

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA)

Pfizer Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Chemische, zweidimensionale Strukturformel von Isavuconazol in der aktiven Form.	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Antimykotika aus der Gruppe der Triazole.	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Kohlenstoffatom (Carbon)
P450	Enzym aus der Gruppe der Cytochrom P450 (CYP) Monooxygenasen
CYP51	Lanosterol-14 α -Demethylase (auch Erg11), gehört zur Gruppe der Cytochrom P450 Monooxygenasen 51
ECIL-8	8th European Conference on Infections in Leukaemia
EU	Europäische Union
Erg11	Lanosterol-14 α -Demethylase (auch CYP51), kodiert durch das Erg11-Gen
F	Fluoratom (Flourine)
H	Wasserstoffatom (Hydrogen)
i. v.	intravenös
LDM	Lanosterol-14 α -Demethylase (auch Erg11 oder CYP51)
M	Mucorales
Me	Methylgruppe
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N	Stickstoffatom (Nitrogen)
nm	Nanometer
O	Sauerstoffatom (Oxygen)
PZN	Pharmazentralnummer
QTc	Messgröße bei der Auswertung des Elektrokardiogramms
S	Schwefelatom (Sulfur)
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Isavuconazol (Prodrug: Isavuconazoniumsulfat)
Handelsname:	CRESEMBA
ATC-Code:	J02AC05
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11193172	EU/1/15/1036/002	100 mg	14 Hartkapseln
12502965	EU/1/15/1036/001	200 mg	10 ml-Durchstechflasche
19363248	EU/1/15/1036/003	40 mg	35 Hartkapseln
mg: Milligramm, ml: Milliliter, PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung von

- invasiver Aspergillose
- Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist (1).

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

Das vorliegende Dossier befasst sich mit der Zulassungserweiterung für **Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr**, wovon Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis unter 18 Jahren umfasst sind.

Strukturelle Eigenschaften und Wirkmechanismus von Isavuconazol

Isavuconazol wird als Isavuconazoniumsulfat, der inaktiven Vorstufe, intravenös (i. v.) mittels Infusion oder oral in Form von Hartkapseln verabreicht (1).

Die aktive Form von Isavuconazol entsteht bei intravenöser Verabreichung im Blut bzw. bei oraler Gabe im Gastrointestinaltrakt durch hydrolytische Spaltung der inaktiven Vorstufe Isavuconazoniumsulfat über Enzyme aus der Gruppe der Esterasen, vorwiegend durch Butyrylcholinesterasen (1-3).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Isavuconazol ist ein Molekül, das heterocyclische Ringstrukturen in Form von fünfgliedrigen stickstoffhaltigen chemischen Verbindungen enthält, sogenannte Azole. Aufgrund der drei enthaltenen Stickstoffatome in einem der Azolringe (Triazol) und den antimykotischen Eigenschaften des Gesamtmoleküls wird Isavuconazol in die Gruppe der Triazol-Antimykotika eingeordnet (4, 5). Isavuconazol gehört zur zweiten Generation der Triazol-Antimykotika, da es zusätzlich zum Triazolring auch über einen 1,3- Thiazolring (Azolring substituiert mit Schwefel) verfügt (Abbildung 2-1) (5, 6).

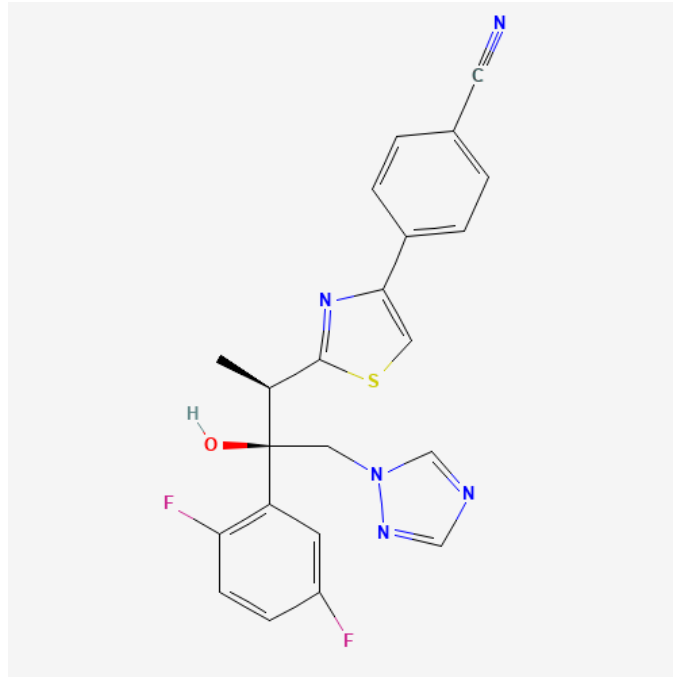


Abbildung 2-1: Chemische, zweidimensionale Strukturformel von Isavuconazol in der aktiven Form.

Quelle: (5)

Analog zu anderen Antimykotika aus der Azol-Gruppe entfaltet Isavuconazol seine Wirkung, indem es die Aktivität des Enzyms Lanosterol-14 α -Demethylase (LDM) inhibiert und somit in die Ergosterol-Biosynthese eingreift, wodurch die Zellmembran der Pilze destabilisiert wird (1, 7). Das Enzym LDM gehört zu den Cytochrom-P450 Enzymen (CYP51-Subklasse) und katalysiert den ersten Zwischenschritt bei der Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol, indem es Lanosterol demethyliert (8, 9).

Ergosterol ist ein Mykosterin, das als Bestandteil der Zellmembran von Pilzen wichtige strukturelle und funktionelle Aufgaben einnimmt. Die Inhibition der LDM führt zu einer herabgesetzten Ergosterol-Konzentration in der Zellmembran der Pilze sowie zu einer Akkumulation toxischer methylierter Sterolvorstufen (z. B. 14 α -methyliertes Lanosterol), welche zu einer verminderten Membranfluidität und -integrität, einer gesteigerten Membranpermeabilität und somit zum Struktur- und Funktionsverlust der Zellmembran der Pilze führen (Abbildung 2-2). Dies ist mit einer Wachstums- und Replikationsinhibition der Pilze assoziiert und geht letztlich mit dem Zelltod und der Zellyse einher (1, 7, 10).

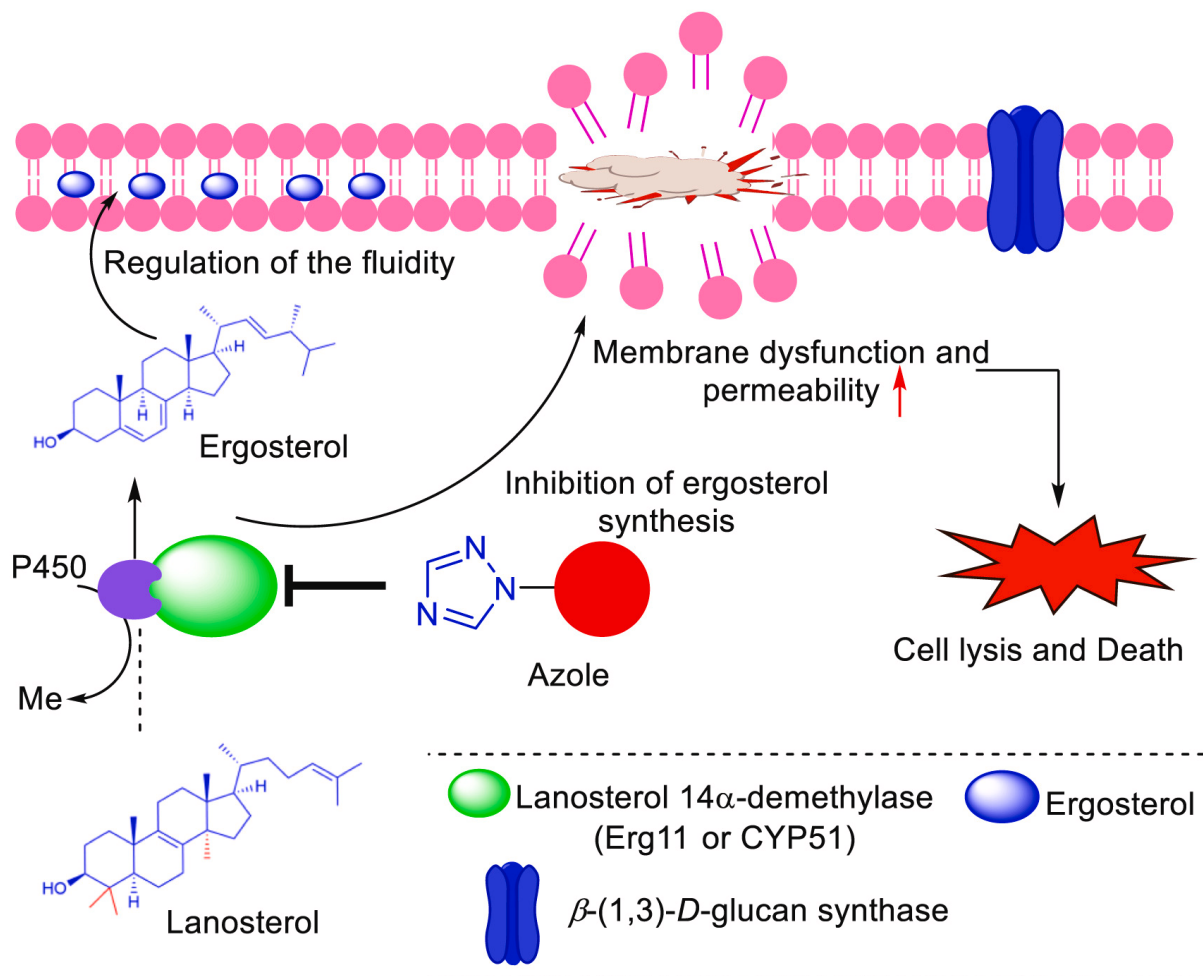


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Antimykotika aus der Gruppe der Triazole.

CYP51: Lanosterol-14 α -Demethylase (auch Erg11) (gehört zur Gruppe der Cytochrom P450 Monoxygenasen 51), Erg11: Lanosterol-14 α -Demethylase (auch CYP51) (kodiert durch das Erg11-Gen), Me: Methylgruppe, P450: Enzym aus der Gruppe der Cytochrom P450 (CYP) Monoxygenasen

Quelle: (10)

Auf molekular-mechanistischer Ebene erfolgt die Inhibition der LDM, indem der Seitenarm (eine [N-(3-Acetoxypropyl)-N-Methylamino]-Carboxymethyl-Gruppe) des aktiven Isavuconazols das gesamte Isavuconazol-Molekül sterisch so im Zytoplasma ausrichtet, dass der Stickstoff (N) des Triazolrings mit der Häm-Einheit der aktiven Bindestelle im CYP51-Protein des Pilzes interagieren kann (3, 7). Das Potenzial der sterischen Ausrichtung von Isavuconazol ist mit einem breiten Wirkspektrum gegen Mykopathogene aus der Spezies *Aspergillus* und der Ordnung Mucorales verbunden, welches andere Azole wie Itraconazol und Voriconazol nicht aufweisen (11, 12).

Molekularbedingte Herausstellungsmerkmale von Isavuconazol gegenüber anderen Triazol-Antimykotika sowie Polyen-Antimykotika

Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit der hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, auch bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen (13). Auch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sieht durch die Eingruppierung von *A. fumigatus* in die höchste Stufe (*critical group*) bzw. von Mucorales-Erregern in die zweithöchste Stufe (*high group*) der Pilzerreger-Prioritätsliste eine besondere Gefährdung, die von Aspergillose- bzw. Mukormykose-Erregern ausgehen (14). Die Erregeridentifizierung ist auf Basis der derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden herausfordernd und findet somit oft verzögert statt. Eine genaue Kenntnis des krankheitsauslösenden Schimmelpilzes ist jedoch von großer Bedeutung, da die Therapie der Aspergillose und der Mukormykose unterschiedlich ist und Schimmelpilze nicht auf alle Antimykotika gleichermaßen ansprechen. Eine frühzeitige und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg (15-19).

Im Hinblick auf die Herausforderung bei der frühen Erregeridentifizierung hat Isavuconazol in der Wirkstoffklasse der Triazole einen entscheidenden Vorteil: Isavuconazol hat ein **breites Wirkspektrum** und deckt als einziges Azol die beiden häufigsten Schimmelpilzerreger *Aspergillus* und Mucorales ab. Isavuconazol kann als einziges mukorwirksames Triazol-Antimykotikum das zentrale Nervensystem (ZNS) erreichen (1). Diese **ZNS-Gängigkeit** ist insbesondere bei Patient:innen mit noch nicht differenzierter ZNS-Infektion mit Schimmelpilzen nützlich. Eine Beteiligung des ZNS bei pulmonalen Infektionen mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig und führt in der Regel zu neurologischen Spätschäden (20-22).

Die **lineare Pharmakokinetik** von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ein **geringeres Wechselwirkungspotenzial** mit anderen Arzneimitteln ergibt (18, 23-26). Eine routinemäßige Spiegelkontrolle (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist aus diesen Gründen nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert (18, 23-27).

Isavuconazol weist im Vergleich zum Polyen Amphotericin B und zu anderen Azolen eine **geringeres Nephrotoxizitätspotenzial** auf. Die Nephrotoxizität beruht bei Azolen vermutlich auf dem Zusatz von Cyclodextrin in der parenteralen Darreichungsform, auf die bei Isavuconazol verzichtet werden kann. Damit erlaubt Isavuconazol einen uneingeschränkten Einsatz bei Patient:innen mit Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades (1, 18, 24). Im Triazolvergleich wurde ebenso eine **geringere Lebertoxizität** beobachtet (7, 24, 28-31). Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika ruft Isavuconazol **keine QTc-Verlängerung** hervor (18, 24, 32). Isavuconazol ist seit ca. 10 Jahren erprobt und weist unter den schimmelpilzwirksamen Antimykotika, auch im Versorgungsalltag, ein verbessertes Sicherheitsprofil auf.

Darüber hinaus bietet Isavuconazol gegenüber anderen Triazol-Antimykotika besondere **Vorteil in der Darreichung**. So ist die Einnahme von Isavuconazol in der Phase der Erhaltungsdosis lediglich einmal am Tag erforderlich und vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängig. Die Substanz ist sowohl in oraler als auch intravenöser Form verfügbar und durch die 98 %-ige Bioverfügbarkeit der oralen Darreichungsform beliebig gegen die intravenöse Form austauschbar (1). Dies erleichtert die Umstellung von der stationären in die ambulante Weiterbehandlung deutlich. Da die vorliegende Patientenpopulation schwerwiegende Grunderkrankungen aufweist, die eine medikamentöse Therapie – häufig mit mehreren Substanzen – notwendig macht, spielen Arzneimittelwechselwirkungen bei der Therapie einer invasiven Aspergillose bzw. einer Mukormykose eine wichtige Rolle.

Die derzeitig verfügbaren Therapieoptionen sind gerade für pädiatrische Patient:innen limitiert und somit der Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose reduzieren, sehr hoch. Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische Leitlinie der 8th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8) bereits seit dem Jahr 2020, trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung, den höchsten (invasive Aspergillose) bzw. zweithöchsten (Mukormykose) Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus (16). Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr steht nun auch dieser Patientenpopulation eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der 10-jährigen Anwendung bei Erwachsenen ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil aufweist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose . ^{b,c}	ja	22.08.2024	A
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. ^{b,c}	ja	22.08.2024	B
Quelle: (1) a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Zulassung der unterschiedlichen Darreichungsformen ist auf folgende Populationen begrenzt: - Erwachsene: CRESEMBA 200 mg Pulver, CRESEMBA 100 mg Hartkapseln - Kinder und Jugendliche von 6-< 18 Jahren: CRESEMBA 200 mg Pulver, CRESEMBA 40 mg Hartkapseln, CRESEMBA 100 mg Hartkapseln - Kinder im Alter von 1-< 6 Jahren: CRESEMBA 200 mg Pulver c: Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen. Inkl.: inklusive, mg: Milligramm			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus den Fachinformationen von Isavuconazol (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit <ul style="list-style-type: none"> • invasiver Aspergillose und • Mukormykose bei Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. 	15. Oktober 2015 Verlängerung: 13. August 2020

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 stammen aus den Fachinformationen von Isavuconazol (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Quellen für die Angaben in Abschnitt 2.1 und Abschnitt 2.2 stammen aus den Fachinformationen von Isavuconazol (1) und einer nicht systematischen Literaturrecherche (Stand: 28.05.2024).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
2. Pettit NN, Carver PL. Isavuconazole: A New Option for the Management of Invasive Fungal Infections. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):825-42.
3. Falci DR, Pasqualotto AC. Profile of isavuconazole and its potential in the treatment of severe invasive fungal infections. *Infect Drug Resist.* 2013;6:163-74.
4. Zhang T, Shen Y, Feng S. Clinical research advances of isavuconazole in the treatment of invasive fungal diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1049959.
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 6918485, Isavuconazole. 2024. Aufgerufen am: 09.08.2024. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isavuconazole>.
6. Ol'khovich M, Sharapova A, Blokhina S, Perlovich G. Isavuconazole: Thermodynamic Evaluation of Processes Sublimation, Dissolution and Partition in Pharmaceutically Relevant Media. *Molecules.* 2021;26(16).
7. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4).
8. Lepesheva GI, Waterman MR. Structural basis for conservation in the CYP51 family. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1814(1):88-93.
9. Sagatova AA, Keniya MV, Wilson RK, Monk BC, Tyndall JD. Structural Insights into Binding of the Antifungal Drug Fluconazole to *Saccharomyces cerevisiae* Lanosterol 14 α -Demethylase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4982-9.
10. Hussain MK, Ahmed S, Khan A, Siddiqui AJ, Khatoon S, Jahan S. Mucormycosis: A hidden mystery of fungal infection, possible diagnosis, treatment and development of new therapeutic agents. *Eur J Med Chem.* 2023;246:115010.
11. Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1033-44.
12. Livermore J, Hope W. Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(6):759-65.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
14. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
15. Arrieta AC, Lee A, Tran MT. Invasive Mold Infections in Children: Navigating Troubled Waters with a Broken Compass. *Infect Dis Ther*. 2023;12(6):1465-85.
16. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-e69.
17. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-94.
18. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR, 3rd. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0017722. Epub 2022/08/16.
19. Teng P, Han X, Zhang S, Wei D, Wang Y, Liu D, et al. Mixed invasive pulmonary *Mucor* and *Aspergillus* infection: a case report and literature review. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(07):854-6.
20. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-van Ulzen K, Brüggemann R, Verweij P, Warris A. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Medical mycology case reports*. 2014;4:8-11. Epub 2014/03/14.
21. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a University Hospital. *Journal of Infection*. 1996;33(1):23-32.
22. Lauten M, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, Mücke U, et al. Invasive mold disease of the central nervous system in children and adolescents with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 29 contemporary patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(8):e27806.
23. Andes D, Azie N, Yang H, Harrington R, Kelley C, Tan RD, et al. Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3398-406. Epub 2016/03/24.
24. Batista MV, Ussetti MP, Jiang Y, Neofytos D, Cortez AC, Feriani D, et al. Comparing the Real-World Use of Isavuconazole to Other Anti-Fungal Therapy for Invasive Fungal Infections in Patients with and without Underlying Disparities: A Multi-Center Retrospective Study. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2). Epub 2023/02/26.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

25. Klatt ME, Eschenauer GA. Review of Pharmacologic Considerations in the Use of Azole Antifungals in Lung Transplant Recipients. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2). Epub 2021/01/28.
26. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(2):201-11. Epub 2008/01/04.
27. Gu TM, Lewis JS, 2nd, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2021;28(6):1357-62. Epub 2021/07/02.
28. DiPippo AJ, Kontoyiannis DP. Lack of Toxicity With Long-term Isavuconazole Use in Patients With Hematologic Malignancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(9):1624-7. Epub 2019/03/13.
29. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses*. 2019;62(1):81-6.
30. Hamed K, Engelhardt M, Kovanda LL, Huang JJ, Yan J, Aram JA. Post-hoc analysis of the safety and efficacy of isavuconazole in older patients with invasive fungal disease from the VITAL and SECURE studies. *Scientific reports*. 2023;13(1):6730. Epub 2023/05/15.
31. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):760-9. Epub 2015/12/20.
32. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(6):782-90. Epub 2017/01/12.