ritonavir (>200 mg zweimal täglich), Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirksamen Barbituraten, Phenytoin oder Johanniskrautpräparaten sowie mit Efavirenz, Nafcillin oder Etravirin ist kontraindiziert, da die Isavuconazol-Exposition reduziert und die therapeutische Wirkung von CRESEMBA vermindert sein kann (siehe «Kontraindikationen» und «Interaktionen»).

Die gleichzeitige Anwendung von Indinavir zusammen mit CRESEMBA ist kontraindiziert, da es aufgrund reduzierter Plasmakonzentrationen in Gegenwart von CRESEMBA zu einem Wirkungsverlust (und damit zur Begünstigung der Entwicklung von Resistenzen) kommen könnte (siehe «Interaktionen»). Bei gleichzeitiger Anwendung anderer Proteaseinhibitoren zusammen mit Isavuconazol ist Vorsicht geboten.

Isavuconazol ist ein CYP3A4/5-, Uridine Glucuronosyl Transferase- (UGT), P-Glykoprotein- (P-gp), Organic Cationic Transporter 2- (OCT2) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Inhibitor und ein CYP2B6-Induktor. Für die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die durch CYP3A4/5, UGT oder CYP2B6 metabolisiert oder durch P-gp, OCT2 oder BCRP transportiert werden, gelten daher entsprechende Einschränkungen und Vorsichtsmassnahmen (siehe «Interaktionen»).

#### Unsicherheiten der Datenlage bei Infektionen durch *Mucorales*-Species

Aufgrund der Seltenheit von Infektionen durch *Mucorales*-Species ist die Datenlage für diese Erreger beschränkt (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»). Für einzelne *Mucorales*-Arten gibt es nur sehr wenige (d.h. häufig auf nur einen oder zwei Patienten) beschränkte klinische Wirksamkeitsdaten. Daten zur Empfindlichkeit sind nur für eine kleine Subgruppe der Fälle verfügbar. Diese Daten zeigen, dass die Isavuconazol-Konzentrationen, die *in vitro* für eine Hemmung erforderlich sind, für *Mucorales* höher liegen als die Hemmkonzentrationen für *Aspergillus*-Arten. Darüber hinaus scheint bei *Mucorales* keine eindeutige Korrelation zwischen der MHK *in vitro* und dem klinischen Ansprechen zu bestehen.

Zu beachten ist, dass keine Dosisfindungsstudien bei Mukormykose durchgeführt wurden und die Patienten die zur Behandlung der invasiven Aspergillose angewendeten Isavuconazol-Dosierungen erhielten.

#### Interaktionen

Um potentielle Interaktionen zu erkennen, sollten auch die Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel konsultiert werden.

#### *In vitro*-Daten

Isavuconazol ist ein Substrat der CYP3A4- und CYP3A5-Enzyme. CYP3A4/5-Inhibitoren oder Induktoren können den Plasmaspiegel von Isavuconazol erhöhen resp. senken (siehe «Pharmakokinetik»). Weitere CYP-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A7 und CYP4A11) spielen keine Rolle im Metabolismus von Isavuconazol.

Isavuconazol ist kein Substrat der Wirkstofftransporter P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3.

Die Isoenzyme CYP3A4 und CYP3A5 können durch Isavuconazol inhibiert, CYP1A2, CYP2B6 und CYP2C8 sowie CYP3A4 hingegen induziert werden.

Basierend auf *in vitro*-Daten kann Isavuconazol folgende Wirkstofftransporter inhibieren: organische Kationentransporter OCT1 und OCT2, P-gp, BCRP, OATP1B1 und MATE1.

Isavuconazol kann die Aktivität der Isoenzyme UGT1A1, 1A9 und 2B7 inhibieren.

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Isavuconazol

##### CYP3A4/A5-Inhibitoren

Die Anwendung von CRESEMBA zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Lopinavir / Ritonavir, Saquinavir) ist kontraindiziert, da die Isavuconazol-Exposition ansteigen kann und verstärkt unerwünschte Wirkungen auftreten können. Für die Anwendung von CRESEMBA zusammen mit moderaten oder schwachen CYP3A4-Inhibitoren liegen keine Daten vor, und sie sollte nur mit Vorsicht erfolgen (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

##### CYP3A4/A5-Induktoren

Die Anwendung zusammen mit CYP3A4/5-Induktoren, wie z.B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, lang wirksamen Barbituraten (z.B. Phenobarbital), Phenytoin oder Johanniskraut sowie mit Efavirenz, Nafcillin, hoch dosiertem Ritonavir oder Etravirin ist kontraindiziert, da die Plasmakonzentrationen von

Isavuconazol signifikant gesenkt werden können, wodurch die therapeutische Wirksamkeit von Isavuconazol vermindert sein kann (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

*Einfluss von Isavuconazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Isavuconazol zusammen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4/5 oder UGT-Enzymen sind oder über OCT2, P-gp oder BCRP transportiert werden, kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel kommen.

Die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP2B6 metabolisiert werden, kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Isavuconazol reduziert werden.

Die Plasmakonzentrationen von Lopinavir und Indinavir waren in Gegenwart von Isavuconazol reduziert. Der Mechanismus dieser Interaktion ist unbekannt. Da ein Wirkungsverlust von Proteaseinhibitoren in Gegenwart von Isavuconazol nicht ausgeschlossen werden kann, sollte die gemeinsame Gabe nur mit Vorsicht erfolgen und die Wirksamkeit der Proteaseinhibitoren sorgfältig überwacht werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Die Gabe von Isavuconazol zusammen mit Indinavir ist kontraindiziert.

*Interaktionstabelle*

Interaktionen zwischen Isavuconazol und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind, nach therapeutischen Klassen geordnet, in der folgenden Tabelle aufgelistet (eine Erhöhung ist mit „↑“, eine Reduktion mit «↓» gekennzeichnet). Sofern nicht anders angegeben, wurden die in der Tabelle aufgeführten Studien mit der empfohlenen CRESEMBA-Dosierung durchgeführt.

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Verhältnis (%) des geometrischen Mittels (90%-Konfidenzintervall) der AUC, C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<i>Antibiotika</i>		
Rifampicin (600 mg einmal täglich, 36 Tage)	Isavuconazol <sup>b)</sup> : ↓ AUC <sub>tau</sub> : 10 (9, 11) ↓ C <sub>max</sub> : 25 (23, 27) CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifabutin	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Nafcillin	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Clarithromycin	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Isavuconazol CYP3A4/5-Inhibition	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich, 24 Tage)	Isavuconazol: ↑ AUC <sub>tau</sub> 522 (409, 666) ↑ C <sub>max</sub> 109 (93, 127) CYP3A4/5-Inhibition	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<i>Pflanzliche Arzneimittel</i>		
Johanniskrautpräparate	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A4-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
<i>Immunsuppressiva</i>		
Ciclosporin (300 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase) Sirolimus (2 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase) Tacrolimus (5 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Ciclosporin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 129 (115, 144) ↑ C <sub>max</sub> 106 (95, 119) Sirolimus: ↑ AUC <sub>inf</sub> 184 (159, 213) ↑ C <sub>max</sub> 165 (141, 192) Tacrolimus: ↑ AUC <sub>inf</sub> 225 (191, 266) ↑ C <sub>max</sub> 142 (122, 164) CYP3A4-Inhibition	Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus: Überwachung der Plasmaspiegel und, falls erforderlich, Dosisanpassung.
Mycophenolat-Mofetil (MMF) (1 g Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Mycophenolsäure (MPA, aktiver Metabolit): ↑ AUC <sub>inf</sub> 135 (127, 145)	MMF: Überwachung hinsichtlich MPA-bedingter Toxizitäten wird empfohlen.

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Verhältnis (%) des geometrischen Mittels (90%-Konfidenz-intervall) der AUC, C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	↓ C <sub>max</sub> 89 (76, 103) UGT-Inhibition	
Prednison (20 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Prednisolon (aktiver Metabolit): ↑ AUC <sub>inf</sub> 108 (102, 114) ↓ C <sub>max</sub> 96 (90, 102) Keine Interaktion	Keine Dosisanpassung für Prednison erforderlich.
<b>Opioide</b>		
Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl)	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ kurz wirksamer Opiate CYP3A4/5-Inhibition	Kurz wirksame Opiate (Alfentanyl, Fentanyl): Sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduktion.
Methadon (10 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	S-Methadon (inaktives Opiat-Isomer): ↓ AUC <sub>inf</sub> 65 (59, 72) ↑ C <sub>max</sub> 101 (95, 108) CYP2B6-Induktion R-Methadon (aktives Opiat-Isomer): ↓ AUC <sub>inf</sub> 90 (84, 96) ↑ C <sub>max</sub> 104 (97, 111) Keine relevante Interaktion	Methadon: Keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Onkologika</b>		
Vincaalkaloide (Vincristin, Vinblastin)	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Vincaalkaloid P-gp-Inhibition	Vincaalkaloide: Sorgfältige Überwachung auf Ereignisse im Zusammenhang mit Arzneimitteltoxizität sowie, falls erforderlich, Dosisreduktion.
Cyclophosphamid	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ aktive Metaboliten CYP2B6-Induktion ↓ aktive Metaboliten CYP3A4 Inhibition	Cyclophosphamid: Sorgfältige Überwachung auf mangelnde Wirksamkeit oder erhöhte Toxizität und ggf. entsprechende Dosisanpassung.
Methotrexat (7.5 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Methotrexat: ↓ AUC <sub>inf</sub> 97 (90, 105) ↓ C <sub>max</sub> 89 (83, 97) Keine Interaktion 7-Hydroxy-Metabolit: ↑ AUC <sub>inf</sub> 129 (119, 141) ↑ C <sub>max</sub> 115 (104, 127) Mechanismus unbekannt	Methotrexat: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Andere Onkologika (Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron, Topotecan)	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Onkologika BCRP-Inhibition	Daunorubicin, Doxorubicin, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Mitoxantron oder Topotecan: Sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizitäten sowie, falls erforderlich, Dosisreduktion.
<b>Antidiabetika</b>		
Metformin (850 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Metformin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 152 (138, 168) ↑ C <sub>max</sub> 123 (109, 140) OCT1-, OCT2- und/oder MATE1--Inhibition	Metformin: Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein.
Repaglinid (0.5 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Repaglinid: ↓ AUC <sub>inf</sub> 92 (86, 100) ↓ C <sub>max</sub> 86 (79, 93) Keine relevante Interaktion	Repaglinid: keine Dosisanpassung erforderlich.
<b>Antikoagulanzen</b>		
Dabigatranetexilat	Interaktion nicht untersucht.	Dabigatranetexilat hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Verhältnis (%) des geometrischen Mittels (90%-Konfidenz-intervall) der AUC, C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	<i>Erwartung:</i> ↑ Dabigatran (aktiver Metabolit) P-gp-Inhibition	seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
Warfarin (20 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	S-Warfarin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 111 (106, 116) ↓ C <sub>max</sub> 88 (83, 94) R-Warfarin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 120 (116, 124) ↓ C <sub>max</sub> 93 (87, 99) Keine Interaktion	Warfarin: Keine Dosisanpassung erforderlich. Für die auf dem Schweizer Markt befindlichen Vitamin-K Antagonisten (Acenocoumarol, Phenprocoumon) liegen keine Daten vor.
<b>Antiretrovirale Wirkstoffe</b>		
Lopinavir (LPV)/ Ritonavir (RTV) (LPV/RTV 400 mg/100 mg zweimal täglich, 13 Tage)	Lopinavir: ↓ AUC <sub>tau</sub> 73 (56, 96) ↓ C <sub>max</sub> 77 (62, 95) ↓ Mean C <sub>min</sub> , ss: 16% <sup>c)</sup> Ritonavir: ↓ AUC <sub>tau</sub> 69 (48, 98) ↓ C <sub>max</sub> 67 (46, 98) Mechanismus unbekannt Isavuconazol: ↑ AUC <sub>tau</sub> 196 (164, 235) ↑ C <sub>max</sub> 174 (146, 208) CYP3A4/5-Inhibition	Die gemeinsame Anwendung ist kontraindiziert.
Ritonavir (in Dosierungen >200 mg alle 12 Stunden)	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Efavirenz	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Efavirenz CYP2B6-Induktion ↓ Isavuconazol CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Etravirin	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ Isavuconazol CYP3A4/5-Induktion	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Indinavir (800 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Indinavir: <sup>d)</sup> ↓ AUC <sub>inf</sub> 64 (49, 83) ↓ C <sub>max</sub> 48 (36, 63) Mechanismus unbekannt <i>Erwartung:</i> ↑ Isavuconazol CYP3A4/5-Inhibition	Die gemeinsame Anwendung ist kontraindiziert.
Saquinavir	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ oder ↓ Saquinavir ↑ Isavuconazol CYP3A4/5-Inhibition	Die gemeinsame Anwendung ist kontraindiziert.
Andere Protease-Inhibitoren (z.B. Amprenavir, Nelfinavir)	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ oder ↓ Protease-Inhibitoren. ↑ Isavuconazol CYP3A4/5-Inhibition	Sofern es sich nicht um starke CYP3A4 Inhibitoren handelt: Sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit. Falls erforderlich, Anpassung der Dosis.
Sonstige NNRTI (z.B. Delavirdin und Nevirapin)	Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↓ NNRTI	Sorgfältige Überwachung hinsichtlich Arzneimitteltoxizität und/oder mangelnder antiviraler Wirksamkeit. Falls erforderlich, Anpassung der Dosis.

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Verhältnis (%) des geometrischen Mittels (90%-Konfidenz-intervall) der AUC, C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	CYP2B6-Induktion oder ↑ NNRTI CYP3A4/5-Inhibition	
<i>Antazida</i>		
Esomeprazol (40 mg einmal täglich, 10 Tage)	Isavuconazol: ↑ AUC <sub>tau</sub> 108 (89, 130) ↑ C <sub>max</sub> 105 (89, 124) Magen-pH ↑, Protonenpumpen-Inhibitor	Esomeprazol: Keine Dosisanpassung erforderlich.
Omeprazol (40 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Omeprazol: ↓ AUC <sub>inf</sub> 89 (59, 133) ↓ C <sub>max</sub> 77 (56, 104)	Omeprazol: Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Lipidsenkende Arzneimittel</i>		
Atorvastatin (20 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase) Andere Statine (z.B. Simvastatin, Lovastatin und Rosuvastatin)	Atorvastatin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 137 (129, 145) ↑ C <sub>max</sub> 103 (88, 121) Andere Statine: Interaktionen nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Statine CYP3A4/5- oder BRCP-Inhibition	Atorvastatin soll mit Vorsicht angewendet werden, und die Dosis darf 20 mg pro Tag nicht überschreiten. Bei anderen Statinen ist die jeweilige Fachinformation zu konsultieren.
<i>Antiarrhythmika</i>		
Digoxin (0.5 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Digoxin: ↑ AUC <sub>inf</sub> 125 (117, 134) ↑ C <sub>max</sub> 133 (119, 149) P-gp-Inhibition	Die Digoxin-Konzentrationen im Serum sollten überwacht und als Grundlage für eine Titration der Digoxindosis verwendet werden.
<i>Kombinierte hormonale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (35 µg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase) Norethindron (1 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Ethinylestradiol: ↑ AUC <sub>inf</sub> 108 (103, 113) ↑ C <sub>max</sub> 114 (103, 126) Norethindron: ↑ AUC <sub>inf</sub> 116 (109, 123) ↑ C <sub>max</sub> 106 (93, 120) Keine Interaktion	Isavuconazol kann zusammen mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden.
<i>Antitussiva</i>		
Dextromethorphan (30 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Dextromethorphan: ↑ AUC <sub>inf</sub> 118 (102, 135) ↑ C <sub>max</sub> 117 (102, 135) Dextrorphan (aktiver Metabolit): ↑ AUC <sub>inf</sub> 104 (100, 107) ↓ C <sub>max</sub> 98 (93, 103)	Dextromethorphan: Keine Dosisanpassung erforderlich.
<i>Benzodiazepine</i>		
Midazolam (3 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Orales Midazolam: ↑ AUC <sub>inf</sub> 203 (173, 238) ↑ C <sub>max</sub> 172 (144, 205) CYP3A4-Inhibition	Midazolam: Sorgfältige klinische Überwachung empfohlen sowie, falls erforderlich, Dosisreduktion.
<i>Gichtmittel</i>		
Colchicin	Interaktion nicht untersucht. <i>Erwartung:</i> ↑ Colchicin P-gp-Inhibition	Colchicin hat eine geringe therapeutische Breite, weshalb seine Konzentrationen überwacht und, falls notwendig, die Dosis reduziert werden sollte.
<i>Natürliche Produkte</i>		
Coffein (200 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Coffein: ↑ AUC <sub>inf</sub> 104 (97, 112)	Coffein: Keine Dosisanpassung erforderlich.

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentrationen. Verhältnis (%) des geometrischen Mittels (90%-Konfidenzintervall) der AUC, $C_{max}$ <sup>a)</sup> Wirkungsweise	Empfehlung bezüglich der gleichzeitigen Anwendung
	↓ $C_{max}$ 99 (93, 107) Keine Interaktion	
<b>Raucherentwöhnungsmittel und Antidepressivum</b>		
Bupropion (100 mg Einmalgabe an 2 Tagen mit Auswaschphase)	Bupropion: ↓ $AUC_{inf}$ 58 (52, 64) ↓ $C_{max}$ 69 (62, 77) Hydroxy-Bupropion (aktiver Metabolit): ↑ $AUC_{inf}$ 187 (168, 207) ↑ $C_{max}$ 263 (246, 281) CYP2B6-Induktion	Bupropion: Klinische Überwachung empfohlen sowie, falls erforderlich, Anpassung der Dosis.

NNRTI = (Non-Nucleoside Reverse Transcriptase- Inhibitor) = nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, P-gp = P-Glykoprotein

a) Verhältnis: Gleichzeitige Verabreichung der Arzneimittel/alleinige Verabreichung eines Arzneimittels

b) Die Dosierung von Isavuconazol betrug 100 mg pro Tag.

c) Verringerung der mittleren Talspiegelwerte in %

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

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

### **Schwangerschaft/Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

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

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe «Präklinische Daten»). 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 lebensbedrohliche Pilzinfektion vor. In diesem Fall kann Isavuconazol angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen gegenüber den möglichen Risiken für den Feten überwiegt.

#### **Frauen im gebärfähigen Alter**

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Anwendung von Isavuconazol sowie während etwa 3 Wochen nach dem Absetzen eine zuverlässige Kontrazeptionsmethode anwenden.

#### **Stillzeit**

Bei der Ratte tritt Isavuconazol in die Muttermilch über (siehe «Präklinische Daten»). Humandaten liegen nicht vor.

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 «Präklinische Daten»).

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Studien zum Einfluss von Isavuconazol auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen wurden nicht durchgeführt. Unter Anwendung von Isavuconazol wurde jedoch über unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Synkopen berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»), welche die Fähigkeit zum Lenken von Fahrzeugen und zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die Sicherheit von Isavuconazol wurde in zwei Phase 3-Studien an Patienten mit invasiver Aspergillose oder mit Mucormykosen untersucht, in welchen insgesamt n = 403 Patienten mit CRESEMBA behandelt wurden. Darüber hinaus liegen Sicherheitsdaten zu weiteren ca. 200 Patienten aus einer Phase 3-Studie bei invasiver Candidiasis vor.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren dabei erhöhte Leberwerte (7,2%), Übelkeit (5,9%), Erbrechen (4,8%) und Dyspnoe (2,7%).

Nachfolgend sind die unerwünschten Wirkungen nach Organsystem (MedDRA) und Häufigkeit angegeben, welche in den klinischen Studien unter Isavuconazol beobachtet wurden. Die Häufigkeiten sind dabei wie folgt klassifiziert; häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) und gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

#### **Störungen des Blut- und Lymphsystems**

**Gelegentlich:** Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Panzytopenie.

#### **Störungen des Immunsystems:**

**Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen.

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

**Häufig:** Hypokaliämie, verminderter Appetit.

**Gelegentlich:** Hypomagnesiämie, Malnutrition, Hypoglykämie, Hypoalbuminämie.

#### **Psychiatrische Störungen**

**Häufig:** Delirium.

**Gelegentlich:** Depression.

#### **Störungen des Nervensystems**

**Häufig:** Kopfschmerzen, Somnolenz, Schwindel.

**Gelegentlich:** Konvulsion, Insomnie, Parästhesien, Dysgeusie, Präsynkope, Synkope, periphere Neuropathie, Enzephalopathie.

#### **Funktionsstörungen des Herzens**

**Häufig:** Tachykardie.

**Gelegentlich:** Ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Palpitationen, Bradykardie, Verkürzung des QT-Intervalls im EKG, Vorhofflattern, Vorhofflimmern.

#### **Funktionsstörungen der Gefässe**

**Häufig:** Thrombophlebitis.

*Gelegentlich:* Hypotonie, Kreislaufkollaps.

*Störungen der Atmungsorgane*

*Häufig:* Dyspnoe, akute respiratorische Insuffizienz.

*Gelegentlich:* Tachypnoe, Epistaxis, Hämoptysen Bronchospasmus.

*Gastrointestinale Störungen*

*Sehr häufig:* Anstieg der Serumamylase (39%), Anstieg der Serumlipase (14%) (nicht in allen Fällen klinisch relevant).

*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Diarrhoe.

*Gelegentlich:* Dyspepsie, Obstipation, aufgetriebenes Abdomen.

*Funktionsstörungen der Leber und der Galle*

*Häufig:* Erhöhte Leberwerte (wie Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Laktatdehydrogenase, Gamma-Glutamyltransferase).

*Gelegentlich:* Hepatomegalie.

*Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

*Häufig:* Ausschlag.

*Gelegentlich:* Pruritus, Alopezie, Dermatitis, Arzneimittelexanthem, Petechien, Erythema multiforme.

*Funktionsstörungen des Muskelskelettsystems*

*Gelegentlich:* Rückenschmerzen.

*Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege*

*Häufig:* Niereninsuffizienz.

*Allgemeine Störungen und Reaktionen an der Applikationsstelle*

*Häufig:* Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Phlebitis, Erythem bzw. Irritation, Hämorrhagie), Müdigkeit, thorakale Schmerzen.

*Gelegentlich:* Periphere Ödeme, Unwohlsein, Asthenie.

**Überdosierung**

*Symptome*

Unter einer Dosierung von 600 mg Isavuconazol/Tag wurden im Vergleich zur therapeutischen Dosierung (d.h. 200 mg/Tag) unter anderem folgende Symptome häufiger beobachtet: Angst, Ruhelosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, orale Hypästhesien, Dysgeusie, Photophobie, Aufmerksamkeitsstörungen, Somnolenz, Hitzewallungen, Palpitationen, Tachykardie, Mundtrockenheit, Erbrechen, Diarrhoe und Arthralgien.

*Behandlung*

Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung sollte eine supportive Behandlung eingeleitet werden. Isavuconazol ist nicht dialysierbar.

**Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: J02AC05

*Wirkmechanismus*

Aktiver Wirkstoff von CRESEMBA ist Isavuconazol das sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung aus Isavuconazoniumsulfat gebildet wird (siehe «Pharmakokinetik»).

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 Struktur und Funktion der Zellmembran der Pilze geschwächt werden.

*Mikrobiologie*

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

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

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Breakpoints

	MHK Breakpoint (mg/l)	
	≤S (empfindlich)	>R (resistent)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Für die anderen *Aspergillus*-Species liegen derzeit keine ausreichenden Daten zur Festlegung klinischer Grenzwerte vor.

*In vitro*-Aktivität von Isavuconazol gegenüber Pilz-Species



Erreger	Wirksamer Konzentrationsbereich µg/ml (MHK 50 – MHK 90)
Üblicherweise empfindliche Keime:	
<i>Aspergillus fumigatus</i> *	1-2
<i>A. flavus</i> *	1-2
<i>A. niger</i> *	2-4
<i>A. terreus</i> °	0.5-1
<i>A. nidulans</i>	0.25-0.5
<i>Lichtheimia corymbifera</i> *	1-8
<i>L. ramosa</i>	1-4
<i>Rhizomucor pusillus</i>	1-2
<i>Rhizopus oryzae</i> *	1-4
<i>Rhizopus microsporus</i>	1-2
Keime, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann:	
<i>Mucor circinelloides</i>	8->16
Resistente Keime:	
<i>Scedosporium prolificans</i>	16_>16
*Erreger, gegen die in klinischen Studien eine Aktivität nachweisbar war. °Siehe unten unter «Klinische Wirksamkeit und Sicherheit».	

#### Resistenzmechanismus

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 Pilzstämme mit reduzierter *in vitro*-Empfindlichkeit gegenüber Isavuconazol berichtet, und eine Kreuzresistenz mit anderen Triazol-Antimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

#### Sicherheitspharmakodynamik

In einer QT-Studie an gesunden 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 Applikation [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 Applikation [90%-KI: -28,7; -20,4 ms].

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Invasive Aspergillose

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose wurde in einer doppelblinden, aktiv kontrollierten klinischen Studie an 516 Patienten mit invasiver Pilzinfektion untersucht, die durch *Aspergillus*-Species verursacht wurde. In der Intent-to-Treat (ITT)-Population erhielten je 258 Patienten Isavuconazol bzw. Voriconazol. Die Dosierung erfolgte dabei wie in «Dosierung / Anwendung» beschrieben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 45 Tage. Als Primärendpunkt war das allgemeine Ansprechen am Behandlungsende (End of Treatment, EOT) definiert, welches ein klinisches, mikrobiologisches und radiologisches Ansprechen voraussetzte.

In der myITT-Population, d.h. bei Patienten mit – basierend auf zytologischen, histologischen, Kultur- oder Galactomannan-Tests – gesicherter bzw. vermuteter invasiver Aspergillose, erhielten 123 Patienten Isavuconazol und 108 Patienten Voriconazol. In dieser Population konnte im Primärendpunkt non-inferiorität von Isavuconazol gegenüber Voriconazol gezeigt werden. Das allgemeine Ansprechen lag bei 35% für Isavuconazol und 38,9% für Voriconazol. Die bereinigte Therapiedifferenz (Voriconazol-Isavuconazol) betrug 4,0% (95%-Konfidenzintervall: -7,9; 15,9).

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

Im Tierversuch zeigte Isavuconazol bei *A. terreus* – im Gegensatz zu den übrigen *Aspergillus*-Species – keine Wirksamkeit. In den Phase III-Studien waren insgesamt 8 Patienten mit Infektionen durch *A. terreus* eingeschlossen. Die MHK-Werte der nachgewiesenen Stämme reichten dabei bis 2µg/ml. Mortalität (25%) und klinische Response waren bei diesen Patienten jenen in der Gesamtpopulation vergleichbar. Bei keinem dieser 8 Patienten wurde jedoch eine Erreger-Eradikation nachgewiesen. Die Beurteilung des radiologischen Befundes unterschied sich zwischen Data Review Board und jeweiligem Untersucher, d.h. gemäss der zentralen Analyse durch das Data Review Board konnte auch eine radiologische Response bei diesen Patienten nicht bescheinigt werden. Entsprechend lag die allgemeine Ansprechrate bei 0%.

##### Invasive Mukormykose

In einer offenen, unkontrollierten Studie erhielten 37 Patienten mit gesicherter bzw. vermuteter Mukormykose Isavuconazol mit demselben Dosierungsschema wie bei der Aspergillose. 21 dieser Patienten erhielten Isavuconazol als primäre Behandlung, die übrigen 16 bei Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorausgehenden antimykotischen Behandlung (hauptsächlich auf Amphotericin B basierende Therapien).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 84 Tage für die Gesamtpopulation der Mukormykose-Patienten und 102 Tage für jene Patienten, die zuvor keine Behandlung ihrer Mukormykose erhalten hatten. Bei Patienten mit vermuteter oder gesicherter Mukormykose betrug an Tag 84 die Gesamtmortalität 43,2% (16/37) (9/21 bei Patienten, die Isavuconazol als primäre Behandlung erhielten, sowie 7/16 bei vorbehandelten Patienten). Die Gesamterfolgsrate am Ende der Behandlung (EOT) lag bei 11/35, davon 5 vollständige und 6 partielle Responder. Bei weiteren 10/35 Patienten war der Krankheitsverlauf stabil. Von 9 Patienten mit durch *Rhizopus spp.* verursachter Mukormykose zeigten 4 Patienten ein positives Ansprechen auf Isavuconazol. Bei den 5 Patienten mit durch *Rhizomucor spp.* verursachter Mukormykose konnte kein positives Ansprechen beobachtet werden. Die klinischen Daten zu anderen Species sind sehr begrenzt.

Von den insgesamt 403 Patienten, die in den Phase-3-Studien mit Isavuconazol behandelt wurden, wiesen 20% eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf. Besondere Sicherheitsrisiken wurden bei diesen Patienten nicht beobachtet.

#### Pharmakokinetik

##### Absorption

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 zum aktiven Wirkstoff Isavuconazol hydrolysiert; die Plasmakonzentrationen des Prodrugs sind sehr gering und nach intravenöser Anwendung nur für kurze Zeit nachweisbar.

Nach oraler Einnahme von Isavuconazoniumsulfat bei gesunden Probanden erreichte der aktive Wirkstoff Isavuconazol ca. 2–3 Stunden nach einfacher und mehrfacher Gabe die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ). Bei therapeutischer Dosierung lag die  $C_{max}$  nach Mehrfachdosierung bei 7499 ng/mL.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Isavuconazol betrug nach oraler Anwendung einer Einzeldosis Isavuconazoniumsulfat 98%. Basierend auf diesen Ergebnissen sind die intravenöse und die orale Gabe ohne Dosisanpassung untereinander austauschbar.

##### Einfluss von Nahrung auf die Absorption

Die orale Einnahme von Isavuconazoniumsulfat entsprechend 400 mg Isavuconazol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit führte zu einer Reduktion der  $C_{max}$  von Isavuconazol um 9% und zu einer Erhöhung der AUC um 9%.

##### Distribution

Isavuconazol wird extensiv verteilt, mit einem durchschnittlichen Verteilungsvolumen im Flüssgleichgewicht (V<sub>ss</sub>) von ca. 450 l. Isavuconazol bindet stark (>99%) an humane Plasmaproteine, und zwar überwiegend an Albumin.

**Metabolismus**

*In vitro*-/*in vivo*-Studien ergaben, dass CYP3A4 und CYP3A5 sowie Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT) am Metabolismus von Isavuconazol beteiligt sind.

Nach Gabe von Einzeldosen von [Cyano- <sup>14</sup>C]-Isavuconazonium beim Menschen wurden zusätzlich zur aktiven Substanz (Isavuconazol) und dem inaktiven Spaltprodukt einige Nebenmetaboliten identifiziert. Ausser dem aktiven Wirkstoff 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 applizierten Dosis. Das inaktive Spaltprodukt wird hauptsächlich über den Stoffwechsel und die darauffolgende renale Ausscheidung der Metaboliten eliminiert.

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Isavuconazol liegt bei etwa 100 Stunden.

**Linearität/Nicht-Linearität**

Die Pharmakokinetik von Isavuconazol verhält sich nach Mehrfachdosierung bis zu einer Dosis von 600 mg pro Tag dosisproportional.

**Kinetik spezieller Patientengruppen**

**Kinder und Jugendliche**

Die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Probanden mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung wurden im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion keine klinisch relevanten Veränderungen der C<sub>max</sub> oder AUC von Isavuconazol beobachtet (siehe «Dosierung / Anwendung»). 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<sup>2</sup> auf. Isavuconazol ist nicht dialysierbar.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Bei Anwendung einer Einzeldosis von 100 mg Isavuconazol bei 32 Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klassifikation A) und 32 Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) (16 intravenös und 16 oral behandelte Patienten je Child-Pugh-Klasse) wurden die unten aufgeführten Veränderungen der Kleinste-Quadrat-Mittelwert (LSM) der Isavuconazol -AUC und -C<sub>max</sub> im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion beobachtet (siehe «Dosierung / Anwendung»):

Parameter	Leberfunktionsstörung	Verhältnis (%) Eingeschränkt/normal			
		Zirrhose- Patienten		Hepatitis B/C- Patienten	
		IV	Oral	IV	Oral
AUC <sub>inf</sub>	Leicht	159	218	148	141
	Moderat	219	141	206	185
AUC <sub>last</sub>	Leicht	131	142	130	127
	Moderat	163	111	169	130
C <sub>max</sub>	Leicht	86	86	92	137
	Moderat	77	55	74	79

IV = Intravenös

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde CRESEMBA nicht untersucht.

**Präklinische Daten**

Isavuconazol hemmte den hERG-Kaliumkanal und den L-Typ-Calciumkanal mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC<sub>50</sub>) von 5,82 µM bzw. 6,57 µM (das 34- bzw. 38-Fache der humanen nicht proteingebundenen C<sub>max</sub> bei der empfohlenen Höchstdosis beim Menschen). Bei den an Affen durchgeführten toxikologischen Studien mit wiederholter Gabe über 39 Wochen wurde bei Dosierungen von bis zu 40 mg/kg/Tag (das 2,1-Fache der empfohlenen klinischen Erhaltungsdosis in mg/m<sup>2</sup>/Tag) keine Verlängerung der frequenzkorrigierten QT-Zeit gezeigt.

**Mutagenität/Kanzerogenese**

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

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

**Reproduktionstoxikologie**

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.

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

Die orale Verabreichung von Isavuconazol mit einer Dosis bis zu 90 mg/kg/Tag (das 2,3-Fache der klinischen Erhaltungsdosis in mg/m<sup>2</sup>/Tag) hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten.

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

**Sonstige Hinweise**

**Inkompatibilitäten**

**Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:**

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Das Arzneimittel darf nur mit den unter Hinweise für die Handhabung aufgeführten Infusionslösungen gemischt werden.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

**Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:**

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

Aus mikrobiologischer Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Rekonstitution und anschliessender Verdünnung verwendet werden.

**Besondere Lagerungshinweise**

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

*Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:*

Im Kühlschrank (2-8 °C) lagern. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und/oder verdünnten Arzneimittels siehe «Haltbarkeit».

*Hartkapseln:*

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

*Hinweise für die Handhabung*

*Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:*

Jede Durchstechflasche ist ausschliesslich zum Einmalgebrauch bestimmt. CRESEMBA muss vor der Infusion rekonstituiert und anschliessend weiter verdünnt werden.

*Rekonstitution*

5 ml Aqua ad injectionem in die Durchstechflasche geben und das Pulver vollständig auflösen. Die rekonstituierte Lösung ist visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Das rekonstituierte Konzentrat muss klar und ohne sichtbare Partikel sein.

*Zubereitung der intravenösen Infusion und Anwendung:*

Nach der Rekonstitution muss der gesamte Inhalt des rekonstituierten Konzentrats aus der Durchstechflasche entnommen und in einen Infusionsbeutel gegeben werden, der mindestens 250 ml Injektionslösung – Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) oder Dextrose-Lösung 50 mg/ml (5%) – enthält. Die Infusionslösung enthält dann ca. 1,5 mg/ml Isavuconazoniumsulfat (entspricht etwa 0,8 mg Isavuconazol pro ml). 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 mit Hilfe 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. Die Infusionsdauer sollte mindestens eine Stunde betragen.

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

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, muss 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 sind unter «Haltbarkeit» nachzulesen.

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

**Zulassungsnummer**

66173 (Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) (Swissmedic).

66172 (Hartkapseln) (Swissmedic).

**Zulassungsinhaber**

Basilea Pharmaceutica International AG

Grenzacherstrasse 487

4005 Basel

**Auslieferung**

Pfizer PFE Switzerland GmbH, Zürich

**Stand der Information**

August 2017

**Packungen**

	Menge	Abgabekat.
CRESEMBA Kaps 100 mg	Blister 14 Stk	A
CRESEMBA Trockensub 200 mg	Vial 1 Stk	A

Publiziert am 29.12.2017