Submitted October 2017; Accepted December 2017

CASE REPORT

Severe pulmonary involvement in a case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

E. Bruwiere[1], N. Janssen[2], S. van Santen[1*]

Department of [1]Intensive Care and [2]Infectiology, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

**current address: Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands*

Correspondence

S. van Santen - susanne.van.santen@mumc.nl

Keywords - **drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), shock, acute respiratory distress syndrome (ARDS), intensive care unit, multi-organ failure**

Abstract

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, but potentially lethal disorder characterised by fever, exanthema and systemic organ involvement. We present a young woman with a complex medical history, including endocarditis and DRESS, suffering from fever for which antibiotics were prescribed. After initial recovery the fever returned, along with a rash. Her condition progressively deteriorated into shock, requiring ICU admission. Soon after, an acute respiratory distress syndrome (ARDS) evolved, which called for mechanical ventilation with deep sedation and prone positioning. After extensive investigations excluding most autoimmune, infectious and haematological aetiologies, DRESS was considered. Antibiotics were withdrawn and prednisone treatment was started after which the patient eventually recovered.

This case demonstrates the importance for intensivists to recognise DRESS, a potentially life-threatening syndrome, in patients with shock and multi-organ failure, due to its non-infectious process. Awareness is pivotal to discontinuing the causative drugs.

Background

DRESS is the acronym for 'drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms' and is also known as a drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS).[1] DRESS/ DIHS (further denoted as DRESS) belongs to a family of severe cutaneous drug reactions, together with Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) and acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP). Symptoms, including fever, enlarged lymph nodes, skin and/or internal organ involvement, mimic various systemic diseases. Exclusion of these other diseases and fulfilling the criteria of the RegiSCAR scoring system *(table 1)* are essential in the diagnosis of DRESS.[1,2] DRESS is rare: prevalence ranges from 1 case per 1,000 to 10,000 drug exposures. In particular, the burden of DRESS on intensive care admissions is largely unknown. However, it is important that intensivists are aware of this syndrome, as this case will demonstrate.

Case Report

A 35-year-old female presented to the emergency ward of a university hospital with fever, cold chills and tenderness in the right knee joint for three days. Almost a year before, she was admitted for four months because of pneumococcal pneumonia complicated by aortic valve endocarditis for which an aortic valve replacement had been performed. This episode was furthermore complicated by septic emboli to the brain and thoracic vertebrae and an aortic root abscess for which a Bentall procedure was needed. She received long-term antibiotic therapy. During that admission she had a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms for which she was successfully treated with prednisone. She was prescribed piperacillin/tazobactam, benzylpenicillin, ceftriaxone, vancomycin, diclofenac and tramadol, but careful evaluation at the allergology department could not reveal the culprit agent. Finally, she recovered completely.

At the current admission, her vital signs were normal except for a low-grade fever (38.0°C) and local knee joint swelling with tenderness. Her medication was limited to acenocoumarol and acetaminophen. Empirical therapy with teicoplanin and moxifloxacin was started, aimed to cover a possible bacterial endocarditis, graft infection or arthritis (see *figure 1A* for an overview of antibiotic use). Knee arthrocentesis resulted in a dry tap and ultrasound of the knee was normal. Soon after admission she developed gastrointestinal symptoms, attributed to moxifloxacin which was therefore switched to ciprofloxacin.

Early after administration of intravenous ciprofloxacin, however, a subtle but pruritic skin rash with a papular erythematous

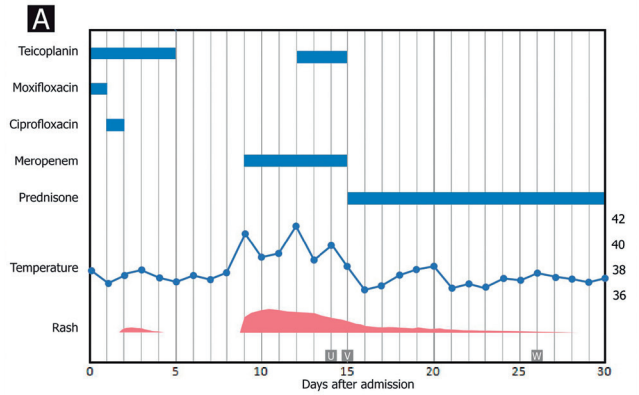

Figure 1A. Outline of medication use in relation to symptoms. Schematic representation of medication use in relation to fever (°C), extension of rash and U: ICU admission, V: prone positioning and W: extubation during current admission.

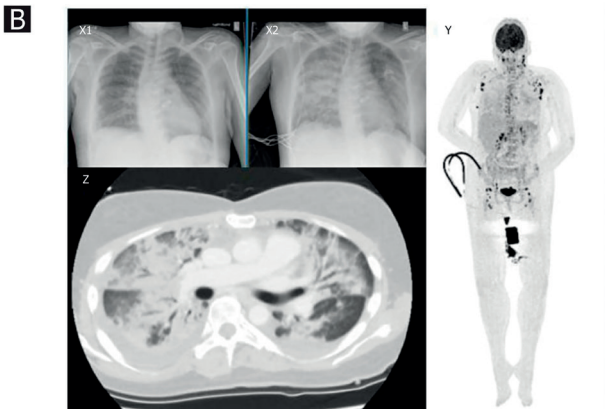

Figure 1B. Radiological and nuclear imaging studies. X: Chest X-ray at admission (1) and at the time of intubation showing bilateral diffuse consolidations. (2). Y: PET-CT of multiple enlarged lymph nodes suggesting widespread adenopathy. Z: CT thorax at intubation showing bilateral dense consolidations merging in peripheral groundglass opacifications suggestive of (early) ARDS.

aspect developed. Quinolones were stopped and teicoplanin was continued. Blood cultures were repetitively negative as were further investigations including cardiac ultrasound, and MRI of the knee, heart and aortic graft. An infection was thus considered unlikely and the antibiotics were stopped after six days. The skin eruptions had improved and the fever had resolved.

However, nine days after admission, there was a sudden recurrence of fever, an increase in C-reactive protein, mild eosinophilia of 590 cells per µl and atypical lymphocytes on the blood smear. Meropenem was prescribed targeting a possible vascular graft infection or endocarditis, which would have been insufficiently treated in the earlier prescribed antibiotic regimen. However, the fever persisted and a few days later a new skin rash appeared with generalised erythematous eruptions on her back, torso and extremities. To cover the more resistant Gram-positive species as well, teicoplanin was added to the antibiotic regimen. At day 14 her condition, however, worsened with haemodynamic instability and respiratory distress for which she was transferred to the ICU and immediately intubated. Consistent with ARDS, severe hypoxaemia was present with a PaO2/FiO2 ratio declining under 100 mmHg, in association with the development of bilateral infiltrates *(figure 1B)* and normal cardiac function on echocardiography. With further respiratory deterioration, neuromuscular blockade and prone positioning was required after lung protective mechanical ventilation was set up. Concomitantly there was evidence of liver and kidney involvement with respectively elevated serum transaminases and creatinine, although the latter developed after ICU admission and could just as well be secondary to the patient's state of shock.

Our differential diagnosis was broad and included ARDS due to recurrent endocarditis with septic pulmonary involvement, a pulmonary infection or a haematological or autoimmune disease. PET-CT scan showed bilateral pulmonary opacities and widespread lymphadenopathy, but no signs of graft infection *(figure 1B)*. Pathological examination of bone marrow and lymph node ruled out haemophagocytic lymphohistiocytosis and lymphoma. Cultures and microbial testing of blood and bronchoalveolar lavage, including a viral panel, *Pneumocystis jiroveci* and *Aspergillus* were negative. In addition, no herpes viruses were detected and autoimmune serology was also negative, making an autoimmune disease unlikely.

Because of the continuing deterioration under antibiotic treatment DRESS was considered and rated as a 'definite case' in compliance with the RegiSCAR criteria *(table 1)* as a diagnosis by exclusion.[1,2] All antibiotics were discontinued and prednisone treatment was started at 1 mg/kg, resulting in a gradual recovery. Extubation followed after 12 days of mechanical ventilation and eventually our patient was discharged to a rehabilitation clinic with a tapering prednisone regimen. Six months after the initial presentation she returned home. Follow-up in the outpatient clinic again included evaluation of the possible culprit drug which was thought to be teicoplanin. However, she received a relative contraindication for beta-lactam antibiotics in the future as well.

Discussion

We present a young woman who was admitted to the ICU with multi-organ failure and severe ARDS as manifestations of DRESS. This diagnosis was supported by negative test results for infectious, haematological or autoimmune disease in combination with the 'definite' categorisation according to the RegiSCAR criteria *(table 1)*. In addition, her gradual recovery after withdrawal of all antibiotics and initiation of prednisone

therapy favoured the diagnosis of DRESS. This is one of the few reports linking DRESS with ARDS (search on Medline and PubMed with search criteria "DRESS," "drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms," "DIHS," "drug-induced hypersensitity syndrome," "drug induced ARDS," "drug pulmonary involvement," "drug hypersensitivity lung" and "drug hypersensitivity pulmonary").

Awareness is critical as DRESS is potentially life threatening but, as this case demonstrates, it may often go unrecognised for several reasons: symptoms are non-specific, it is a diagnosis by exclusion requiring expert-based criteria and the time of dosage to symptoms may vary greatly.[1] Symptoms may occur 2-6 weeks after prescription of the culprit drug, or in hours to days in case of a rechallenge.[2] Based on the temporal relationship between the onset of symptoms and the initiation of the drug *(figure 1A)*, the glycopeptide and quinolone antibiotics could have been the culprit drug. Quinolone antibiotics, however, have not been reported to cause DRESS,[1] although they have been implicated in SJS/TEN and AGEP.[2]

It is thus reasonable to specify only teicoplanin as the culprit agent. DRESS due to a combination of vancomycin and teicoplanin has recently been described by Miyazu et al.[3] The possibility of the patient's initial presentation being a relapse of the previous episode of DRESS a year before was considered, but could not be proven since the criteria *(table 1)* were not met at that time. In the last eight months there had been no other drug exposure, including possible over-the-counter drugs, than acenocoumarol and acetaminophen making the initial phase as a prodromal stage of DRESS unlikely as well. However amoxicillin-induced flares have been reported, implying a relative contraindication for beta-lactam antibiotics in patients with DRESS.[4]

In general, severe cutaneous drug reactions are elicited by excessive or inappropriate activation of an immune response, due to the binding of foreign antigens (i.e. the drug) to T- cell receptors.[5] This leads to a dramatic expansion of functional T-lymphocytes and the appearance of autoantibodies to various epidermal proteins. This drug-specific T-cell proliferation may have an important role in the known association with reactivation of latent human herpesvirus (HHV) 6, and to lesser extent with HHV7, Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus reactivation.[1,3,5,6]

Pulmonary involvement in drug reactions is well known and characterised by pulmonary oedema and interstitial lung disease, and rarely with a severe presentation consistent with ARDS at the extremity of the spectrum of pulmonary involvement.[7,8]

Data regarding the course and outcome of patients with severe DRESS admitted to the ICU are limited to one retrospective study in 23 French ICUs.[9] The researchers identified 21 patients with a probable or definite diagnosis of DRESS in ten years' time (based on the RegiSCAR score, *table 1*). All had fever and erythematous exanthema (part of database search criteria); more than half were associated with shock (15/21), acute renal failure (18/21), mechanical ventilation (13/21; no information about ARDS diagnosis in this population) and acute hepatitis (11/21). The disease severity of this highly restricted population selection is further demonstrated by a mortality rate of almost 50%.[9]

Table 1. The RegiSCAR group diagnosis score for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)[1,2]

	No	Yes	Unknown	Case
Fever (≥38.5°C)	-1	0	-1	0
Enlarged lymph nodes (≥2 sites, >1 cm)	0	1	0	1[a]
Atypical lymphocytes	0	1	0	1
Eosinophilia 700-1499x109/l or 10-19.9% ≥1500 x109/l or ≥50%	0	 1 2	0	0
Skin rash Extent >50% At least 2 of: oedema, infiltration, purpura, scaling Biopsy suggesting DRESS	0 0 -1 -1	 1 1 0	0 0 0 0	0 1 0 0[b]
Internal organ involvement One 2 or more	0	 1 2	0	 2[c]
Resolution in >15 days At least 3 biological investigations done and negative to exclude alternative diagnosis	-1 0	0 1	-1 0	0 1

A schematic scoring system to grade the possibility of DRESS: <2 no case; 2-3 possible case; 4-5 probable case; > 5 definite case.[1,2] The last column represents the scoring for our patient, 6 points in total

[a] Generalised lymphadenopathy on computed tomography (CT), see also figure 1

[b] Biopsy of the skin was not performed

[c] Including pulmonary, hepatic and possibly renal involvement, although this could also be secondary to shock

DRESS is rare, but the low incidence may be explained by underreporting or unawareness of the syndrome with diagnostic hallmarks such as fever, eosinophilia, generalised rash with typical mucosal involvement, and multi-organ involvement. Nevertheless, the high mortality compatible with severe shock and multi-organ failure emphasises the importance for intensive care physicians to consider DRESS in their differential diagnosis. This is imperative, as early recognition with prompt withdrawal of the culprit drug to stop the harmful exposure is considered the key treatment. In addition, corticosteroids are advised, but future studies are needed to explore their role in the treatment of DRESS.[1]

Conclusion

This case demonstrates that intensive care physicians should include DRESS in their differential diagnosis of ARDS in patients with a distributive shock accompanied by systemic symptoms without evidence of definite aetiology. This is important as it has treatment implications, namely the withdrawal of the possible causative agent. Thus earlier recognition implies shorter exposure. It is possible that this could have led to a shortened period of mechanical ventilation and haemodynamic

instability; however, this is mere speculation. Nonetheless, our patient recovered and at present, six months after the initial presentation, has finished her rehabilitation. She has received a list of contraindicated medications with high and intermediate probability of eliciting a severe drug reaction.

Disclosures

All authors declare no conflicts of interest. No funding or financial support was received.

References

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. Am J Med. 2011;124:588-97.
2. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol. 2013;169:1071-80.
3. Miyazu D, Kodama N, Yamashita D, et al. DRESS syndrome caused by cross-reactivity between vancomycin and subsequent teicoplanin administration: A Case Report. Am J Case Rep. 2016;17:625-31.
4. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. Eur J Dermatol. 2010;20:68-73.
5. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Arch dermatol. 2001;137:301-4.
6. Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. Clin Diagn Virol. 2006;37 Suppl 1:S92-6.
7. Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, Markl B, Foerg W, Berghaus T. Drug induced interstitial lung disease. Open Respir Med J. 2012;6:63-74.
8. Camus PH, Foucher P, Bonniaud PH, Ask K. Drug-induced infiltrative lung disease. Eur Respir J Suppl. 2001;32:93s-100s.
9. Kimmoun A, Dubois E, Perez P, Barbaud A, Levy B. Shock state: an unrecognized and underestimated presentation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Shock. 2013;40:387-91.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring.
NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: CRESEMBA 200 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie, of CRESEMBA 100 mg harde capsules. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Elke flacon bevat 200 mg isavuconazol (in de vorm van 372,6 mg isavuconazoniumsulfaat); elke capsule bevat 100 mg isavuconazol (in de vorm van 186,3 mg isavuconazoniumsulfaat). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 SPC. **FARMACEUTISCHE VORM:** Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: wit tot geel poeder. Harde capsule: Roodbruin capsulelichaam met het getal 100 erop in zwarte inkt en een witte capsuledop met een C erop in zwarte inkt. Lengte van de capsule: 24,2 mm. **KLINISCHE GEGEVENS: Therapeutische indicaties:** CRESEMBA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van: invasieve aspergilloses; mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is (zie rubrieken 4.4 en 5.1 SPC). Er moet rekening gehouden worden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antischimmelgeneesmiddelen. **Dosering en wijze van toediening:** Dosering: *Infusie: Startdosering:* De aanbevolen startdosering is één flacon na reconstitutie en verdunning (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). *Onderhoudsdosering:* De aanbevolen onderhoudsdosering is één flacon na reconstitutie en verdunning (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1 SPC). Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen (zie rubrieken 5.1 en 5.3 SPC). *Overstappen op orale toediening van isavuconazol:* CRESEMBA is ook beschikbaar in harde capsules die 100 mg isavuconazol bevatten, wat equivalent is aan 186 mg isavuconazoniumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98 %, zie rubriek 5.2 SPC) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is. *Orale toediening: Startdosering:* De aanbevolen startdosering is twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). *Onderhoudsdosering:* De aanbevolen onderhoudsdosering is twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons (zie rubriek 5.1 SPC). Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen (zie rubrieken 5.1 en 5.3 SPC). *Overstappen op intraveneuze infusie:* CRESEMBA is ook beschikbaar als poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat 200 mg isavuconazol bevat, wat equivalent is aan 372 mg isavuconazoniumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid (98 %, zie rubriek 5.2 SPC) is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is. *Ouderen:* Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor oudere patiënten, hoewel de klinische ervaring met oudere patiënten beperkt is. *Nierinsufficiëntie:* Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met nierinsufficiëntie, ook niet bij patiënten met eindstadium nierfalen (zie rubriek 5.2 SPC). *Leverinsufficiëntie:* Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A en B) (zie rubrieken 4.4 en 5.2 SPC). CRESEMBA werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. Zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2 SPC. *Pediatrische patiënten:* De veiligheid en werkzaamheid van CRESEMBA bij kinderen die jonger zijn dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening: *Infusie:* Intraveneus gebruik. *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel:* CRESEMBA moet voor de toediening worden gereconstitueerd en dan verder worden verdund tot een concentratie die overeenkomt met ongeveer 0,8 mg/ml isavuconazol. CRESEMBA wordt toegediend via een intraveneuze infusie van ten minste 1 uur om het risico op infusiegerelateerde reacties te beperken. De infusie moet worden toegediend met een infusieset met een in de lijn geplaatst filter dat een membraan met microporiën heeft dat is gemaakt van polyethersulfon (PES) en waarvan de poriën tussen 0,2 µm en 1,2 µm groot zijn. CRESEMBA mag alleen als intraveneuze infusie worden toegediend. Voor gedetailleerde instructies voor de reconstitutie en verdunning van CRESEMBA voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 SPC. *Orale toediening:* CRESEMBA-capsules kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. CRESEMBA-capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Er mag niet op de capsules worden gekauwd en ze mogen niet worden vermalen, opgelost of geopend. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige toediening met ketoconazol (zie rubriek 4.5 SPC). Gelijktijdige toediening met een hoge-dosis ritonavir (elke 12 uur 200 mg of hoger) (zie rubriek 4.5 SPC). Gelijktijdige toediening met krachtige CYP3A4/5-inductoren, zoals rifampicine, rifabutine, carbamazepine, langwerkende barbituraten (bv. fenobarbital), fenytoïne en sint-janskruid, of met matige CYP3A4/5-inductoren, zoals efavirenz, nafcilline en etravirine (zie rubriek 4.5 SPC). Patiënten met het aangeboren korte QT-syndroom (zie rubriek 4.4 SPC). **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Overgevoeligheid: Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azool-antischimmelgeneesmiddelen. Overgevoeligheidsreacties op isavuconazol kunnen resulteren in: hypotensie, respiratoir falen, dyspneu, geneesmiddeleneruptie, pruritus en huiduitslag. Infusiegerelateerde reacties: Tijdens intraveneuze toediening van isavuconazol werden infusiegerelateerde reacties vastgesteld, waaronder hypotensie, dyspneu, duizeligheid, paresthesie, misselijkheid en hoofdpijn (zie rubriek 4.8 SPC). Als deze reacties optreden, moet de infusie beëindigd worden. Ernstige bijwerkingen aan de huid: Er zijn ernstige bijwerkingen aan de huid, zoals het syndroom van Stevens-Johnson, gemeld tijdens de behandeling met azool-antischimmelgeneesmiddelen. Als een patiënt ernstige bijwerkingen aan de huid heeft, moet de behandeling met CRESEMBA worden beëindigd. Cardiovasculair: *Verkorting van het QT-interval:* CRESEMBA is gecontra-indiceerd voor gebruik bij patiënten met familiaal kort-QT-syndroom (zie rubriek 4.3 SPC). In een QT-onderzoek bij gezonde proefpersonen verkortte isavuconazol het QTc-interval steeds meer bij toenemende concentraties. Bij een dosering van 200 mg was het gemiddelde van de kleinste kwadraten (LSM) vergeleken met de placebo 13,1 ms 2 uur na toediening [90 % CI: 17,1; 9,1 ms]. Een verhoging van de dosis naar 600 mg resulteerde in een LSM-verschil van de placebo van 24,6 ms 2 uur na toediening [90 % CI: 28,7; 20,4 ms]. Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van CRESEMBA aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verkorten, zoals rufinamide. Verhoogde levertransaminasen: In klinische onderzoeken zijn verhoogde waarden voor levertransaminasen waargenomen (zie rubriek 4.8 SPC). De verhoogde waarden voor levertransaminasen leidden zelden tot de beëindiging van de behandeling met CRESEMBA. Monitoring van leverenzymen moet overwogen worden, indien klinisch geïndiceerd. Ernstige leverinsufficiëntie: CRESEMBA werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse C). Het gebruik wordt voor deze patiënten niet aanbevolen, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's. Deze patiënten moeten nauwgezet worden gemonitord op mogelijke toxiciteit van het geneesmiddel. Zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2 SPC. Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen: *CYP3A4/5-remmers:* Ketoconazol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3 SPC). Voor de krachtige CYP3A4-remmer lopinavir/ritonavir werd een verdubbelde blootstelling aan isavuconazol waargenomen. Andere sterke CYP3A4/5-remmers zullen naar verwachting een minder uitgesproken effect hebben. De dosering CRESEMBA hoeft niet te worden aangepast wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sterke CYP3A4/5-remmers, maar er is wel voorzichtigheid geboden omdat de bijwerkingen kunnen toenemen (zie rubriek 4.5 SPC). *CYP3A4/5-inductoren:* Gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren, zoals aprepitant, prednison en pioglitazon, kan resulteren in lichte tot matige daling van de plasmaspiegels van isavuconazol; gelijktijdige toediening met lichte CYP3A4/5-inductoren moet worden vermeden, tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's (zie rubriek 4.5 SPC). *CYP3A4/5-substraten, waaronder immunosuppressiva:* Isavuconazol kan worden beschouwd als een matige remmer van CYP3A4/5 en de systemische blootstelling aan geneesmiddelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kan hoger zijn wanneer ze gelijktijdig met CRESEMBA worden toegediend. Gelijktijdig gebruik van CRESEMBA met CYP3A4-substraten, zoals de immunosuppressiva tacrolimus, sirolimus of ciclosporine, kan de systemische blootstelling aan deze geneesmiddelen verhogen. Gepaste therapeutische geneesmiddelenmonitoring en aanpassing van de dosering kan noodzakelijk zijn wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.5 SPC). *CYP2B6-substraten:* Isavuconazol is een inductor van CYP2B6. De systemische blootstelling aan geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2B6 kan lager zijn wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening met CRESEMBA. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer er sprake is van gelijktijdige toediening van CYP2B6-substraten, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte zoals cyclofosfamide, en CRESEMBA. Het gebruik van het CYP2B6-substraat efavirenz met CRESEMBA is gecontra-indiceerd, omdat efavirenz een matige inductor is van CYP3A4/5 (zie rubriek 4.3 SPC). *Pgp-substraten:* Isavuconazol kan de blootstelling aan geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vergroten. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die Pgp-substraten zijn, vooral geneesmiddelen met een kleine therapeutische breedte, zoals digoxine, colchicine en dabigatranetexilaat, kan noodzakelijk zijn wanneer ze gelijktijdig worden toegediend met CRESEMBA (zie rubriek 4.5 SPC). Beperkingen van de klinische gegevens: De klinische gegevens voor isavuconazol voor de behandeling van mucormycose zijn beperkt. Ze omvatten de gegevens van één prospectieve, niet-gecontroleerde klinische studie bij 37 patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die isavuconazol kregen als hoofdbehandeling of omdat andere antischimmelbehandelingen (voornamelijk amfotericine B) ongeschikt waren. Voor afzonderlijke *Mucorales*-soorten zijn de klinische werkzaamheidsgegevens zeer beperkt. Vaak zijn er maar gegevens van één of twee patiënten (zie rubriek 5.1 SPC). Er waren slechts voor een kleine subgroep gevoeligheidsgegevens beschikbaar. Deze gegevens wijzen erop dat de concentraties isavuconazol die *in vitro* nodig zijn voor de remming zeer sterk variëren tussen de soorten/klasses binnen de orde van de *Mucorales*, en dat de concentraties in het algemeen hoger zijn dan de concentraties die nodig zijn om de *Aspergillus*-soorten te remmen. Opgemerkt dient te worden dat er in het geval van mucormycose geen specifieke studie ter vaststelling van de dosis is uitgevoerd, en dat de patiënten dezelfde dosis isavuconazol kregen als de dosis die werd gebruikt voor de behandeling van invasieve aspergillose. **Bijwerkingen:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De frequentie van de bijwerkingen die staan beschreven in de lijst met bijwerkingen is gebaseerd op 403 patiënten met invasieve schimmelinfecties die werden behandeld met CRESEMBA in fase 3-studies. De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen waren verhoogde uitslagen in levertests (7,9 %), misselijkheid (7,4 %), braken (5,5 %), dyspneu (3,2 %), buikpijn (2,7 %), diarree (2,7 %), reactie op de injectieplaats (2,2 %), hoofdpijn (2,0 %), hypokaliëmie (1,7 %) en uitslag (1,7 %). De bijwerkingen die het vaakst leidden tot permanente beëindiging van de behandeling met CRESEMBA waren verwardheid (0,7 %), acuut nierfalen (0,7 %), verhoogde bilirubinespiegels in het bloed (0,5 %), convulsie (0,5 %), dyspneu (0,5 %), epilepsie (0,5 %), respiratoir falen (0,5 %) en braken (0,5 %). Lijst van bijwerkingen: In de lijst hieronder staan de bijwerkingen van isavuconazol tijdens de behandeling van invasieve schimmelinfecties, op volgorde van systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentie van de bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); en soms (≥1/1.000 tot <1/100). Binnen elke frequentiegroep staan de bijwerkingen gesorteerd op volgorde van afnemende ernst. ***Samenvatting van bijwerkingen op volgorde van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en frequentie:*** *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Soms: Neutropenie, trombocytopenie^, pancytopenie, leukopenie^, anemie^. *Immuunsysteemaandoeningen:* Soms: Overgevoeligheid^. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Vaak: Hypokaliëmie, verminderde eetlust; Soms: Hypomagnesiëmie, hypoglykemie, hypoalbuminemie, ondervoeding^. *Psychische stoornissen:* Vaak: Delirium^#; Soms: Depressie, insomnia^. *Zenuwstelselaandoeningen:* Vaak: Hoofdpijn, somnolentie; Soms: Convulsie^, syncope, duizeligheid, paresthesie^ Encefalopathie, presyncope, perifere neuropathie, dysgeusie. *Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:* Soms: Vertigo. *Hartaandoeningen:* Soms: Atriumfibrilleren, tachycardie, bradycardie^, palpitaties; Atriumfladderen, QT-interval verkort in elektrocardiogram, supraventriculaire tachycardie, ventriculaire extrasystole, supraventriculaire extrasystole. *Bloedvataandoeningen:* Vaak: Tromboflebitis^; Soms: Circulatoire collaps, hypotensie. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* Vaak: Dyspneu^, acuut respiratoir falen^; Soms: Bronchospasmen, tachypneu, hemoptyse, epistaxis. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Vaak: Braken, diarree, misselijkheid, buikpijn^; Soms: Dyspepsie, constipatie, abdominale distensie. *Lever- en galaandoeningen:* Vaak: Verhoogde uitslagen in levertests^#; Soms: Hepatomegalie. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Vaak: Huiduitslag^, pruritus; Soms: Petechiën, alopecia, geneesmiddeleneruptie, dermatitis^. *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* Soms: Rugpijn. *Nier- en urinewegaandoeningen:* Vaak: Nierfalen. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Vaak: Pijn op de borst^, vermoeidheid, reactie op de injectieplaats^; Soms: Perifeer oedeem^, malaise, asthenie. ^ Geeft aan dat groepering heeft plaatsgevonden van gepaste voorkeurstermen in één enkel medisch concept. # Zie de rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen, hieronder. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen: Delirium omvat reacties van verwardheid. Verhoogde uitslagen in levertests omvatten verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde bloedspiegel van alkalinefosfatase, verhoogde bloedspiegel van bilirubine, verhoogde bloedspiegel van lactaatdehydrogenase, verhoogde gamma-glutamyltransferase, verhoogde leverenzymen, afwijkende leverfunctie, hyperbilirubinemie, afwijkende leverfunctietests en verhoogde transaminasen. Laboratoriumeffecten: In een dubbelblinde, gerandomiseerde, actief gecontroleerde klinische studie van 516 patiënten met een invasieve schimmelinfectie die werd veroorzaakt door een *Aspergillus*-schimmel of een andere filamenteuze schimmel werden verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) > 3 x Normale Bovenste Grenswaarde (ULN) gemeld aan het eind van de studiebehandeling bij 4,4 % van de patiënten de CRESEMBA kregen. Bij 1,2 % van de patiënten die met isavuconazol werden behandeld, werden verhogingen van levertransaminasen van > 10 x ULN waargenomen. Melding van vermoedelijke bijwerkingen: Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Bijwerkingencentrum Lareb, www.lareb.nl. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Basilea Medical Ltd (p/a Cox Costello & Horne Limited), Langwood House, 63–81 High Street, Rickmansworth Hertfordshire WD3 1EQ, Verenigd Koninkrijk. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** EU/1/15/1036/001. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 26/09/2017. **AFLEVERINGSTATUS:** Receptplichtig. Voor medische informatie over dit product belt u met 0800-MEDINFO (6334636). Neem voor correspondentie en inlichtingen contact op met : Pfizer, Postbus 37, 2900 AA Capelle a/d IJssel. Raadpleeg vóór prescriptie eerst de volledige tekst van de Samenvatting van de Productkenmerken van Cresemba. PP-GEP-NLD-0044 (juni 2018)

Pfizer

CRESEMBA (ISAVUCONAZOLE)