驅黴霸 200 毫克注射劑
CRESEMBA 200 mg powder for concentrate for solution for infusion

衛部藥輸字第 **027796** 號
本藥限由醫師使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

每支小瓶含有 200 mg isavuconazole（相當於 372.6 mg isavuconazonium sulfate）。

有關賦形劑的完整列表，請參閱 1.2 節。

1.2 賦形劑

Mannitol
Sulfuric acid（用於調整 pH 值）

1.3 劑型

凍晶注射劑

1.4 藥品外觀

白色至黃色粉末

2. 適應症

適用於治療 1 歲以上，且有以下情形的病人：
(1) 罹患侵犯性麴菌症（invasive aspergillosis）。
(2) 罹患白黴菌病（mucormycosis）且不適合接受 amphotericin B。

- 說明：應考量抗黴菌劑的正式適當使用準則。

使用
開始抗黴菌劑治療前應取得黴菌培養檢體並進行其他相關實驗室（包含組織病理學）檢測，以分離並辨識致病原。在得到培養結果和獲悉其他實驗室檢測報告前可先開始進行治療，然而一旦取得上述結果時，應根據報告內容調整抗黴菌劑治療。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

CRESEMBA 僅能以靜脈輸注方式給藥：靜脈輸注的時間最少為 1 小時，以降低輸注相關反應的風險。有關本藥品調製方式及靜脈輸注相關之重要說明，請參閱 3.2 節。

用量
下表提供了建議劑量的詳細資訊：

表 1 建議劑量

	起始劑量 **（最初 48 小時內，每 8 小時一次）**[1]	**維持劑量（每天一次）**[2]
成人	200 mg isavuconazole（一小瓶）[3]	200 mg isavuconazole（一小瓶）[3]
1 歲至未滿 18 歲的兒童病人		
體重 ≥37 kg	200 mg isavuconazole（一小瓶）[3]	200 mg isavuconazole（一小瓶）[3]
體重 < 37 kg	5.4 mg/kg isavuconazole	5.4 mg/kg isavuconazole

[1] 總共投予六次。
[2] 維持劑量：自最後一劑起始劑量後 12 至 24 小時起開始。
[3] 調配和稀釋後使用。

對任何兒童病人投予的任何個別起始劑量或每天維持劑量的最大值為 200 mg isavuconazole。

治療持續時間應由臨床反應決定（參閱第 12 節）。

有關 6 個月後的長期治療，應謹慎考量利益與風險的平衡（參閱第 12 和 10.3 節）。

轉換為口服 isavuconazole
CRESEMBA 有口服硬膠囊之製劑。根據高口服生體可用率（98%，參閱第 11 節），在臨床上需要時，可在靜脈輸注和口服之間轉換。有關詳細的建議劑量，請參閱 CRESEMBA 硬膠囊之仿單第 3.1 節。

用法

靜脈輸注用。

處理或投予藥品前的注意事項
CRESEMBA 必須經調配然後進一步稀釋至相當於 0.4 至 0.8 mg/mL isavuconazole 範圍的濃度，靜脈輸注的時間最少為 1 小時，以降低輸注相關反應的風險。應避免使用更高的濃度，因為這些可能會在輸注部位引起局部刺激。輸注必須透過含有以聚醚碸 (polyether sulfone；PES) 製成之管路內濾膜（孔徑 0.2 μm 至 1.2 μm）的輸注組投予。CRESEMBA 只能以靜脈輸注的方式給予。

有關投予前的 CRESEMBA 調配和稀釋的詳細說明，請參閱以下章節。

3.2 調製方式

<u>調配</u>

調配一支輸注溶液用濃縮粉劑小瓶時，應在小瓶內加入 5 mL 注射用水。調配後的濃縮液每 mL 含有 40 mg isavuconazole。 應輕輕搖晃小瓶，使粉末完全溶解。應目視檢查調配後的溶液是否有顆粒物質與變色情況。調配後的濃縮液應呈透明，且無可見顆粒。必須在給藥前進一步稀釋。

<u>稀釋</u>

成人和體重在 37 kg 以上的兒童病人：

調配完成後，應自小瓶內取出全部的調配後濃縮液內容物，加入含有 250 mL 可相容稀釋液（sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) 注射液或 50 mg/mL (5%) dextrose 溶液）的輸注袋內。輸注液含有約 isavuconazonium sulfate 1.5 mg/mL（相當於每毫升約 0.8 mg isavuconazole）。

體重低於 37 kg 的兒童病人：

輸注液的最終濃度應在每 mL 0.4 至 0.8 mg isavuconazole 的範圍內。應避免使用更高的濃度，因為這些可能會在輸注部位引起局部刺激。

為了取得最終濃度，應從小瓶中取出根據兒童給藥建議（參閱第 3.1 節）的適當體積的調配後濃縮液，並將其加入含有適量稀釋液的輸注袋中。
輸注袋的適當體積計算如下：

[所需劑量 (mg)/最終濃度 (mg/mL)] – 濃縮液體積 (mL)

可使用 9 mg/mL (0.9%) 氯化鈉溶液或 50 mg/mL (5%) 葡萄糖溶液稀釋濃縮液。

<u>投予</u>

將調配後濃縮液進一步稀釋後，稀釋液可能會出現細微的白色至透明且不會沉澱的 isavuconazole 顆粒（但將使用管路內濾膜除去）。稀釋液應輕輕混合，或應滾動輸注袋，以將形成顆粒的情況減至最少。應避免不必要的震動或劇烈搖晃溶液，不可使用氣動輸送系統（pneumatic transport system）。

輸注液必須透過含有以聚醚碸 (polyether sulfone；PES) 製成之管路內濾膜（孔徑 0.2 µm 至 1.2 µm）的輸注組投予。可以使用輸注幫浦，並且必須置於輸注組之前。無論使用何種輸注容器尺寸，都應投予容器的整個體積，以確保投予完整劑量。

Isavuconazole 不應與其他輸注產品共用相同的輸注管路或套管。輸注 CRESEMBA 前後應使用 sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) 注射液或 50 mg/mL (5%) dextrose 溶液沖洗靜脈輸注管路。

在可能的情況下，應在調配與稀釋後 6 小時內於室溫下完成靜脈輸注 isavuconazole。若不可能做到此點，應在稀釋後立即冷藏輸注液（2 °C 至 8 °C），且應在 24 小時內完成輸注。不可冷凍輸注液。有關本藥品調配和稀釋後儲存條件的其他資料，請參閱第 13.2 節。

不相容性

在無相容性試驗的情況下，本藥品絕對不得與其他藥品混合，但不包括上節所述者。

3.3 特殊族群用法用量

老年人
對於老年病人，無需調整劑量；然而，老年病人的臨床經驗有限。

腎功能不全
腎功能不全的成人病人（包括末期腎病病人）無需調整劑量（參閱第 11 節）。

由於沒有可用的相關資料，因此無法針對腎功能不全的兒童病人提出建議劑量。

肝功能不全

輕度或中度肝功能不全的成人病人（Child-Pugh A 級和 B 級）無需調整劑量（參閱第 6.6 節和第 11 節）。

尚未在重度肝功能不全（Child-Pugh C 級）的成人病人中進行 isavuconazole 研究。除非認為潛在效益大於風險，否則不建議在這些病人中使用（參閱第 6.6、8.1 和 11 節）。

由於沒有可用的相關資料，因此無法針對肝功能不全的兒童病人提出建議劑量。

兒童族群
尚未建立在未滿 1 歲之兒童病人使用 isavuconazole 的安全性與療效。

4. 禁忌

- CRESEMBA 禁用於已知對 isavuconazole 或本品之賦形劑過敏者（參閱第 1.2 節）。
- 禁止 CRESEMBA 與強效 CYP3A4 抑制劑併用，如 ketoconazole，或高劑量 ritonavir（每 12 小時 400 mg），因強效 CYP3A4 抑制劑會顯著提高 isavuconazole 的血漿濃度（參閱第 7 節）。
- 禁止 CRESEMBA 與 強效 CYP3A4 誘導劑併用，如 rifampin、carbamazepine 和聖約翰草（St. John’s wort），或長效型 barbiturate 類藥物，因強效 CYP3A4 誘導劑會顯著降低 isavuconazole 的血漿濃度（參閱第 7 節）。
- CRESEMBA 會縮短 QTc 間期且與劑量相關。患有遺傳性短 QT 症候群的病人禁止使用 CRESEMBA（參閱第 5.1 節）。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

<u>過敏</u>

對 isavuconazole 過敏可能引起不良反應，包括：過敏性反應、低血壓、呼吸衰竭、呼吸困難、藥疹、搔癢、和皮疹（參閱第 8.1 節）。若發生過敏性反應，應立即停用 isavuconazole 並開始適當的藥物治療。

對其他 azole 類抗黴菌劑過敏的病人應謹慎開立 isavuconazole。

<u>輸注相關反應</u>

靜脈輸注 isavuconazole 時曾通報發生輸注相關反應，包括低血壓、呼吸困難、頭暈、感覺異常、噁心、和頭痛（參閱第 8.1 節）。若發生這些反應，應停止輸注。

<u>嚴重皮膚不良反應</u>

Azole 類抗黴菌劑治療曾通報發生嚴重皮膚不良反應，例如 史蒂芬強生(Stevens-Johnson) 症候群。若病人發生嚴重皮膚不良反應，應停用 CRESEMBA。

<u>心血管</u>

QT 間隔縮短

CRESEMBA 不可使用於患有遺傳性短 QT 症候群的病人（參閱第 4 節）。

在一項對於健康人體受試者進行的 QT 試驗中，isavuconazole 會引起與濃度相關的 QTc 間隔縮短。在 200 mg 劑量療程中，與安慰劑間的最小平方平均值 (least squares mean, LSM) 差異為給藥後 2 小時的 13.1 ms [90% CI: 17.1, 9.1 ms]。當劑量增加至 600 mg 時，與安慰劑間的 LSM 差異為給藥後 2 小時的 24.6 ms [90% CI: 28.7, 20.4 ms]。

若病人同時服用已知會縮短 QT 間隔的其他藥物（例如：rufinamide）時，必須謹慎開立 CRESEMBA。

<u>肝臟轉胺酶升高或肝炎</u>

臨床試驗中曾通報發生肝臟轉胺酶升高（參閱第 8.1 節）。極少發生因肝臟轉胺酶升高而需要停用 CRESEMBA 的情況。臨床上需要時，應考慮監測肝臟酵素。肝炎曾被報導發生於使用 azole 類抗黴菌劑包含 CRESEMBA 的病人。

<u>臨床資料的限制</u>

Isavuconazole 治療白黴菌病的臨床資料僅有一項前瞻性非對照臨床試驗，對象為接受 isavuconazole 作為主要治療、或不適合接受其他抗黴菌劑治療（主要為 amphotericin B）的經確認或可能患有白黴菌病的 37 位成人病人。

有關個別毛黴目(Mucorales)物種的臨床療效資料非常有限，一般僅有一或二位病人（參閱第 12 節）。目前僅取得一個小型病例子集的感受性資料。這些資料顯示，isavuconazole 在試管內試驗中所需的抑制濃度在毛黴目中的各屬/物種間變化極大，一般高於抑制麴黴菌屬物種的濃度。應注意的是，尚未對於白黴菌病進行劑量尋找試驗，且病人均接受相同於治療侵犯性麴菌症的 isavuconazole 劑量。

5.3 操作機械能力

Isavuconazole 對於駕駛及操作機械能力可能會造成中等影響。若發生意識混淆、嗜睡、昏厥、和/或頭昏的症狀，應避免駕駛或操作機械。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前尚無 CRESEMBA 使用於懷孕婦女的資料。

動物試驗已顯示生殖毒性。在大鼠與兔子試驗中，給與全身暴露量低於治療濃度的 isavuconazole 時，涉及子代骨骼異常（發育不全的額外肋骨）的發生率表現出劑量相關性的增加。在大鼠試驗中，也觀察到子代顴骨弓融合發生率表現出劑量相關性的增加。

懷孕期間至斷奶期給予大鼠 isavuconazonium sulfate 90 mg/kg/day（約為人體臨床維持劑量 200 mg isavuconazole 全身暴露量的 1.0 倍）時，顯示增加幼鼠週產期死亡率。在子宮內暴露於活性部分 isavuconazole 未影響存活幼鼠的生殖力或正常發育。

目前仍不知道對於人體的可能風險。

CRESEMBA 不得使用於懷孕期間，除非病人患有嚴重或可能危及生命的黴菌感染，且使用 isavuconazole 的預期利益高於對胎兒的可能風險時。

6.2 哺乳

目前取得的動物藥效學/毒理學資料顯示 isavuconazole/代謝物會分泌至乳汁中。 於哺乳大鼠靜脈輸注以 ^{14}C 標記之 isavuconazonium sulfate 後，在乳汁中測得放射性。

無法排除對新生兒和嬰兒有害的風險。

CRESEMBA 治療期間應停止哺乳。

6.3 有生育能力的女性與男性

CRESEMBA 不建議使用於未採取避孕措施的具生育能力女性。

生育力

目前尚無 isavuconazole 對於人體生育力影響的資料。動物試驗未顯示對於雄性或雌性大鼠生育力的影響（參閱第 10.3 節）。

6.6 肝功能不全

CRESEMBA 尚未在重度肝功能不全病人（Child-Pugh 等級 C）進行研究。不建議使用於此類病人，除非可能的利益高於風險。應密切監測這些病人可能的藥物毒性。參閱第 3.1、8.1 和 11 節。

7. 交互作用

Isavuconazole 是 CYP3A4 的敏感受質。CYP3A4 抑制劑或誘導劑可能會改變 isavuconazole 的血漿濃度。

Isavuconazole 是中效 CYP3A4 抑制劑及 P-醣蛋白 (P-gp) 和有機陽離子轉運蛋白 2（OCT2）的弱效抑制劑。

已進行藥物交互作用試驗探討併用藥物對 isavuconazole 藥物動力學的影響，以及 isavuconazole 對併用藥物的藥物動力學造成之影響（參閱第 11 節）。

表 2 影響 CRESEMBA 藥物動力學之藥物

	建議	說明
Ketoconazole	禁止與所有強效 CYP3A4 抑制劑併用	當與 ketoconazole 併用時，isavuconazole 的暴露量增加超過 5 倍。
Lopinavir/ritonavir[a]	當CRESEMBA 與 lopinavir/ritonavir 併用時應謹慎	當與 lopinavir/ritonavir 併用時，isavuconazole 的暴露量增加 96%。
Rifampin	禁止與所有強效 CYP3A4 誘導劑併用	當與 rifampin 併用時，isavuconazole 的暴露量降低 97%。

[a] 400 mg lopinavir 與 100 mg ritonavir 合併使用。

表 3 CRESEMBA 對其他藥物之藥物動力學影響

	建議	說明
Lopinavir/ritonavir[a]	謹慎使用	同時使用 lopinavir/ritonavir 與 CRESEMBA 會導致 lopinavir 和 ritonavir 暴露量減低，可能因此失去抗病毒療效。
Atorvastatin	謹慎使用	同時使用 atorvastatin 與 CRESEMBA 時須謹慎，因atorvastatin的暴露量可能會上升。應監測病人是否出現使用 atorvastatin 的典型不良反應。
Cyclosporine	謹慎使用	同時使用 cyclosporine 與 CRESEMBA 會導致 cyclosporine暴露量上升。應監測 cyclosporine 的藥物濃度，並視需要調整劑量。
Sirolimus	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 sirolimus 會導致 sirolimus 暴露量上升。應監測 sirolimus 的藥物濃度，並視需要調整劑量。
Tacrolimus	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 tacrolimus 會導致 tacrolimus 暴露量上升。應監測 tacrolimus 的藥物濃度，並視需要調整劑量。
Midazolam	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 midazolam 會導致 midazolam 暴露量上升。當與 isavuconazole 併用時，應考慮調降 midazolam 的劑量。
Bupropion	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 bupropion 會導致 bupropion 暴露量下降。當與 CRESEMBA 併用時，可能需要增加 bupropion 的劑量，但不應超過最高建議劑量。
Mycophenolate Mofetil	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 MMF 會導致 MMF 暴露量上升。應監測同時接受 CRESEMBA 與 MMF 的病人是否出現 MPA 相關毒性。

Digoxin	謹慎使用	同時使用 CRESEMBA 與 digoxin 會導致 digoxin 暴露量上升。當與 CRESEMBA 同時給藥時，應監測血清 digoxin濃度並用於調整劑量。
Vincristine	避免併用	於兒童與成人病人中，避免與 CRESEMBA 併用。預期 CRESEMBA 會使兒童與成人病人的 vincristine 暴露量增加<2 倍（參閱第 11 節），這可能會增加 vincristine 相關之不良反應風險。

[a] 400 mg 的 lopinavir 與 100 mg ritonavir 合併使用。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性概況摘要

於第 3 期試驗以 CRESEMBA 治療侵犯性黴菌感染之 403 位成人中，最常見治療相關不良反應為肝臟化學檢測數值升高 (7.9%)、噁心 (7.4%)、嘔吐 (5.5%)、呼吸困難 (3.2%)、腹痛 (2.7%)、腹瀉 (2.7%)、注射部位反應 (2.2%)、頭痛 (2.0%)、低血鉀 (1.7%) 和皮疹 (1.7%)。

在成人中導致永久停止 CRESEMBA 治療的最常見不良反應為意識混淆 (0.7%)、血中膽紅素升高 (0.5%)、痙攣 (0.5%)、呼吸困難 (0.5%)、癲癇 (0.5%)、呼吸衰竭 (0.5%) 和嘔吐 (0.5%)。

不良反應列表

表 4 為在成人中以 isavuconazole 治療侵犯性黴菌感染的不良反應，依據系統器官類別和頻率列出。

不良反應頻率定義如下：非常常見（≥1/10）；常見（≥1/100 至 <1/10）；不常見（≥1/1,000 至 <1/100）；和未知（無法從現有資料推估頻率）。

在每一個發生率組別中，各項不良反應皆按照嚴重度由高排到低列出。

表 4 按 MedDRA 系統器官類別與頻率列出的不良反應摘要

系統器官類別	藥物不良反應
血液和淋巴系統異常	
不常見	嗜中性白血球減少；血小板減少^；全血球減少；白血球減少^；貧血^
免疫系統疾病	
不常見	過敏^
未知	過敏性反應*
代謝與營養疾病	
常見	低血鉀；食慾不振

不常見	低血鎂；低血糖；低白蛋白血症；營養不良^；低血鈉
精神疾病	
常見	譫妄^#
不常見	憂鬱；失眠^
神經系統疾病	
常見	頭痛；嗜睡
不常見	痙攣^；昏厥；頭暈；感覺異常^； 腦病變；昏厥前期；周邊神經病變；味覺障礙
耳朵和迷路疾病	
不常見	眩暈
心臟疾病	
不常見	心房顫動；心搏過速；心搏過緩^；心悸； 心房撲動；心電圖 QT 間隔縮短；上心室心搏過速；室性期外收縮；室上性期外收縮
血管問題	
常見	血栓性靜脈炎^
不常見	循環衰竭；低血壓
呼吸、胸腔及縱膈疾病	
常見	呼吸困難^； 急性呼吸衰竭^
不常見	支氣管痙攣；呼吸急促；咯血；流鼻血
胃腸道疾病	
常見	嘔吐；腹瀉；噁心；腹痛^
不常見	消化不良；便祕；腹脹
肝膽疾病	
常見	肝臟化學檢測數值升高^#
不常見	肝臟腫大；肝炎
皮膚與皮下組織疾病	
常見	皮疹^；搔癢
不常見	瘀斑；掉髮；藥疹；皮膚炎^
肌肉骨骼與結締組織疾病	
不常見	背痛
腎臟和泌尿道疾病	
常見	腎衰竭
全身性異常與投藥部位情況	
常見	胸痛^；疲倦；注射部位反應^
不常見	周邊水腫^；不舒服；虛弱

^ 表示將適當的常用詞彙組成所發生的單一醫療概念。
* 上市後發現的藥物不良反應 (ADR)。
# 請參閱以下有關選定不良反應之說明章節。

部分不良反應之說明

譫妄包括意識混淆反應。

肝臟化學檢測數值升高包括丙胺酸轉胺酶升高、天冬胺酸轉胺酶升高、血中鹼性磷酸酶升高、血中膽紅素升高、血中乳酸脫氫酶升高、丙麩胺醯氨轉酸酶升高、肝臟酵素升高、肝功能異常、高膽紅素血症、肝功能檢測結果異常、和轉胺酶升高事件。

對實驗室檢測結果的影響

在對於因麴黴菌屬物種或其他菌絲型真菌類引起侵犯性黴菌疾病的 516 位病人所進行一項雙盲、隨機分配、活性藥物對照臨床試驗中，4.4% 的 CRESEMBA 治療病人在試驗治療結束時通報發生肝臟轉胺酶（丙胺酸轉胺酶或天冬胺酸轉胺酶）升高至 >3× 正常值上限 (Upper Limit of Normal, ULN)。1.2% 的 isavuconazole 治療病人發生肝臟轉胺酶顯著升高至 >10×ULN。

兒童族群

對 77 位接受至少一劑經靜脈或口服 isavuconazole 的兒童病人進行了 isavuconazole 的臨床安全性評估。包括 46 位接受了單一劑量 isavuconazole 且也接受了其他抗黴菌劑以進行預防性治療的兒童病人，以及 31 位疑似或確診為侵犯性麴菌症或白黴菌病的病人，接受 isavuconazole 作為主要療法，最多長達 181 天。整體而言，isavuconazole 在兒童族群中的安全性概況與成人相似。

疑似不良反應的通報

藥品獲得核准後的疑似不良反應通報十分重要。此能讓藥品效益/風險的平衡持續受到監測。

9. 過量

症狀

在一項 QT 試驗中評估為高於 CRESEMBA 治療劑量（相當於 isavuconazole 600 mg/day）時發生率高於治療劑量組（相當於 isavuconazole 200 mg/day）的症狀包括：頭痛、頭暈、感覺異常、嗜睡、注意力不集中、味覺障礙、口乾、腹瀉、口腔感覺遲鈍、嘔吐、熱潮紅、焦慮、躁動、心悸、心搏過速、畏光和關節痛。

藥物過量的處理

Isavuconazole 無法以血液透析排除。目前沒有 isavuconazole 的特定解毒劑。若發生藥物過量，應給與支持性治療。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

藥物分類：全身性使用之 triazole 及 tetrazole 衍生物抗真菌劑，ATC 碼：J02AC05。

作用機轉

Isavuconazole 是口服或靜脈輸注給與 isavuconazonium sulfate 後所形成的活性部分（參閱第 11 節）。

Isavuconazole 可經由抑制將 lanosterol 轉化為 ergosterol 的lanosterol 14-alpha-demethylase(細胞色素 P-450依賴性酵素)，進而阻斷 ergosterol（為黴菌細胞膜的重要組成）的合成，顯示其殺黴菌作用。如此會導致細胞膜內甲基化固醇前驅物的累積與 ergosterol 的缺乏，進而減弱黴菌細胞膜的結構和功能。

10.2藥效藥理特性

微生物學

在瀰漫性肺麴菌病(disseminated pulmonary aspergillosis)的動物模型中，以藥品暴露量除以最小抑制濃度 (area under curve/minimum inhibitory concentration, AUC/MIC)的藥效學 (pharmacodynamic, PD) 指數，對於臨床療效相當重要。
無法建立不同物種[*麴黴菌屬(Aspergillus)*和*毛黴目(Mucorales)*]於體外試驗之最小抑制濃度(MIC) 與臨床反應間的明確相關性。

體外試驗中抑制麴黴菌屬*(Aspergillus)*物種和毛黴目*(Mucorales)*屬/物種所需的 isavuconazole 濃度變化極大。一般而言，抑制毛黴目所需的 isavuconazole 濃度高於抑制大部分麴黴菌屬物種所需的濃度。

對以下麴黴菌屬物種已表現出臨床療效：煙麴黴菌 *(Aspergillus fumigatus)*、黃麴黴菌 *(A. flavus)*、黑麴黴菌 *(A. niger)*和土麴黴菌 *(A. terreus)*（*參閱以下說明*）。

抗藥性機轉

對 triazole 抗黴菌劑感受性降低，已知與參與 ergosterol 生物合成之目標蛋白lanosterol 14-alpha-demethylase中黴菌 *cyp51A* 和 *cyp51B* 基因編碼的突變相關。曾有報告顯示，在體外試驗中，黴菌菌株對isavuconazole 表現出較低的感受性，且isavuconazole無法排除與 voriconazole 和其他 triazole 抗黴菌劑之間的交互抗藥性。

表 5 EUCAST 分界點

Aspergillus species (麴菌屬)	**最低抑菌濃度 (MIC) 分界點 (mg/L)**	
	≤S（感受性）	**>R（抗藥性）**
黃麴黴菌 (Aspergillus flavus)	1	2
煙麴黴菌 (Aspergillus fumigatus)	1	2
小巢狀麴菌 (Aspergillus nidulans)	0.25	0.25
土麴黴菌 (Aspergillus terreus)	1	1

目前尚無足夠資料可用於為其他麴菌屬物種定義臨床分界點。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、致突變性及生育力損傷

在 2 年的齧齒動物致癌性試驗中，已顯示 Isavuconazole 具有致癌的潛在可能。肝臟和甲狀腺腫瘤可能是由齧齒動物特定的機轉所造成，與人類無關。在雄性大鼠中觀察到皮膚纖維瘤和纖維肉瘤，這種反應的潛在機轉尚不清楚。在雌性大鼠中觀察到的子宮內膜腺瘤和子宮癌，可能是因荷爾蒙紊亂所導致。這些反應沒有安全邊際（safety margin），無法排除與人類皮膚及子宮腫瘤的相關性。

Isavuconazole 不具可辨識的致畸性或基因毒性可能性。Isavuconazole 在一項細菌基因逆向變異試驗中結果呈陰性，在 L5178Y tk+/- 小鼠淋巴瘤染色體變異試驗中，於細胞毒性濃度時顯示具微弱的致染色體斷裂性，且在一項體內大鼠微核試驗中，顯示微核頻率未表現出生物學上相關或統計上顯著的增加。

雄性或雌性大鼠口服最高達 isavuconazole 90 mg/kg/day（約為人體臨床維持劑量 200 mg isavuconazole 全身暴露量的 1.0 倍）之劑量時，生殖力未受影響。

10.3.2 動物毒理及/或藥理

Isavuconazole 會抑制 hERG 鉀通道與 L-型鈣通道，且 IC_{50} 分別為 5.82 μM 與 6.57 μM[分別相當於 34 與 38倍於給予人體最大建議劑量 (maximum recommended human dose, MRHD) 時的人體非蛋白質結合 C_{max}]。在對於猴子進行的 39 週重複劑量毒理學*體內*試驗中，給與最高劑量達 40 mg/kg/day（約為人體臨床維持劑量 200 mg isavuconazole 全身暴露量的1.0 倍）時，未顯示 QTcF 延長。

幼年動物試驗

對幼年大鼠投予 Isavuconazonium sulfate 時，顯示與在成年動物中所觀察到的毒理學概況相似。幼年大鼠中，在肝臟和甲狀腺中觀察到與治療相關的毒性，被認為是囓齒類特有。這些變化被認為與臨床無關。根據幼年大鼠中未觀察到不良反應劑量，isavuconazonium sulfate 的安全閾值約為兒童病人在臨床維持劑量下全身暴露量的 0.2 至 0.5 倍，與在成年大鼠中觀察到的安全閾值相似。

環境風險評估 (ERA)

環境風險評估顯示，isavuconazole 可能對水環境造成風險。

11. 藥物動力學特性

Isavuconazonium sulfate 是一種水溶性前驅藥物，可採用靜脈輸注或口服膠囊方式給藥。Isavuconazonium sulfate 在給藥後會被血漿酯酶快速水解為活性成分 isavuconazole；靜脈輸注給藥後，前驅藥物的血漿濃度非常低且僅可在短時間內測得。

吸收
健康成人受試者口服 CRESEMBA 後，活性成分 isavuconazole 會被吸收，且在單次和多次給藥後約 2-3 小時可達到最高血中濃度 (C_{max})（參閱表 6）。

表 6　健康成人口服 CRESEMBA 後的 isavuconazole 穩定狀態下藥物動力學參數

參數 統計	**Isavuconazole 200 mg** **(n = 37)**	**Isavuconazole 600 mg** **(n = 32)**
C_{max} (mg/L)		
平均值(Mean) 標準差(SD) 變異係數(CV %)	7.5 1.9 25.2	20.0 3.6 17.9
t_{max} (h)		
中位數(Median) 範圍(Range)	3.0 2.0 – 4.0	4.0 2.0 – 4.0
AUC (h•mg/L)		
平均值(Mean) 標準差(SD) 變異係數(CV %)	121.4 35.8 29.5	352.8 72.0 20.4

曾在 66 位健康成年男性受試者中比較兩種不同單位含量 CRESEMBA 硬膠囊的生體可用率，於口服空腹狀態下投予兩顆 186 mg CRESEMBA 膠囊、或五顆 74.5 mg CRESEMBA 膠囊 (總給藥劑量相當於 isavuconazole 200 mg) 下，可觀察到前者的 C_{max} 和 AUC 之平均值 (標準差) 分別為 3.3 (0.6) mg/L 及 112.2 (30.3) mg·hr/L，而後者 C_{max} 和 AUC 之平均值 (標準差) 分別為 3.3 (0.6) mg/L 及 118.0 (33.1) mg·hr/L。

如表 7 所示，口服單劑 CRESEMBA 後的 isavuconazole 絕對生體可用率為 98%。依據這些發現，可交換使用靜脈輸注和口服給藥的方式。

表 7　成人口服與靜脈輸注給藥的藥物動力學比較（平均值）

	口服 Isavuconazole 400 mg	**靜脈輸注 Isavuconazole 400 mg**
AUC(h•mg/L)	189.5	194.0
CV %	36.5	37.2
半衰期 (h)	110	115

食物對於吸收的影響
伴隨高脂餐點口服使用相當於 isavuconazole 400 mg 的 CRESEMBA 後，食物會使體內 isavuconazole 的 C_{max} 降低 9%， AUC 增加 9%。因此，CRESEMBA 可伴隨食物或空腹服用。

分佈
Isavuconazole 可在體內廣泛分佈，穩定態下平均分佈體積 (V_{ss}) 約為 450 L。
Isavuconazole 會與人體血漿蛋白質高度結合 (> 99%)，主要為白蛋白。

生物轉化
*體外/體內試驗*顯示，CYP3A4、CYP3A5、和後續的尿核甘雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酵素 (UGT) 參與了 isavuconazole 的代謝。

於人體給與單劑 [cyano-^{14}C] isavuconazonium 和 [pyridinylmethyl-^{14}C] isavuconazonium sulfate 後，除了活性部分 (isavuconazole) 和非活性裂解產物之外，也確認了多個次要代謝物。除了活性物質 isavuconazole 之外，未觀察到 AUC >10%總放射性標記物質的個別代謝物。

排除
健康受試者口服放射性標記 isavuconazonium sulfate 後，平均有 46.1% 的放射性劑量出現於糞便中，45.5% 出現於尿液中。

自腎臟排除的原型 isavuconazole 低於給與劑量的 1%。

非活性裂解產物主要透過代謝及隨後由腎臟排除代謝物的方式排除。

線性/非線性
健康受試者試驗顯示，isavuconazole 在最高至每天 600 mg 時表現出成比例的藥物動力學。

特殊族群的藥物動力學
老年病人
單劑量口服使用相當於 isavuconazole 200 mg 的 CRESEMBA 於老年病人(65 歲以上)，其 isavuconazole 的 AUC 與年輕病人(18 至 45 歲)相似；年輕女性與年輕男性，以及老年男性與年輕男性間的 AUC 相似。

老年女性的 AUC 分別較老年男性、年輕女性的 AUC 高出 38%與 47%；接受 CRESEMBA 的老年女性的藥物動力學差異不被認為具臨床意義；因此，無需依據年齡與性別進行劑量調整。

兒童病人

兒童劑量療程是以取自三項臨床試驗 (N = 97) 的資料所建立的群體藥物動力學 (popPK) 模型來確認；包括兩項針對 1 歲至 < 18 歲兒童病人所進行的臨床試驗 (N = 73) ，其中 31 位病人接受了 isavuconazole 以治療侵犯性麴菌症或白黴菌病。

表 8 顯示了不同年齡區間、給藥途徑、體重和劑量的兒童病人，isavuconazole 於穩定狀態下之暴露量 (AUC_{ss}) 預測值。

表 8 依年齡區間、給藥途徑、體重及 isavuconazole 劑量表列 isavuconazole 於穩定狀態下之 AUC (h•mg/L) 預測值

年齡區間（歲）	給藥途徑	體重 (kg)	isavuconazole 劑量	AUC_{ss} (h・mg/L)
1 – < 3	靜脈輸注	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	靜脈輸注	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	靜脈輸注	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	口服	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	口服	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	口服	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	口服	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	靜脈輸注和口服	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)

無論給藥途徑和年齡組為何，兒童病人的暴露量預測值，與在由麴黴菌屬物種和其他菌絲型真菌類引起感染的成人病人之臨床試驗的 isavuconazole 穩定狀態下暴露量 (AUC_{ss}) 相當（AUC_{ss} 平均值 = 101.2 h・mg/L，標準差 (SD) = 55.9）。

兒童給藥療程下的暴露量預測值，尚低於 QT 試驗中高於 CRESEMBA 治療劑量 200 mg/day (最高達 isavuconazole 600 mg/day) 之成人暴露量 （表 6），而後者的不良事件發生率較高（參閱第 9 節）。

種族
已發展一個用於評估 isavuconazole 西方(Western)與中國(Chinese)健康受試者間的藥動差異之二室群體藥物動力學。相較於西方受試者，中國受試者的清除率有 40%的降低 (比較中國受試者的 1.6 L/hr 與西方受試者的 2.6 L/hr)，因此 AUC 較西方受試者提升約 50%。身體質量指數(BMI)並未在觀察值的差異上扮演重要角色。中國受試者無需進行劑量調整。

性別
年輕女性與男性(18 至 45 歲)的 AUC 相似，但老年女性的 AUC 有差異(見上述老年病人段落)。無需依據性別進行劑量調整。

腎功能不全
相較於腎功能正常受試者，未在輕度、中度或重度腎功能不全成人受試者中，觀察到 isavuconazole 的總 C_{max} 及 AUC 具臨床上相關性的改變。在第 3 期試驗中接受 CRESEMBA 的 403 位病人中，79 位 (20%) 病人的腎絲球過濾率 (glomerular filtration rate, GFR) 估計值低於 60 mL/min/1.73 m^2。腎功能不全病人無需調整劑量，包括末期腎病病人。Isavuconazole 不易由透析方式排除（參閱第 3.3 節）。

沒有關於腎功能不全兒童病人的資料（參閱第 3.3 節）。

肝功能不全
在 32 位成人輕度（Child-Pugh 等級 A）和 32 位中度（Child-Pugh 等級 B）肝功能不全病人（每個 Child-Pugh 等級為 16 位採靜脈輸注與 16 位採口服給藥）給與單劑 isavuconazole 100 mg 後，相較於 32 位年齡和體重匹配的肝功能正常健康受試者，

Child-Pugh 等級 A 組的最小平方平均全身暴露量 (AUC) 增加 64%，Child-Pugh 等級 B 組則為 84%。Child-Pugh 等級 A 組的平均血漿濃度 (C_{max}) 降低 2%，Child-Pugh 等級 B 組則降低 30%。Isavuconazole 使用於健康受試者和輕度或中度肝功能不全病人的群體藥物動力學評估顯示，輕度和中度肝功能不全族群的 isavuconazole 清除率 (clearance, CL) 數值較健康族群低 40% 和 48%。

輕度至中度肝功能不全的成人病人不需調整劑量。

Cresemba 尚未對於重度肝功能不全成人病人（Child-Pugh 等級 C）進行研究。不建議使用於此類病人，除非可能的利益高於風險。參閱第 3.3 和 6.6 節。

沒有關於肝功能不全兒童病人的資料（參閱第 3.3 節）。

藥物交互作用

Isavuconazole 是 CYP3A4 與 CYP3A5 的受質。體外試驗顯示，Isavuconazole 是 CYP3A4、CYP2C8、 CYP2C9 、CYP2C19 與 CYP2D6 的抑制劑。Isavuconazole 也是 P-醣蛋白(P-gp)、 BCRP 和有機陽離子轉運蛋白 2(OCT2)的抑制劑。體外試驗顯示，Isavuconazole 也是 CYP3A4、CYP2B6、 CYP2C8 與 CYP2C9 的誘導劑。

併用藥物對 Isavuconazole 的藥物動力學的影響及 Isavuconazole 對併用藥物的藥物動力學的影響試驗，為在健康受試者投與單劑或多劑 Isavuconazole 所進行的研究。

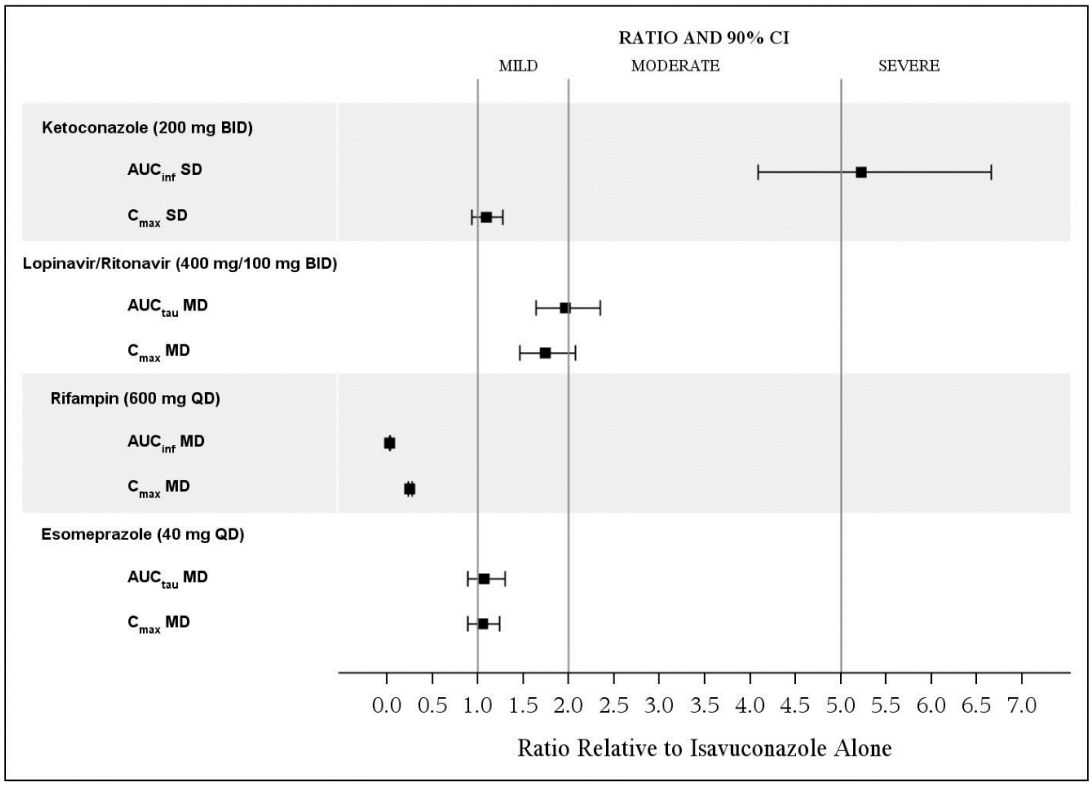
Ketoconazole、rifampin、lopinavir/ritonavir 及 esomeprazole 對 isavuconazole 的影響顯示於圖 1。

*Ketoconazole:*是一種強效 CYP3A4 抑制劑，重複劑量給與 ketoconazole 連續 24 天(200 mg、每天兩次)以及單一劑量給與 CRESEMBA(相等於 200 mg 的 isavuconazole)後，ketoconazole 增加了 isavuconazole 的 C_{max} (9%)及 AUC (422%)。Isavuconazole 是一種 CYP3A4 的敏感性受質，依據 4.3 節及圖 1 資訊，isavuconazole 禁止與強效 CYP3A4 抑制劑併用。

Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg 每天兩次)會增加 isavuconazole (臨床劑量) 的 C_{max} 及 AUC 分別為 74%及 96%；同時 lopinavir 及 ritonavir 的平均血漿濃度也分別降低了 27% 及 31%。

Rifampin: 當與重複劑量 CRESEMBA 併用時，Rifampin (600 mg) 會降低 isavuconazole 的 C_{max} 及 AUC(平均值)分別為 75% 及 97%， 因此 CRESEMBA 禁止與強效 CYP3A4 誘導劑併用。

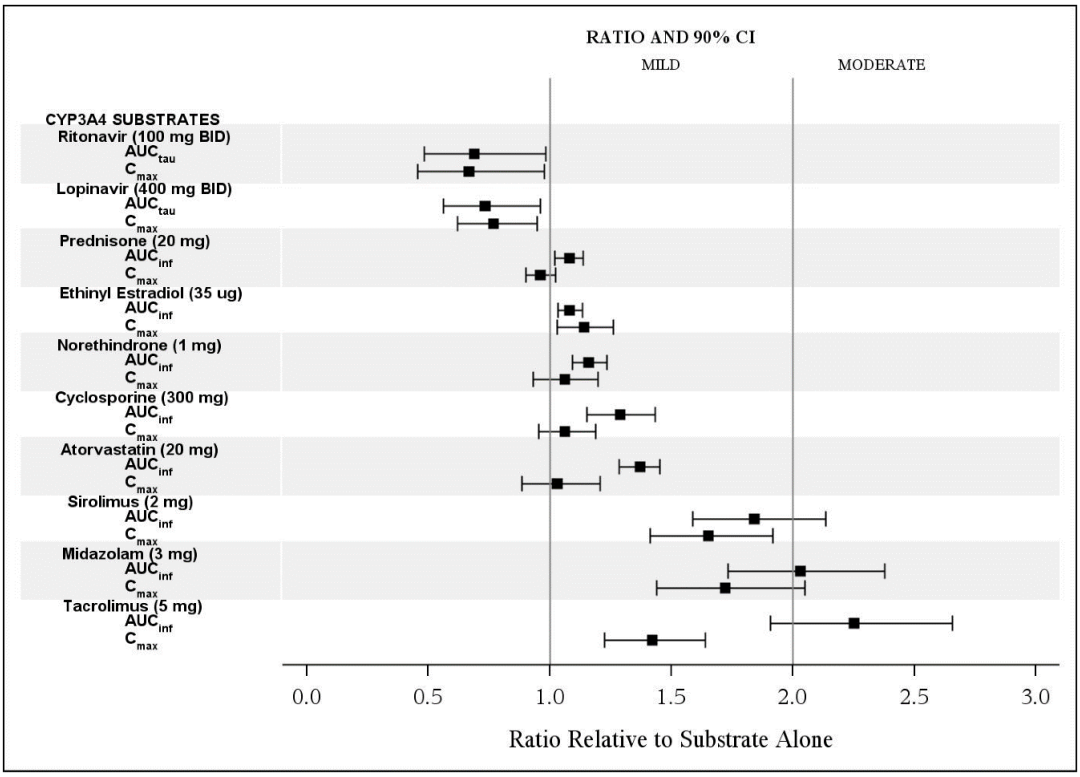
圖 1 併用藥物對於 Isavuconazole 暴露量的影響



Isavuconazole 對於 ritonavir、lopinavir、prednisone、combined oral contraceptives (ethinyl estradiol 與 norethindrone)、cyclosporine、atorvastatin、sirolimus、midazolam 以及 tacrolimus 的影響顯示於圖 2。

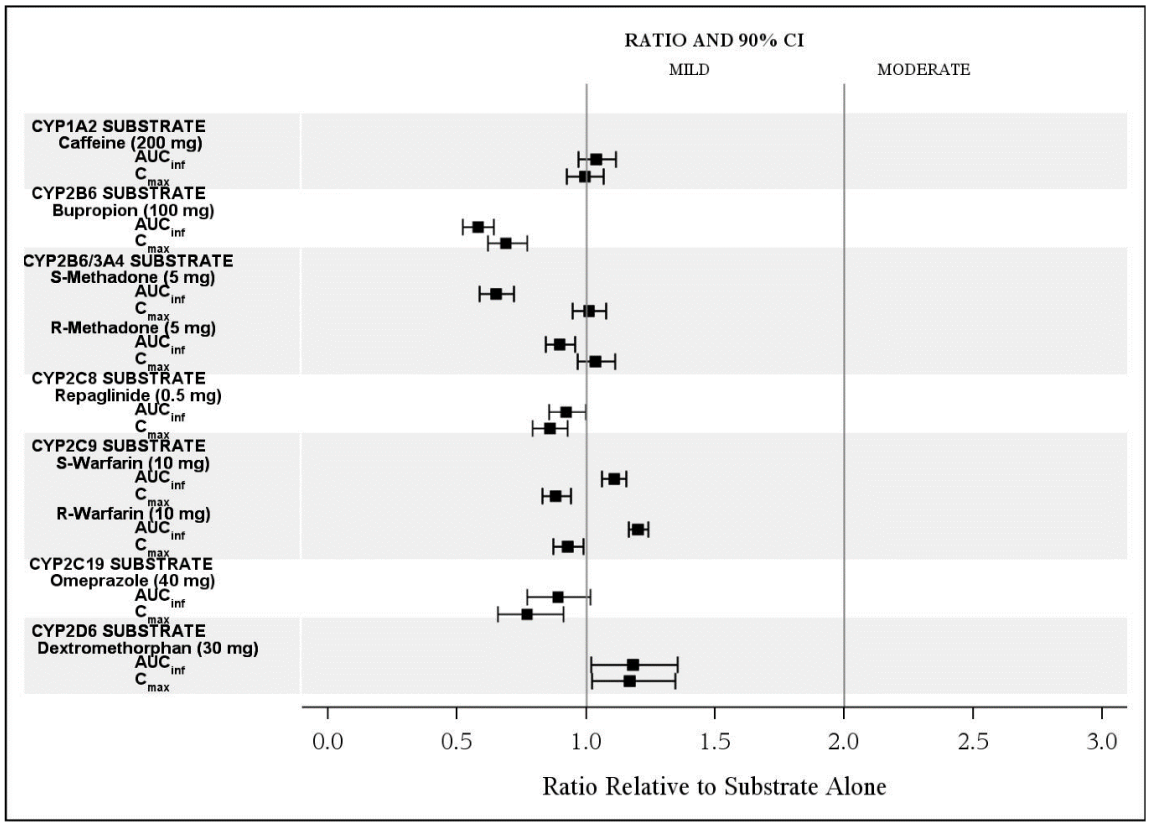
CYP3A4 受質: CRESEMBA 增加敏感性 CYP3A4 受質 midazolam、sirolimus 及 tacrolimus 的全身暴露量約 2 倍，因此 CRESEMBA 為一種中效 CYP3A4 抑制劑。

圖 2 Isavuconazole 對於併用 CYP3A4 受質藥物的影響



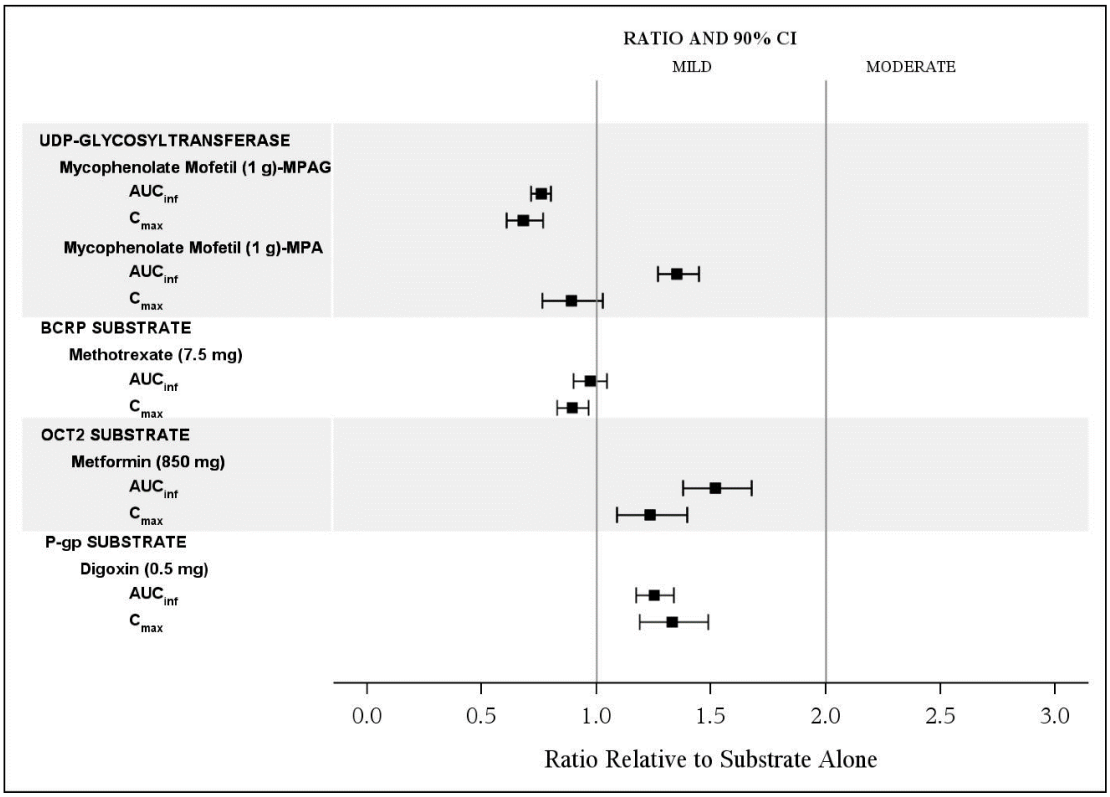
Isavuconazole 對其他 CYP 受質的影響: caffeine、bupropion、methadone、repaglinide、warfarin、 omeprazole 及 dextromethorphan 顯示於圖 3。

圖 3 Isavuconazole 對於其他 CYP 受質藥物併用之暴露量的影響



Isavuconazole 對於 UGT 受質及轉運蛋白的影響: mycophenolate mofetil (MMF)、methotrexate、 metformin 及 digoxin 顯示於圖 4。

圖 4 Isavuconazole 對於 UGT 受質及轉運蛋白暴露量的影響



Vincristine：在兒童與成人病人中併用vincristine（P-gp 受質）與CRESEMBA 後，預期 vincristine 的暴露量會增加<2 倍。

12. 臨床試驗資料

<u>臨床療效和安全性</u>

侵犯性麴菌症(invasive aspergillosis)的治療
曾在一項雙盲、活性藥物對照臨床試驗中，對於因麴菌屬物種或其他菌絲狀真菌引起侵犯性黴菌疾病的 516 位病人，評估以 isavuconazole 治療侵犯性麴菌症成人病人的安全性和療效。在意向治療 (intent-to-treat, ITT) 族群中，258 位病人接受 isavuconazole，258 位病人接受 voriconazole。在最初 48 小時內，每 8 小時靜脈輸注 CRESEMBA（相當於 200 mg isavuconazole）一次，隨後一天靜脈輸注或口服一次（相當於 200 mg isavuconazole）。試驗計畫書規定之最長治療期間為 84 天。治療期間中位數為 45 天。

由獨立盲性資料評估委員會評估 myITT 族群（依據細胞學、組織學、培養或 galactomannan 檢測確認或疑似患有侵犯性麴菌症的病人）在治療結束 (end-of-treatment, EOT) 時的整體反應。myITT 族群包含接受 isavuconazole 的 123 位病人與接受 voriconazole 的 108 位病人。此族群的整體反應為 isavuconazole 組 n = 43 (35%)，voriconazole 組 n = 42 (38.9%)。調整後的治療差異 (voriconazole−isavuconazole) 為 4.0（95% 信賴區間：-7.9；15.9）。

此族群第 42 天的所有原因死亡率為 isavuconazole 組 18.7%，voriconazole 組 22.2%。調整後的治療差異 (isavuconazole−voriconazole) 為 -2.7（95% 信賴區間：-12.9；7.5）。

白黴菌病(mucormycosis)的治療

在一項開放性非對照試驗中，經確認或疑似患有白黴菌病的 37 位成人病人以相同於治療侵犯性麴菌症的劑量方案接受 isavuconazole。整體白黴菌病病人族群的治療期間中位數為 84 天，未曾因白黴菌病接受治療的 21 位病人為 102 天。有關依據獨立資料評估委員會 (Data Review Committee, DRC) 之定義而疑似或經確認患有白黴菌病的病人，整體病人族群的第 84 天所有原因死亡率為 43.2% (16/37)， 接受 isavuconazole 作為主要治療的白黴菌病病人為 42.9% (9/21)，接受 isavuconazole 且對於之前抗黴菌治療（主要為含 amphotericin B 治療）療效不佳或無法耐受的白黴菌病病人為 43.8% (7/16)。EOT 時由 DRC 評估的整體成功率為 11/35 (31.4%)，5 位病人經判定為完全痊癒，6 位病人部分痊癒。在另外 10/35 的病人 (28.6%) 中觀察到穩定反應。在因根黴菌 (*Rhizopus* spp.) 引起白黴菌病的 9 位病人中，4 位病人對於 isavuconazole 表現出有利反應。在因根毛黴 (*Rhizomucor* spp) 引起白黴菌病的 5 位病人中，未觀察到有利反應。對於其他物種的臨床經驗非常有限（橫梗霉 (*Lichtheimia* spp.) n = 2，小克銀漢霉 (*Cunninghamella* spp.) n=1，雅致放射毛黴 (*Actinomucor* elegans) n = 1）。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

10 mL 第 I 型玻璃小瓶，附橡膠瓶塞以及具塑膠封口的鋁質上蓋。

13.2 效期

請參見外盒。

已知調製與稀釋後的化學與物理使用中安定性為 2 °C 至 8 °C 下 24 小時，或者室溫下 6 小時。

依據微生物學的觀點，本品應立即使用。若未立即使用，應由使用者負責控制使用前的使用期間保存時間及條件，一般在 2 °C - 8 °C 下不得保存超過 24 小時，除非在經控制及驗證的無菌條件下進行調配與稀釋。

13.3 儲存條件

存放於冰箱（2 °C - 8 °C）。
有關本藥品配製和稀釋後的儲存條件，請見第 13.2 節。

15. 其他

棄置及其他處理之特殊注意事項

本藥品僅供單次使用。應丟棄已部分使用的藥瓶。

本藥品可能對環境造成風險（參閱第 10.3 節）。

應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

版本：SPC 20250717-3

製造廠: Simtra US LLC
地　址: 927 S. Curry Pike, Bloomington, Indiana (IN) 47403, United States
包裝廠: Almac Pharma Services Limited
地　址: Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, BT63 5UA, United Kingdom
二級包裝廠(委託貼標及置入仿單): 久裕企業股份有限公司

地　址: 桃園市桃園區大林里興邦路 43 巷 2 之 1 號 4 樓、3 樓、1 樓 A 區
藥　商: 美商惠氏藥廠（亞洲）股份有限公司台灣分公司
地　址: 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓