

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 200 mg d'isavuconazole (sous forme de 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Poudre de couleur blanche à jaune

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CRESEMBA est indiqué chez les patients âgés de 1 an et plus dans le traitement de :

- l'aspergillose invasive ;
- la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Il est conseillé de se reporter aux recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un traitement ciblé précoce (traitement préemptif ou fondé sur un test diagnostique peut être instauré en attendant la confirmation de la maladie par des tests diagnostiques spécifiques. Cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques sont fournies dans le tableau suivant :

Tableau 1 Recommandation de dosage

	Dose de charge (toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures)¹	Dose d'entretien (une fois par jour)²
Adultes	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³
Patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 18 ans		
Poids ≥ 37 kg	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³
Poids < 37 kg	5,4 mg/kg d'isavuconazole	5,4 mg/kg d'isavuconazole
¹ Six administrations au total.		
² Dose d'entretien : en commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.		
³ Après reconstitution et dilution.		

La dose maximale à administrer par prise dans la dose de charge ou en dose d'entretien quotidienne à un patient pédiatrique est de 200 mg d'isavuconazole.

La durée du traitement devra être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient (voir rubrique 5.1).

Pour tout traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice/risque devra être étudié avec soin (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Passage à l'administration d'isavuconazole par voie orale

CRESEMBA est disponible sous la forme de gélules de 100 mg et de 40 mg. Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98 %, voir rubrique 5.2), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsqu'il est cliniquement indiqué. Pour des recommandations de dosage détaillées, veuillez consulter la section 4.2 du résumé des caractéristiques du produit pour les gélules de 40 mg et 100 mg de Cresemba.

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ; cependant, l'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale, car aucune donnée pertinente n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée [score de Child-Pugh classe A et classe B] (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients adultes souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique, car aucune donnée pertinente n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole chez les patients pédiatriques âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

CRESEMBA doit être reconstitué, puis dilué pour atteindre une concentration correspondant à une gamme d'environ 0,4 à 0,8 mg/ml d'isavuconazole avant d'être administré par perfusion intraveineuse pendant au minimum 1 heure afin de réduire le risque de réactions liées à la perfusion. Les concentrations plus élevées doivent être évitées, car elles peuvent entraîner une irritation locale au site de la perfusion. La perfusion doit être réalisée à l'aide d'un set de perfusion avec un filtre en ligne doté d'une membrane microporeuse en polyéthersulfone (PES) dont le diamètre des pores varie entre 0,2 µm et 1,2 µm. CRESEMBA ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.

Pour des instructions détaillées concernant la reconstitution et la dilution de CRESEMBA, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec du kétoconazole (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec une dose élevée de ritonavir (>200 mg toutes les 12 heures) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (par ex., phénobarbital), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine (voir rubrique 4.5).

Patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'isavuconazole peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une réaction anaphylactique, une hypotension, une insuffisance respiratoire, une dyspnée, un exanthème médicamenteux, un prurit et une éruption cutanée (voir rubrique 4.8). En cas de réaction anaphylactique, l'isavuconazole doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré.

Il convient d'être prudent lors de la prescription d'isavuconazole à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres agents antifongiques azolés.

Réactions liées à la perfusion

Lors de l'administration intraveineuse d'isavuconazole, des réactions liées à la perfusion (hypotension, dyspnée, vertiges, paresthésie, nausée et maux de tête notamment) ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Si ces réactions se produisent, la perfusion doit être interrompue.

Réactions cutanées sévères

Des réactions indésirables sévères au niveau cutané, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées au cours du traitement par des agents antifongiques azolés. Si un patient développe une réaction cutanée sévère, le traitement par CRESEMBA devra être interrompu.

Cardiovasculaire

Raccourcissement de l'intervalle QT

L'isavuconazole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (voir rubrique 4.3).

Dans une étude consacrée à l'intervalle QT sur des volontaires sains, l'isavuconazole a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc de manière concentration-dépendante. Pour une posologie de 200 mg, la différence de moyenne des moindres carrés (LSM) par rapport au placebo était égale à 13,1 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 17,1 ; 9,1 ms]. L'augmentation de la posologie à 600 mg a entraîné une différence de LSM par rapport au placebo de 24,6 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 28,7 ; 20,4 ms].

Une grande prudence est requise au moment de prescrire l'isavuconazole à des patients prenant d'autres médicaments connus pour raccourcir l'intervalle QT (la rufinamide par exemple).

Élévations des taux de transaminases hépatiques ou hépatites

Des élévations des taux de transaminases hépatiques ont été rapportées lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Celles-ci ont rarement nécessité l'arrêt de l'isavuconazole. Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée selon la situation clinique. Des hépatites ont été rapportées avec des agents antifongiques azolés y compris l'isavuconazole.

Insuffisance hépatique sévère

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, à moins qu'il soit estimé que le bénéfice potentiel soit supérieur aux risques encourus. Ces patients doivent être surveillés étroitement en raison de la toxicité potentielle du médicament (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Inhibiteurs du CYP3A4/5

Le kétoconazole est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Dans le cas du lopinavir/ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4, il a été observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux. Avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4/5, un effet moins prononcé peut être attendu. Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois conseillée car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du CYP3A4/5

La co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 devra donc être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A4/5, y compris les immunosuppresseurs

L'isavuconazole peut être considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; une augmentation de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut être observée lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole. L'utilisation concomitante de l'isavuconazole avec des substrats du CYP3A4 tels que les immunosuppresseurs tacrolimus, sirolimus ou cyclosporine, peut accroître l'exposition systémique à ces médicaments. Un suivi thérapeutique pharmacologique et un ajustement posologique appropriés peuvent être nécessaires pendant la co-administration (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2B6

L'isavuconazole est un inducteur du CYP2B6. Une diminution de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP2B6 peut être observée lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole. La prudence est recommandée lorsque des substrats du CYP2B6, notamment des médicaments qui ont un index thérapeutique étroit (cyclophosphamide par exemple) sont co-administrés avec l'isavuconazole. L'utilisation du substrat du CYP2B6 efavirenz avec l'isavuconazole est contre-indiquée car l'efavirenz est un inducteur modéré du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.3).

Substrats de la P-gp

L'isavuconazole peut augmenter l'exposition à des médicaments substrats de la P-gp. Un ajustement posologique des médicaments substrats de la P-gp, notamment ceux présentant un index thérapeutique étroit (la digoxine, la colchicine et le dabigatran etexilate par exemple) peut être nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole (voir rubrique 4.5).

Limites des données cliniques

Les données cliniques concernant l'isavuconazole dans le traitement de la mucormycose sont limitées. Elles comprennent une étude clinique prospective, non contrôlée, portant sur 37 patients adultes atteints de mucormycose prouvée ou probable et ayant reçu de l'isavuconazole en première intention, ou chez lesquels l'utilisation d'autres traitements antifongiques (notamment par amphotéricine B) était inappropriée.

Concernant les espèces individuelles de *Mucorales*, les données cliniques relatives à l'efficacité sont très limitées, souvent à un ou deux patients (voir rubrique 5.1). Les données relatives à la sensibilité sont disponibles uniquement pour un petit sous-groupe de cas. Ces données indiquent que les concentrations d'isavuconazole requises pour l'inhibition *in vitro* sont très variables selon les genres/espèces dans l'ordre des *Mucorales* et qu'elles sont généralement plus élevées que les concentrations nécessaires à l'inhibition des espèces *Aspergillus*. Il convient de noter qu'aucune étude clinique de recherche de dose pour la mucormycose n'a été faite et que les patients ont reçu la même dose d'isavuconazole que celle administrée pour le traitement de l'aspergillose invasive.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Potentiel des médicaments à influencer sur la pharmacocinétique de l'isavuconazole

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 (voir rubrique 5.2). La co-administration de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques d'isavuconazole. La co-administration de médicaments inducteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible de réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4/5

La co-administration de l'isavuconazole avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4/5, est contre-indiquée, car ce médicament peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Dans le cas du lopinavir/ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A4, on a observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux. Dans le cas d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que la clarithromycine, l'indinavir et le saquinavir, un effet moins prononcé peut être envisagé en fonction de leur puissance relative. Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4/5 légers à modérés.

Médicaments inducteurs du CYP3A4/5

La co-administration de l'isavuconazole avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine, est contre-indiquée car ces médicaments peuvent réduire de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubrique 4.3).

La co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5, tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 doit être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubrique 4.4).

La co-administration avec une dose élevée de ritonavir (>200 mg deux fois par jour) est contre-indiquée car, à de fortes doses, le ritonavir peut induire le CYP3A4/5 et réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubriques 4.3).

Potentiel de l'isavuconazole à influencer sur les expositions à d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP3A4/5

L'isavuconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; la co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats du CYP3A4/5 peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Médicaments métabolisés par le CYP2B6

L'isavuconazole est un inducteur faible du CYP2B6 ; la co-administration de l'isavuconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6.

Médicaments transportés par la P-gp dans l'intestin

L'isavuconazole est un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (P-gp) ; la co-administration avec l'isavuconazole peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.

Médicaments transportés par la BCRP

L'isavuconazole est un inhibiteur *in vitro* de la BCRP ; les concentrations plasmatiques de substrats de la BCRP peuvent par conséquent être augmentées. L'administration concomitante de l'isavuconazole et de substrats de la BCRP doit faire l'objet d'une prudence particulière.

Médicaments excrétés par voie rénale via des protéines de transport

L'isavuconazole est un inhibiteur léger du transporteur de cation organique 2 (OCT2). La co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats de l'OCT2 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Substrats de l'Uridine diphospho-glucuronosyltransférase (UGT)

L'isavuconazole est un inhibiteur faible de l'UGT. La co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats de l'UGT peut conduire à une légère augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Tableau des interactions

Les interactions entre l'isavuconazole et des médicaments co-administrés sont présentées dans le tableau 2 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, une diminution est signalée par le symbole « ↓ »), réparties par classes thérapeutiques. Sauf information contraire, les études mentionnées dans le tableau 2 ont été conduites chez des adultes avec la dose recommandée de l'isavuconazole.

Tableau 2 Interactions

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (puissants inducteurs du CYP3A4/5)	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer (induction du CYP3A par la carbamazépine, la phénytoïne et des barbituriques à longue durée d'action tels que le phénobarbital).	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de carbamazépine, de phénytoïne et de barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple) est contre-indiquée.
<i>Antibactériens</i>		
Rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de rifampicine est contre-indiquée.
Rifabutine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de rifabutine est contre-indiquée.
Nafcilline (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de nafcilline est contre-indiquée.
Clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.
<i>Antifongiques</i>		
Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (Inhibition du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de kétoconazole est contre-indiquée.
<i>Médicaments à base de plantes</i>		
Millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5).	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de millepertuis est contre-indiquée.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C _{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5)	Ciclosporine : ASC_{inf} : ↑ 29 % C_{max} : ↑ 6 % Sirolimus : ASC_{inf} : ↑ 84 % C_{max} : ↑ 65 % Tacrolimus : ASC_{inf} : ↑ 125 % C_{max} : ↑ 42 % (inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié le cas échéant.
Mycophénolate mofétil (MMF) (substrat de l'UGT)	Acide mycophénolique (MPA, métabolite actif): ASC_{inf} : ↑ 35 % C_{max} : ↓ 11 % (Inhibition de l'UGT)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA.
Prednisone (substrat du CYP3A4)	Prednisolone (métabolite actif) : ASC_{inf} : ↑ 8 % C_{max} : ↓ 4 % (inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Opioides		
Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) (substrat du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'opiacés à courte durée d'action sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5).	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.
Méthadone (substrat des CYP3A4/5, 2B6 et 2C9)	S-méthadone (isomère opiacé inactif) ASC_{inf} : ↓ 35 % C_{max} : ↑ 1 % 40 % de réduction de la demi-vie terminale R-méthadone (isomère opiacé actif). ASC_{inf} : ↓ 10 % C_{max} : ↑ 4 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
	(Induction du CYP2B6)	
Anticancéreux		
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Alcaloïdes de la pervenche : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.
Cyclophosphamide (substrat des CYP2B6 et CYP3A4)	Non étudiés. Les métabolites actifs du cyclophosphamide sont susceptibles d'augmenter ou de diminuer. (Induction du CYP2B6, inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Cyclophosphamide : surveillance étroite de toute perte d'efficacité ou toxicité accrue et ajustement posologique le cas échéant.
Méthotrexate (substrat des BCRP, OAT1 et OAT3)	Méthotrexate : ASC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymétabolite : ASC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mécanisme inconnu)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthotrexate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres agents anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone, topotécan) (substrats de la BCRP)	Non étudiés. Les concentrations de daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la BCRP)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone ou topotécan : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et diminution de la posologie le cas échéant.
Antémétiques		
Aprépitant (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Antidiabétiques		
Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1)	Metformine : AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (Inhibition de l'OCT2)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Metformine : une réduction de la posologie peut être nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Répaglinide (substrat des CYP2C8 et OATP1B1)	Répaglinide : ASC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Pioglitazone (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Anticoagulants		
Dabigatran éxilate (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations de dabigatran éxilate sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp).	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Le dabigatran éxilate présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlé ; une réduction de la posologie devra être envisagée au besoin.
Warfarine (substrat du CYP2C9)	S-warfarine AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarine AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Warfarine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Agents antirétroviraux		
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	Lopinavir : AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss : ↓ 16 % ^a Ritonavir : AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mécanisme inconnu) Isavuconazole : AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Lopinavir/ritonavir : aucun ajustement de la posologie de lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg toutes les 12 heures n'est nécessaire, mais une surveillance étroite en cas de perte d'efficacité antivirale est requise.
Ritonavir (à des doses >200 mg toutes les 12 heures) (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Le Ritonavir à doses élevées est susceptible de réduire significativement les concentrations d'isavuconazole. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de fortes doses de ritonavir (>200 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée.
Efavirenz	Non étudiés. Les concentrations d'efavirenz sont susceptibles de diminuer.	L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'efavirenz est contre-indiquée.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
(inducteur modéré du CYP3A4/5 et substrat du CYP2B6)	(Induction du CYP2B6) Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable. (Induction du CYP3A4/5)	
Étravirine (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'étravirine est contre-indiquée.
Indinavir (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	Indinavir : ^{b)} ASC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mécanisme inconnu) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Indinavir : surveillance étroite de toute perte d'efficacité antivirale et augmentation posologique le cas échéant.
Saquinavir (puissant inhibiteur du CYP3A4)	Non étudiés. Les concentrations de saquinavir sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Saquinavir : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant
Autres inhibiteurs de protéase (p. ex., fosamprenavir) (inhibiteurs puissants ou modérés et substrats du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'inhibiteurs de protéase sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Inhibiteurs de protéase : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.
Autre INNTI (p. ex., névirapine)	Non étudiés. Les concentrations en INNRTI sont susceptibles de diminuer (induction	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
(Inducteurs et substrats des CYP3A4/5 et 2B6)	du CYP2B6 par l'isavuconazole) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	INNRTI : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.
<i>Anti-acides</i>		
Ésoméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ésoméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Oméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Oméprazole : ASC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Agents hypolipémiants</i>		
Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex., simvastatine, lovastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP)	Atorvastatine : ASC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Les autres statines n'ont pas été étudiées. Les concentrations des statines sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition des CYP3A4/5 ou BCRP)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. D'après les résultats obtenus pour l'atorvastatine, aucun ajustement posologique de la statine n'est nécessaire. Il est conseillé de surveiller les effets indésirables caractéristiques des statines.
<i>Antiarythmiques</i>		
Digoxine (substrat de la P-gp)	Digoxine : ASC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Digoxine : les concentrations sériques de digoxine devront être contrôlées et utilisées pour ajuster la posologie de digoxine.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinyl estradiol et noréthistérone (substrats du CYP3A4/5)	Éthinyl estradiol ASC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noréthistérone ASC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Éthinyl estradiol et noréthistérone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antitussifs</i>		
Dextrométhorphan (substrat du CYP2D6)	Dextrométhorphan : ASC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Dextrométhorphan : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effet sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C _{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Benzodiazépines		
Midazolam (substrat du CYP3A4/5)	Midazolam voie orale : ASC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Midazolam : une surveillance étroite des signes et symptômes cliniques est recommandée et une réduction de la posologie est appliquée si nécessaire.
Agent antigoutteux		
Colchicine (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; une réduction de la posologie est nécessaire.
Produits naturels		
Caféine (Substrat du CYP1A2)	Caféine : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Aides antitabagiques		
Bupropion (substrat du CYP2B6)	Bupropion : ASC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Bupropion : augmentation de la posologie si nécessaire.

INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ; P-gp, glycoprotéine P.

a) % de diminution des valeurs moyennes de concentration minimale

b) L'indinavir n'a été étudié qu'après une dose unique de 400 mg d'isavuconazole.

ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini ; ASC_{tau} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures à l'état d'équilibre ;

C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{min,ss} = concentrations minimales à l'état d'équilibre.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CRESEMBA chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

CRESEMBA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf chez les patientes atteintes d'infections fongiques graves ou potentiellement mortelles, pour lesquelles l'isavuconazole peut être utilisé si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

CRESEMBA n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion de l'isavuconazole et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement maternel devra être interrompu en cas de traitement par CRESEMBA.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'isavuconazole sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'isavuconazole a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si des symptômes de confusion, de somnolence, de syncope et/ou vertiges apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents chez l'adulte incluaient des élévations des tests de la fonction hépatique (7,9 %), des nausées (7,4 %), des vomissements (5,5 %), une dyspnée (3,2 %), des douleurs abdominales (2,7 %), une diarrhée (2,7 %), une réaction au niveau du site d'injection (2,2 %), des céphalées (2,0 %), une hypokaliémie (1,7 %) et des éruptions cutanées (1,7 %).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt définitif du traitement par l'isavuconazole chez l'adulte incluaient un état de confusion (0,7 %), une insuffisance rénale aiguë (0,7 %), une élévation de la concentration de bilirubine dans le sang (0,5 %), des convulsions (0,5 %), une dyspnée (0,5 %), une épilepsie (0,5 %), une insuffisance respiratoire (0,5 %) et des vomissements (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 3 récapitule les effets indésirables liés à l'isavuconazole dans le traitement des infections fongiques invasives chez l'adulte, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 Récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, thrombocytopénie [^] , pancytopenie, leucopénie [^] , anémie [^]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité [^]
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie, perte de l'appétit
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypoglycémie, hypoalbuminémie, malnutrition [^] , hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Délire ^{^#}
Peu fréquent	Dépression, insomnie [^]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, somnolence
Peu fréquent	Convulsion [^] , syncope, vertiges, paresthésie [^] Encéphalopathie, présyncope, neuropathie périphérique, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie [^] , palpitations, flutter auriculaire, raccourcissement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires ; extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite [^]
Peu fréquent	Collapsus circulatoire, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée [^] , insuffisance respiratoire aiguë [^]
Peu fréquent	Bronchospasme, tachypnée, hémoptysie, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale [^]
Peu fréquent	Dyspepsie, constipation, distension abdominale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Elévations des tests de la fonction hépatique ^{^#}
Peu fréquent	Hépatomégalie, Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée [^] , prurit
Peu fréquent	Pétéchie, alopecie, éruption médicamenteuse, dermatite [^]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique [^] , fatigue, réaction au niveau du site d'injection [^]
Peu fréquent	Œdème périphérique [^] , malaise, asthénie

[^] Indique que les termes génériques appropriés ont été regroupés sous une même entité médicale.

* EI identifié après la mise sur le marché.

Voir rubrique Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Le délire inclut les états confusionnels.

Les élévations des tests de la fonction hépatique incluent les termes suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, anomalie des tests de la fonction hépatique et augmentation des transaminases.

Anomalies biologiques

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par traitement actif menée sur 516 patients atteints d'une infection fongique invasive causée par les espèces *Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux, des élévations des taux de transaminases hépatiques (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase) $> 3 \times$ Limite supérieure normale (LSN) ont été rapportées au terme du traitement de l'étude chez 4,4 % des patients ayant reçu de l'isavuconazole. Des élévations importantes des taux de transaminases hépatiques $> 10 \times$ LSN ont été observées chez 1,2 % des patients traités par isavuconazole.

Population pédiatrique

La sécurité clinique de l'isavuconazole a été évaluée chez 77 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'isavuconazole par voie intraveineuse ou par voie orale. Parmi eux, 46 patients pédiatriques ont reçu une dose unique d'isavuconazole et ont également reçu d'autres antifongiques en prophylaxie, 31 patients atteints d'aspergillose invasive ou de mucormycose suspectée ou confirmée ont reçu de l'isavuconazole comme traitement principal pendant une période allant jusqu'à 181 jours. Globalement, le profil de sécurité de l'isavuconazole dans la population pédiatrique était similaire à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes les plus fréquemment rapportés à des doses supratherapeutiques d'isavuconazole (équivalentes à 600 mg/jour d'isavuconazole) par rapport à des doses thérapeutiques (équivalentes à 200 mg/jour d'isavuconazole) ont été évalués dans une étude de l'intervalle QT. Ils incluaient : céphalées, vertiges, paresthésie, somnolence, troubles de l'attention, dysgueusie, sécheresse buccale, diarrhée, hypoesthésie orale, vomissements, bouffées de chaleur, anxiété, impatiences, palpitations, tachycardie, photophobie et arthralgie.

Prise en charge du surdosage

L'isavuconazole ne peut être éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par l'isavuconazole. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés et tétrazolés, Code ATC : J02AC05.

Mécanisme d'action

L'isavuconazole est la fraction active formée après l'administration orale ou intraveineuse du sulfate d'isavuconazonium (voir rubrique 5.2).

L'isavuconazole démontre un effet fongicide en bloquant la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques, via l'inhibition de l'enzyme lanostérol 14- α -déméthylase dépendant du cytochrome P-450, qui est responsable de la conversion du lanostérol en ergostérol. Cela entraîne une accumulation des précurseurs stéroliques méthylés et une diminution de la quantité d'ergostérol dans la membrane cellulaire, ce qui affaiblit la structure et le fonctionnement de la membrane de la cellule fongique.

Microbiologie

Sur les modèles animaux atteints d'une aspergillose disséminée et pulmonaire, l'indice pharmacodynamique (PD) important pour évaluer l'efficacité est l'exposition divisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) (ASC/CMI).

Aucune corrélation claire entre la CMI *in vitro* et la réponse clinique pour les différentes espèces (*Aspergillus* et *Mucorales*) n'a pu être établie.

Les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber les espèces *Aspergillus* et les genres/espèces de l'ordre *Mucorales in vitro* ont été très variables. Généralement, les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber *Mucorales* sont plus élevées que celles requises pour inhiber la majorité des espèces *Aspergillus*.

L'efficacité clinique a été démontrée pour les espèces d'*Aspergillus* suivantes : *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, et *A. terreus* (voir ci-dessous).

Mécanisme(s) de résistance

Une diminution de la sensibilité aux agents fongiques triazolés a été associée aux mutations dans les gènes fongiques *cyp51A* et *cyp51B* codant la protéine cible lanostérol 14- α -déméthylase intervenant dans la biosynthèse de l'ergostérol. Des souches fongiques présentant une diminution de la sensibilité *in vitro* à l'isavuconazole ont été rapportées, et une résistance croisée avec le voriconazole et d'autres agents fongiques triazolés ne peut être exclue.

Tableau 4 Concentrations critiques EUCAST

Espèces d' <i>Aspergillus</i>	Concentration minimale inhibitrice (CMI) critique (mg/L)	
	≤ S (Sensible)	> R (Résistant)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Les données cliniques actuellement disponibles sont insuffisantes pour permettre d'établir les concentrations critiques pour d'autres espèces d'*Aspergillus*.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'aspergillose invasive

La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement des patients adultes atteints d'aspergillose invasive ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif sur 516 patients présentant une infection fongique invasive due aux espèces *Aspergillus* ou à d'autres champignons filamenteux. Au sein de la population en intention de traiter (ITT), 258 patients ont reçu de l'isavuconazole et 258 patients ont reçu du voriconazole. L'isavuconazole a été administré par voie intraveineuse (l'équivalent de 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures, suivi d'un traitement une fois par jour par voie orale ou intraveineuse (équivalant à 200 mg d'isavuconazole). La durée de traitement maximale définie dans le protocole était de 84 jours. La durée moyenne du traitement était de 45 jours.

La réponse globale en fin de traitement (EOT) chez la population myITT (patients présentant une aspergillose invasive prouvée ou probable d'après les analyses cytologiques, histologiques, les cultures ou les dosages du galactomannane) a été évaluée en aveugle par un Comité d'examen des données indépendant. La population myITT était composée de 123 patients recevant de l'isavuconazole et de 108 patients recevant du voriconazole. La réponse globale de cette population était de $n = 43$ (35 %) pour l'isavuconazole et de $n = 42$ (38,9 %) pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (voriconazole–isavuconazole) était de 4,0% (intervalle de confiance de 95 % : -7,9 ; 15,9).

Au Jour 42, la mortalité toutes causes confondues dans cette population était de 18,7 % pour l'isavuconazole et de 22,2 % pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (isavuconazole- voriconazole) était de -2,7 % (intervalle de confiance de 95 % : -12,9 ; 7,5).

Traitement de la mucormycose

Dans une étude ouverte non contrôlée, 37 patients adultes présentant une mucormycose prouvée ou probable, ont reçu de l'isavuconazole selon le même schéma posologique que celui utilisé pour traiter l'aspergillose invasive. La durée moyenne du traitement était de 84 jours pour l'ensemble de la population des patients atteints de la mucormycose, et de 102 jours pour les 21 patients n'ayant pas été précédemment traités pour la mucormycose. Pour les patients présentant une mucormycose prouvée ou probable telle que définie par le Comité d'examen des données (DRC) indépendant, la mortalité toutes causes confondues au Jour 84 était de 43,2 % (16/37) pour l'ensemble des patients, de 42,9 % (9/21) pour les patients atteints de mucormycose recevant de l'isavuconazole en première intention, et de 43,8 % (7/16) pour les patients souffrant de mucormycose recevant de l'isavuconazole qui étaient réfractaires, ou intolérants, à un traitement antifongique antérieur (principalement des traitements à base d'amphotéricine B). Le taux de réussite global évalué par le DRC à la fin du traitement était de 11/35 (31,4 %), 5 patients étant considérés comme totalement guéris et 6 patients partiellement guéris. Une réponse stable a également été observée chez 10 des 35 patients (28,6 %). Sur 9 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizopus spp.*, 4 ont répondu favorablement à l'isavuconazole. Sur 5 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizomucor spp.*, aucune réponse favorable n'a été observée. L'expérience clinique avec les autres espèces est très limitée (*Lichtheimia spp.* $n=2$, *Cunninghamella spp.* $n=1$, *Actinomyces elegans* $n=1$).

Population pédiatrique

La sécurité clinique de l'isavuconazole a été évaluée chez 77 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'isavuconazole par voie intraveineuse ou par voie orale, dont 31 patients pédiatriques qui ont reçu de l'isavuconazole dans le cadre d'une étude clinique sur le traitement de l'aspergillose invasive ou de la mucormycose. L'isavuconazole s'est avéré être sûr et bien toléré dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose pendant les durées de traitement prévues.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue soluble dans l'eau qui peut être administré par perfusion intraveineuse ou par voie orale sous la forme de gélules. Une fois administré, le sulfate d'isavuconazonium est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques en la fraction active isavuconazole; les concentrations plasmatiques de la prodrogue sont très faibles et ne sont détectables que pendant une courte durée suite à l'administration intraveineuse.

Absorption

Après une administration orale de CRESEMBA chez des sujets adultes sains, la fraction active d'isavuconazole est absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) environ 2 à 3 heures après la prise d'une dose unique ou répétée (voir tableau 5).

Tableau 5 Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de CRESEMBA chez des adultes sains

Paramètre Statistique	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/L)		
Moyenne	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Moyenne	3,0	4,0
Intervalle	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AQC (h•mg/L)		
Moyenne	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Comme le montre le tableau 6 ci-dessous, la biodisponibilité absolue de l'isavuconazole suite à l'administration orale d'une dose unique de CRESEMBA est de 98 %. D'après ces résultats, les voies d'administrations intraveineuse et orale peuvent être utilisées de façon interchangeable.

Tableau 6 Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne) chez l'adulte

	Isavuconazole 400 mg, voie orale	Isavuconazole 400 mg, voie intraveineuse
ASC (h•mg/L)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Demi-vie (h)	110	115

Effet des aliments sur l'absorption

L'administration orale de CRESEMBA équivalente à 400 mg d'isavuconazole avec un repas hautement calorique a montré une diminution de 9 % de la C_{max} de l'isavuconazole et une augmentation de 9 % de l'ASC. CRESEMBA peut être pris avec ou sans repas.

Distribution

L'isavuconazole est largement distribué, avec un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 450 L environ. L'isavuconazole montre une très forte affinité (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines, notamment l'albumine.

Biotransformation

Des études *in vitro/in vivo* indiquent que les CYP3A4, CYP3A5 et, ensuite, les uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) interviennent dans le métabolisme de l'isavuconazole.

Suite à la prise de doses uniques de [cyano-¹⁴C] isavuconazonium et de [pyridinylméthyl-¹⁴C] sulfate d'isavuconazonium chez l'homme, outre la fraction active (isavuconazole) et le produit de clivage inactif, un certain nombre de métabolites mineurs ont pu être identifiés. À l'exception de la fraction active d'isavuconazole, aucun métabolite individuel avec une ASC > 10 % de la substance radio-marquée totale n'a été observé.

Élimination

Suite à l'administration orale de sulfate d'isavuconazonium radio-marqué chez des sujets sains, une moyenne de 46,1 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les fèces, et 45,5 % dans l'urine.

L'excrétion rénale de l'isavuconazole sous forme inchangée était inférieure à 1 % de la dose administrée.

Le produit de clivage inactif est principalement éliminé par métabolisme puis par excrétion rénale des métabolites.

Linéarité/non-linéarité

Des études menées sur des sujets sains ont montré que la pharmacocinétique de l'isavuconazole était proportionnelle jusqu'à 600 mg par jour.

Propriétés pharmacocinétiques sur des populations particulières

Population pédiatrique

Les schémas posologiques pédiatriques ont été confirmés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population (popPK) développé à l'aide des données issues de trois études cliniques (N = 97), notamment deux études cliniques (N = 73) réalisées chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans, dont 31 ont reçu de l'isavuconazole pour traiter une aspergillose invasive ou une mucormycose.

Les expositions prédites à l'isavuconazole pour les patients pédiatriques à l'état d'équilibre en fonction de différentes tranches d'âge, indépendamment de la voie d'administration, sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 Valeurs de l'ASC pour l'isavuconazole (h•mg/L) à l'état d'équilibre par tranche d'âge, de poids, de voie d'administration et dose

Tranche d'âge (ans)	Voie	Poids (kg)	Dose	AUCss (h•mg/L)
1 – < 3	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Orale	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Orale	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Orale	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Orale	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intraveineuse et orale	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intraveineuse et orale	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Les expositions prédites pour les patients pédiatriques, indépendamment de la voie d'administration et de la tranche d'âge, étaient comparables aux expositions à l'état d'équilibre (ASC_{ee}) observées dans une étude clinique réalisée chez des patients adultes atteints d'une infection causée par des espèces *Aspergillus* et d'autres champignons filamenteux (ASC_{ee} moyenne = 101,2 h•mg/L avec un écart type (ET) = 55,9, voir tableau 7).

Les expositions prédites sous le schéma posologique pédiatrique étaient inférieures aux expositions des adultes ayant reçu plusieurs doses supratherapeutiques quotidiennes de 600 mg d'isavuconazole (tableau 5), auxquelles plus d'événements indésirables étaient survenus (voir rubrique 4.9).

Insuffisance rénale

Aucun changement cliniquement significatif des valeurs totales C_{max} et ASC de l'isavuconazole n'a été observé chez les sujets adultes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Sur les 403 patients ayant reçu de l'isavuconazole lors d'études de phase 3, 79 (20 %) présentaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable (voir rubrique 4.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'isavuconazole à 32 patients adultes atteints d'une insuffisance hépatique légère [score de Child-Pugh A] et à 32 patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée [score de Child-Pugh B] (16 administrations orales et 16 administrations intraveineuses par score de Child-Pugh), la moyenne des moindres carrés de l'exposition systémique (ASC) ont augmenté de 64 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 84 % dans le groupe du score de Child-Pugh B par rapport à 32 sujets sains de même poids et de même âge ayant une fonction hépatique normale. Les concentrations plasmatiques moyennes (C_{max}) étaient inférieures de 2 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 30 % dans le groupe du score de Child-Pugh B. L'évaluation de la pharmacocinétique de population de l'isavuconazole chez des sujets sains et des patients présentant une dysfonction hépatique légère ou modérée a mis en évidence que les insuffisants hépatiques légers et modérés présentaient des valeurs de clairance (CL) de l'isavuconazole inférieures de 40 % et 48 % respectivement, par rapport à la population des sujets sains.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez des patients adultes présentant une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh C]. Son utilisation est déconseillée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les rats et les lapins, des expositions systémiques à l'isavuconazole inférieures au niveau thérapeutique ont été associées à des augmentations, dépendantes de la dose, d'anomalies du squelette (notamment des côtes surnuméraires) chez la descendance. Chez les rats, une augmentation dose-dépendante de la fusion de l'arcade zygomatique a également été relevée chez la descendance (voir rubrique 4.6).

L'administration à des rats du sulfate d'isavuconazonium à une dose de 90 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole), de la gestation jusqu'à la période de sevrage, a montré une augmentation de la mortalité périnatale chez la descendance. L'exposition *in utero* à la fraction active de l'isavuconazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement normal des nouveaux-nés survivants.

L'administration intraveineuse de sulfate d'isavuconazonium marqué au ^{14}C à des rates allaitantes a révélé la présence d'isavuconazonium radiomarqué dans le lait.

L'isavuconazole n'a altéré ni la fertilité des rats mâles ni celle des rats femelles traités avec des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole).

L'isavuconazole ne présente pas d'effet mutagène ou génotoxique avéré. L'isavuconazole s'est révélé négatif lors d'un test de mutation réverse sur bactéries, faiblement clastogène à des concentrations cytotoxiques lors d'un test d'aberration chromosomique sur lymphome de souris L5178Y tk+/-, et n'a montré aucune augmentation biologiquement pertinente ni statistiquement significative sur la fréquence des micronoyaux lors d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé chez le rat.

L'isavuconazole a démontré un potentiel cancérogène dans des études de cancérogenèse de 2 ans menées chez les rongeurs. Les tumeurs du foie et de la thyroïde sont probablement causées par un mécanisme spécifique aux rongeurs, non pertinent chez l'homme. Des fibromes et des fibrosarcomes cutanés ont été observés chez les rats mâles. Le mécanisme sous-tendant cet effet est inconnu. Des adénomes et des carcinomes de l'endomètre ont été observés chez les rates, ce qui est probablement dû à une perturbation hormonale. Il n'existe pas de marge de sécurité pour ces effets. La pertinence pour l'homme des tumeurs cutanées et utérines ne peut être exclue.

L'isavuconazole a inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L, à une IC_{50} de 5,82 μM et 6,57 μM respectivement (c'est-à-dire 34 et 38 fois la C_{max} humaine non liée, à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD], respectivement). Les études de toxicité à doses répétées conduites chez le singe sur une durée de 39 semaines n'ont pas révélé d'allongement de l'intervalle QTcF, pour des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole).

Études sur de jeunes animaux

Le sulfate d'isavuconazonium, lorsqu'il est administré à de jeunes rats, a présenté un profil toxicologique similaire à celui observé chez les animaux adultes. Chez les jeunes rats, la toxicité liée au traitement considérée comme spécifique aux rongeurs a été observée dans le foie et la thyroïde. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents. Sur la base de la dose sans effet nocif observable chez les jeunes rats, les marges de sécurité pour le sulfate d'isavuconazonium étaient d'environ 0,2 à 0,5 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien clinique pour les patients pédiatriques, similaires à celles observées chez les rats adultes.

Évaluation des risques environnementaux (ERE)

Une évaluation des risques environnementaux a démontré que l'isavuconazole peut poser un risque pour l'environnement aquatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)

Acide sulfurique (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

4 ans

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée, diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 6 heures à température ambiante.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après reconstitution et dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon en verre de Type I de 10 ml avec un bouchon en caoutchouc et un opercule en aluminium muni d'un capuchon en plastique.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Reconstitution

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué en ajoutant 5 mL d'eau pour préparations injectables au flacon. Le concentré reconstitué contient 40 mg d'isavuconazole par mL. Le flacon devra être agité jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution reconstituée devra être inspectée visuellement pour contrôler l'absence de particules et de décoloration. Le concentré, une fois reconstitué, devra être transparent et exempt de toutes particules visibles. Il devra être ensuite dilué avant administration.

Dilution

Patients adultes et patients pédiatriques pesant au moins 37 kg :

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué devra être extraite du flacon et transvasée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL de solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution de glucose 50 mg/mL (5 %). La solution pour perfusion contient environ 0,8 mg d'isavuconazole par mL.

Patients pédiatriques pesant moins de 37 kg :

La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,4 et 0,8 mg d'isavuconazole par mL. Les concentrations plus élevées doivent être évitées, car elles peuvent entraîner une irritation locale au site de la perfusion.

Pour obtenir la concentration finale, le volume approprié du concentré reconstitué en fonction des recommandations posologiques pédiatriques (voir la rubrique 4.2) doit être extrait du flacon et ajouté dans une poche pour perfusion contenant la quantité appropriée de diluant. Le volume approprié de la poche pour perfusion est calculé comme suit :

$$[\text{Dose requise (mg)/concentration finale (mg} \times \text{mL}^{-1})] - \text{volume du concentré (mL)}$$

Le concentré peut être dilué avec une solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose 50 mg/mL (5 %).

Administration

Après avoir dilué le concentré reconstitué, la solution diluée peut présenter de fines particules d'isavuconazole blanches à translucides qui ne se sédimentent pas (mais seront éliminées par filtration en ligne). La solution diluée devra être mélangée délicatement ou la poche devra être enroulée pour minimiser la formation de particules. Toute vibration inutile ou agitation vigoureuse de la solution devra être évitée. La solution pour perfusion doit être administrée au moyen d'un set de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm) en polyéthersulfone. Des pompes à perfusion peuvent être utilisées et doivent être placées avant le set de perfusion. Quelle que soit la taille du récipient contenant la solution pour perfusion utilisé, l'intégralité du volume du récipient doit être administrée pour faire en sorte que la dose entière soit administrée.

L'isavuconazole ne devra pas être mis à perfuser simultanément dans la même tubulure ou canule que d'autres produits intraveineux.

Les conditions de conservation après reconstitution et dilution sont détaillées à la rubrique 6.3.

Si possible, l'administration intraveineuse d'isavuconazole devra être réalisée dans les 6 heures suivant la reconstitution et la dilution à température ambiante. Si cela n'est pas réalisable, la solution pour perfusion devra être placée au réfrigérateur immédiatement après sa dilution et la perfusion devra être réalisée dans les 24 heures. De plus amples informations sur les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution sont fournies à la rubrique 6.3.

Une tubulure intraveineuse existante devra être rincée à l'aide d'une solution pour injection à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou d'une solution de glucose 50 mg/mL (5 %).

Ce médicament est à usage unique. Éliminez les flacons partiellement utilisés.

Ce médicament peut poser un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1036/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 octobre 2015

Date du dernier renouvellement : 13 août 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 40 mg, gélules

CRESEMBA 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de CRESEMBA 40 mg contient 40 mg d'isavuconazole (équivalent à 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium).

Chaque gélule de CRESEMBA 100 mg contient 100 mg d'isavuconazole (équivalent à 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

CRESEMBA 40 mg, gélules : gélules de couleur orange suédois (brun rougeâtre) portant la mention « CR40 » en encre noire sur la tête de la gélule. Longueur des gélules : 15,9 mm.

CRESEMBA 100 mg, gélules : un corps de couleur orange suédois (brun rougeâtre) portant la mention « 100 » en encre noire et une tête blanche marquée « C » en encre noire. Longueur des gélules : 24,2 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CRESEMBA, gélules est indiqué chez les patients adultes et les patients pédiatriques à partir de 6 ans dans le traitement de:

- l'aspergillose invasive ;
- la mucormycose chez les patients pour lesquels le traitement par l'amphotéricine B est inapproprié (voir rubriques 4.4 et 5.1)

Il est conseillé de se reporter aux recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antifongiques.

CRESEMBA 40 mg, gélules est destiné à être utilisé chez les patients pédiatriques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un traitement ciblé précoce (traitement préemptif ou fondé sur un test diagnostique peut être instauré en attendant la confirmation de la maladie par des tests diagnostiques spécifiques. Cependant, une fois ces résultats disponibles, le traitement antifongique doit être adapté en conséquence.

Traitement

Des informations détaillées sur les recommandations posologiques sont fournies dans les tableaux suivants :

Tableau 1 Recommandation de dosage pour CRESEMBA chez les patients adultes

Dose de charge (trois fois par jour) ¹		Dose d'entretien (une fois par jour) ²
toutes les 8 heures pendant les jour 1 et 2	Dose quotidienne totale pendant les jours 1 et 2	
Deux gélules de 100 mg	Six gélules de 100 mg	Deux gélules de 100 mg
¹ Six administrations au total.		
² En commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.		

Tableau 2 Recommandation de dosage pour CRESEMBA chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans

Poids (kg)	Dose de charge (trois fois par jour) ¹		Dose d'entretien (une fois par jour) ²
	Toutes les 8 heures pendant les jours 1 et 2	Dose quotidienne totale pendant les jours 1 et 2	
16 kg à < 18 kg	Deux gélules de 40 mg	Six gélules de 40 mg	Deux gélules de 40 mg
18 kg à < 25 kg	Trois gélules de 40 mg	Neuf gélules de 40 mg	Trois gélules de 40 mg
25 kg à < 32 kg	Quatre gélules de 40 mg	Douze gélules de 40 mg	Quatre gélules de 40 mg
32 kg à < 37 kg	Une gélule de 100 mg et Deux gélules de 40 mg	Trois gélules de 100 mg Et Six gélules de 40 mg	Une gélule de 100 mg Et Deux gélules de 40 mg
≥ 37 kg	Cinq gélules de 40 mg Ou Deux gélules de 100 mg	Quinze gélules de 40 mg Ou Six gélules de 100 mg	Cinq gélules de 40 mg Ou Deux gélules de 100 mg
¹ Six administrations au total.			
² En commençant entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.			

La dose maximale à administrer par prise dans la dose de charge ou en dose d'entretien quotidienne à un patient est de 200 mg d'isavuconazole.

Toutes les gélules d'une dose doivent être prises en même temps.

La durée du traitement devra être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient (voir rubrique 5.1).

Pour tout traitement d'une durée supérieure à 6 mois, le rapport bénéfice/risque devra être étudié avec soin (voir rubriques 5.1 et 5.3).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés ; cependant, l'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal (voir rubrique 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale, car aucune donnée pertinente n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée [score de Child-Pugh classe A et classe B] (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients adultes souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique, car aucune donnée pertinente n'est disponible.

Population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 6 ans, ou pesant moins de 16 kg ou n'étant pas en mesure d'avaler CRESEMBA, gélules peuvent recevoir CRESEMBA sous la forme de perfusion intraveineuse.

L'utilisation de CRESEMBA 100 mg, gélules n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.4).

La sécurité et l'efficacité de CRESEMBA chez les patients pédiatriques âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies.

Passage à la perfusion intraveineuse

CRESEMBA est également disponible sous la forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion contenant 200 mg d'isavuconazole.

Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98 %, voir rubrique 5.2), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsqu'il est cliniquement indiqué.

Mode d'administration

Les gélules CRESEMBA peuvent être prises pendant ou en dehors du repas.

Les gélules CRESEMBA doivent être entièrement avalées. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les gélules.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec du kétoconazole (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec une dose-élevée de ritonavir (>200 mg toutes les 12 heures) (voir rubrique 4.5).

Co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4/5 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (par ex., phénobarbital), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine (voir rubrique 4.5).

Patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à l'isavuconazole peuvent entraîner des effets indésirables tels qu'une réaction anaphylactique, une hypotension, une insuffisance respiratoire, une dyspnée, un exanthème médicamenteux, un prurit et une éruption cutanée (voir rubrique 4.8). En cas de réaction

anaphylactique, l'isavuconazole doit être arrêté immédiatement et un traitement médical approprié doit être instauré.

Il convient d'être prudent lors de la prescription d'isavuconazole à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres agents antifongiques azolés.

Réactions cutanées sévères

Des réactions indésirables sévères au niveau cutané, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées au cours du traitement par des agents antifongiques azolés. Si un patient développe une réaction cutanée sévère, le traitement par CRESEMBA devra être interrompu.

Cardiovasculaire

Raccourcissement de l'intervalle QT

L'isavuconazole est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court (voir rubrique 4.3).

Dans une étude consacrée à l'intervalle QT sur des volontaires sains, l'isavuconazole a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc de manière concentration-dépendante. Pour une posologie de 200 mg, la différence de moyenne des moindres carrés (LSM) par rapport au placebo était égale à 13,1 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 17,1 ; 9,1 ms]. L'augmentation de la posologie à 600 mg a entraîné une différence de LSM par rapport au placebo de 24,6 ms 2 heures après l'administration [IC à 90 % : 28,7 ; 20,4 ms].

Une grande prudence est requise au moment de prescrire l'isavuconazole à des patients prenant d'autres médicaments connus pour raccourcir l'intervalle QT (la rufinamide par exemple).

Élévations des taux de transaminases hépatiques ou hépatites

Des élévations des taux de transaminases hépatiques ont été rapportées lors des études cliniques (voir rubrique 4.8). Celles-ci ont rarement nécessité l'arrêt de l'isavuconazole. Une surveillance des enzymes hépatiques doit être envisagée selon la situation clinique. Des hépatites ont été rapportées avec des agents antifongiques azolés y compris l'isavuconazole.

Insuffisance hépatique sévère

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh classe C]. Son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients, à moins qu'il soit estimé que le bénéfice potentiel soit supérieur aux risques encourus. Ces patients doivent être surveillés étroitement en raison de la toxicité potentielle du médicament (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Population pédiatrique

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Les patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans pesant au moins 32 kg peuvent recevoir CRESEMBA 100 mg, gélules. Toutefois, l'utilisation de CRESEMBA 100 mg, gélules n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

Inhibiteurs du CYP3A4/5

Le kétoconazole est contre-indiqué (voir rubrique 4.3). Dans le cas du lopinavir/ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4, il a été observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux.

Avec d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4/5, un effet moins prononcé peut être attendu. Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois conseillée car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (voir rubrique 4.5).

Inducteurs du CYP3A4/5

La co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 devra donc être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A4/5, y compris les immunosuppresseurs

L'isavuconazole peut être considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; une augmentation de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut être observée lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole. L'utilisation concomitante de l'isavuconazole avec des substrats du CYP3A4 tels que les immunosuppresseurs tacrolimus, sirolimus ou cyclosporine, peut accroître l'exposition systémique à ces médicaments. Un suivi thérapeutique pharmacologique et un ajustement posologique appropriés peuvent être nécessaires pendant la co-administration (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP2B6

L'isavuconazole est un inducteur du CYP2B6. Une diminution de l'exposition systémique à des médicaments métabolisés par le CYP2B6 peut être observée lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole. La prudence est recommandée lorsque des substrats du CYP2B6, notamment des médicaments qui ont un index thérapeutique étroit (cyclophosphamide par exemple) sont co-administrés avec l'isavuconazole. L'utilisation du substrat du CYP2B6 efavirenz avec l'isavuconazole est contre-indiquée car l'efavirenz est un inducteur modéré du CYP3A4/5 (voir rubrique 4.3).

Substrats de la P-gp

L'isavuconazole peut augmenter l'exposition à des médicaments substrats de la P-gp. Un ajustement posologique des médicaments substrats de la P-gp, notamment ceux présentant un index thérapeutique étroit (la digoxine, la colchicine et le dabigatran etexilate par exemple) peut être nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec l'isavuconazole (voir rubrique 4.5).

Limites des données cliniques

Les données cliniques concernant l'isavuconazole dans le traitement de la mucormycose sont limitées. Elles comprennent une étude clinique prospective, non contrôlée, portant sur 37 patients atteints de mucormycose prouvée ou probable et ayant reçu de l'isavuconazole en première intention, ou chez lesquels l'utilisation d'autres traitements antifongiques (notamment par amphotéricine B) était inappropriée.

Concernant les espèces individuelles de *Mucorales*, les données cliniques relatives à l'efficacité sont très limitées, souvent à un ou deux patients (voir rubrique 5.1). Les données relatives à la sensibilité sont disponibles uniquement pour un petit sous-groupe de cas. Ces données indiquent que les concentrations d'isavuconazole requises pour l'inhibition *in vitro* sont très variables selon les genres/espèces dans l'ordre des *Mucorales* et qu'elles sont généralement plus élevées que les concentrations nécessaires à l'inhibition des espèces *Aspergillus*. Il convient de noter qu'aucune étude clinique de recherche de dose pour la mucormycose n'a été faite et que les patients ont reçu la même dose d'isavuconazole que celle administrée pour le traitement de l'aspergillose invasive.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Potentiel des médicaments à influencer sur la pharmacocinétique de l'isavuconazole

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 (voir rubrique 5.2). La co-administration de médicaments inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible d'augmenter les

concentrations plasmatiques d'isavuconazole. La co-administration de médicaments inducteurs du CYP3A4 et/ou du CYP3A5 est susceptible de réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole.

Médicaments inhibiteurs du CYP3A4/5

La co-administration de l'isavuconazole avec le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4/5, est contre-indiquée, car ce médicament peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Dans le cas du lopinavir/ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A4, on a observé que l'exposition à l'isavuconazole était multipliée par deux. Dans le cas d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que la clarithromycine, l'indinavir et le saquinavir, un effet moins prononcé peut être envisagé en fonction de leur puissance relative. Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4/5 ; la prudence est toutefois recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les inhibiteurs du CYP3A4/5 légers à modérés.

Médicaments inducteurs du CYP3A4/5

La co-administration de l'isavuconazole avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5 tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple), la phénytoïne et le millepertuis ou avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz, la nafcilline et l'étravirine, est contre-indiquée car ces médicaments peuvent réduire de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubrique 4.3).

La co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5, tels que l'aprépitant, la prednisone et la pioglitazone, peut entraîner une réduction légère à modérée des taux plasmatiques d'isavuconazole ; la co-administration avec des inducteurs faibles du CYP3A4/5 doit être évitée sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubrique 4.4).

La co-administration avec une dose élevée de ritonavir (>200 mg deux fois par jour) est contre-indiquée car, à de fortes doses, le ritonavir peut induire le CYP3A4/5 et réduire les concentrations plasmatiques d'isavuconazole (voir rubriques 4.3).

Potentiel de l'isavuconazole à influencer sur les expositions à d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par le CYP3A4/5

L'isavuconazole est un inhibiteur modéré du CYP3A4/5 ; la co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats du CYP3A4/5 peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Médicaments métabolisés par le CYP2B6

L'isavuconazole est un inducteur faible du CYP2B6 ; la co-administration de l'isavuconazole peut conduire à une diminution des concentrations plasmatiques des substrats du CYP2B6.

Médicaments transportés par la P-gp dans l'intestin

L'isavuconazole est un inhibiteur faible de la glycoprotéine P (P-gp) ; la co-administration avec l'isavuconazole peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.

Médicaments transportés par la BCRP

L'isavuconazole est un inhibiteur *in vitro* de la BCRP ; les concentrations plasmatiques de substrats de la BCRP peuvent par conséquent être augmentées. L'administration concomitante de l'isavuconazole et de substrats de la BCRP doit faire l'objet d'une prudence particulière.

Médicaments excrétés par voie rénale via des protéines de transport

L'isavuconazole est un inhibiteur faible du transporteur de cation organique 2 (OCT2). La co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats de l'OCT2 peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Substrats de l'Uridine diphospho-glucuronosyltransférase (UGT)

L'isavuconazole est un inhibiteur léger de l'UGT. La co-administration de l'isavuconazole et de médicaments substrats de l'UGT peut entraîner une légère augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Tableau des interactions

Les interactions entre l'isavuconazole et des médicaments co-administrés sont présentées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, une diminution est signalée par le symbole « ↓ »), réparties par classes thérapeutiques. Sauf information contraire, les études mentionnées dans le tableau 3 ont été conduites avec la dose recommandée de l'isavuconazole.

Tableau 3 Interactions

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (puissants inducteurs du CYP3A4/5)	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer (induction du CYP3A par la carbamazépine, la phénytoïne et des barbituriques à longue durée d'action tels que le phénobarbital).	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de carbamazépine, de phénytoïne et de barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple) est contre-indiquée.
<i>Antibactériens</i>		
Rifampicine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 90 % C _{max} : ↓ 75 % (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de rifampicine est contre-indiquée.
Rifabutine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de rifabutine est contre-indiquée.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Nafcilline (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de nafcilline est contre-indiquée.
Clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.
Antifongiques		
Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 422 % C _{max} : ↑ 9 % (Inhibition du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de kétoconazole est contre-indiquée.
Médicaments à base de plantes		
Millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5).	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de millepertuis est contre-indiquée.
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5)	Ciclosporine : ASC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 6 % Sirolimus : ASC _{inf} : ↑ 84 % C _{max} : ↑ 65 % Tacrolimus : ASC _{inf} : ↑ 125 % C _{max} : ↑ 42 % (inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ciclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié le cas échéant.
Mycophénolate mofétil (MMF) (substrat de l'UGT)	Acide mycophénolique (MPA, métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 35 % C _{max} : ↓ 11 % (Inhibition de l'UGT)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Prednisone (substrat du CYP3A4)	Prednisolone (métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↓ 4 % (inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques.
Opioides		
Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) (substrat du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'opiacés à courte durée d'action sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5).	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.
Méthadone (substrat des CYP3A4/5, 2B6 et 2C9)	S-méthadone (isomère opiacé inactif) ASC _{inf} : ↓ 35 % C _{max} : ↑ 1 % 40 % de réduction de la demi-vie terminale R-méthadone (isomère opiacé actif). ASC _{inf} : ↓ 10 % C _{max} : ↑ 4 % (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Anticancéreux		
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Alcaloïdes de la pervenche : étroite surveillance de tout épisode de toxicité médicamenteuse et réduction de la posologie le cas échéant.
Cyclophosphamide (substrat des CYP2B6 et CYP3A4)	Non étudiés. Les métabolites actifs du cyclophosphamide sont susceptibles d'augmenter ou de diminuer. (Induction du CYP2B6, inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Cyclophosphamide : surveillance étroite de toute perte d'efficacité ou toxicité accrue et ajustement posologique le cas échéant.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Méthotrexate (substrat des BCRP, OAT1 et OAT3)	Méthotrexate : ASC _{inf} : ↓ 3 % C _{max} : ↓ 11 % 7-hydroxymétabolite : ASC _{inf} : ↑ 29 % C _{max} : ↑ 15 % (Mécanisme inconnu)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Méthotrexate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres agents anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone, topotécan) (substrats de la BCRP)	Non étudiés. Les concentrations de daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la BCRP)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone ou topotécan : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et diminution de la posologie le cas échéant.
Antémétiques		
Aprépitant (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Antidiabétiques		
Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1)	Metformine : AUC _{inf} : ↑ 52 % C _{max} : ↑ 23 % (Inhibition de l'OCT2)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Metformine : une réduction de la posologie peut être nécessaire.
Répaglinide (substrat des CYP2C8 et OATP1B1)	Répaglinide : ASC _{inf} : ↓ 8 % C _{max} : ↓ 14 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Pioglitazone (inducteur faible du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devra être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Anticoagulants		
Dabigatran éxilate (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations de dabigatran éxilate sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp).	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Le dabigatran éxilate présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlé ; une réduction de la posologie devra être envisagée au besoin.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C _{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Warfarine (substrat du CYP2C9)	S-warfarine AUC _{inf} : ↑ 11 % C _{max} : ↓ 12 % R-warfarine AUC _{inf} : ↑ 20 % C _{max} : ↓ 7 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Warfarine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Agents antirétroviraux		
Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	Lopinavir : AUC _{tau} : ↓ 27 % C _{max} : ↓ 23 % C _{min} , ss: ↓ 16 % ^{a)} Ritonavir : AUC _{tau} : ↓ 31 % C _{max} : ↓ 33 % (Mécanisme inconnu) Isavuconazole : AUC _{tau} : ↑ 96 % C _{max} : ↑ 74 % (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Lopinavir/ritonavir : aucun ajustement de la posologie de lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg toutes les 12 heures n'est nécessaire, mais une surveillance étroite en cas de perte d'efficacité antivirale est requise.
Ritonavir (à des doses >200 mg toutes les 12 heures) (puissant inducteur du CYP3A4/5)	Non étudiées. Le Ritonavir à doses élevées est susceptible de réduire significativement les concentrations d'isavuconazole. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et de fortes doses de ritonavir (>200 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée.
Efavirenz (inducteur modéré du CYP3A4/5 et substrat du CYP2B6)	Non étudiés. Les concentrations d'efavirenz sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP2B6) Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'efavirenz est contre-indiquée.
Étravirine (inducteur modéré du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de l'isavuconazole et d'étravirine est contre-indiquée.
Indinavir (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	Indinavir : ^{b)} ASC _{inf} : ↓ 36 % C _{max} : ↓ 52 % (Mécanisme inconnu)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
	Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Indinavir : surveillance étroite de toute perte d'efficacité antivirale et augmentation posologique le cas échéant.
Saquinavir (puissant inhibiteur du CYP3A4)	Non étudiés. Les concentrations de saquinavir sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Saquinavir : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant
Autres inhibiteurs de protéase (p. ex., fosamprénavir) (inhibiteurs puissants ou modérés et substrats du CYP3A4/5)	Non étudiés. Les concentrations d'inhibiteurs de protéase sont susceptibles de diminuer (comme cela est le cas avec le lopinavir/ritonavir) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Inhibiteurs de protéase : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.
Autre INNTI (p. ex., névirapine) (Inducteurs et substrats des CYP3A4/5 et 2B6)	Non étudiés. Les concentrations en INNRTI sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6 par l'isavuconazole) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. INNRTI : surveillance étroite de tout épisode de toxicité médicamenteuse et/ou de toute perte d'efficacité antivirale, et ajustement posologique le cas échéant.
Anti-acides		
Ésoméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 5 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Ésoméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Oméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	Oméprazole : ASC _{inf} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 23 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C_{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
<i>Agents hypolipémiants</i>		
Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex., simvastatine, lovastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP)	Atorvastatine : ASC _{inf} : ↑ 37 % C _{max} : ↑ 3 % Les autres statines n'ont pas été étudiées. Les concentrations des statines sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition des CYP3A4/5 ou BCRP)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. D'après les résultats obtenus pour l'atorvastatine, aucun ajustement posologique de la statine n'est nécessaire. Il est conseillé de surveiller les effets indésirables caractéristiques des statines.
<i>Antiarythmiques</i>		
Digoxine (substrat de la P-gp)	Digoxine : ASC _{inf} : ↑ 25 % C _{max} : ↑ 33 % (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Digoxine : les concentrations sériques de digoxine devront être contrôlées et utilisées pour ajuster la posologie de digoxine.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinyl estradiol et noréthistérone (substrats du CYP3A4/5)	Éthinyl estradiol ASC _{inf} : ↑ 8 % C _{max} : ↑ 14 % Noréthistérone ASC _{inf} : ↑ 16 % C _{max} : ↑ 6 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Éthinyl estradiol et noréthistérone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Antitussifs</i>		
Dextrométhorphan (substrat du CYP2D6)	Dextrométhorphan : ASC _{inf} : ↑ 18 % C _{max} : ↑ 17 % Dextrophan (métabolite actif) : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 2 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Dextrométhorphan : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Benzodiazépines</i>		
Midazolam (substrat du CYP3A4/5)	Midazolam voie orale : ASC _{inf} : ↑ 103 % C _{max} : ↑ 72 % (inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Midazolam : une surveillance étroite des signes et symptômes cliniques est recommandée et une réduction de la posologie est appliquée si nécessaire.
<i>Agent antigoutteux</i>		
Colchicine (substrat de la P-gp)	Non étudiés. Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; une réduction de la posologie est nécessaire.

Médicament co-administré par classe thérapeutique	Effets sur les concentrations des médicaments/ Variation de la moyenne géométrique(%) de l'ASC, C _{max} (Mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Produits naturels		
Caféine (Substrat du CYP1A2)	Caféine : ASC _{inf} : ↑ 4 % C _{max} : ↓ 1 %	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Aides antitabagiques		
Bupropion (substrat du CYP2B6)	Bupropion : ASC _{inf} : ↓ 42 % C _{max} : ↓ 31 % (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de l'isavuconazole n'est nécessaire. Bupropion : augmentation de la posologie si nécessaire.

INNTI, inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ; P-gp, glycoprotéine P.

a) % de diminution des valeurs moyennes de concentration minimale

b) L'indinavir n'a été étudié qu'après une dose unique de 400 mg d'isavuconazole.

ASC_{inf} = aire sous la courbe de la concentration plasmatique extrapolée à l'infini ; ASC_{tau} = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées sur un intervalle de 24 heures à l'état d'équilibre ;

C_{max} = concentration plasmatique maximale ; C_{min,ss} = concentrations minimales à l'état d'équilibre.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de CRESEMBA chez la femme enceinte.

Des études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

CRESEMBA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf chez les patientes atteintes d'infections fongiques graves ou potentiellement mortelles, pour lesquelles l'isavuconazole peut être utilisé si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels pour le fœtus.

Femmes en âge de procréer

CRESEMBA n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont montré l'excrétion de l'isavuconazole et de ses métabolites dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement maternel devra être interrompu en cas de traitement par CRESEMBA.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de l'isavuconazole sur la fertilité humaine. Aucune altération de la fertilité n'a été mise en évidence au cours des études menées chez les rats mâles et femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'isavuconazole a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devront éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si des symptômes de confusion, de somnolence, de syncope et/ou vertiges apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents chez l'adulte incluaient des élévations des test de la fonction hépatique (7,9 %), des nausées (7,4 %), des vomissements (5,5 %), une dyspnée (3,2 %), des douleurs abdominales (2,7 %), une diarrhée (2,7 %), une réaction au niveau du site d'injection (2,2 %), des céphalées (2,0 %), une hypokaliémie (1,7 %) et des éruptions cutanées (1,7 %).

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt définitif du traitement par l'isavuconazole chez l'adulte incluaient un état de confusion (0,7 %), une insuffisance rénale aiguë (0,7 %), une élévation de la concentration de bilirubine dans le sang (0,5 %), des convulsions (0,5 %), une dyspnée (0,5 %), une épilepsie (0,5 %), une insuffisance respiratoire (0,5 %) et des vomissements (0,5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 4 récapitule les effets indésirables liés à l'isavuconazole dans le traitement des infections fongiques invasives chez l'adulte, par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 Récapitulatif des effets indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables médicamenteux
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie, thrombocytopénie [^] , pancytopenie, leucopénie [^] , anémie [^]
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Hypersensibilité [^]
Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypokaliémie, perte de l'appétit
Peu fréquent	Hypomagnésémie, hypoglycémie, hypoalbuminémie, malnutrition [^] , hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	Délire ^{^#}
Peu fréquent	Dépression, insomnie [^]
Affections du système nerveux	
Fréquent	Céphalée, somnolence
Peu fréquent	Convulsion [^] , syncope, vertiges, paresthésie [^] Encéphalopathie, présyncope, neuropathie périphérique, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie [^] , palpitations, flutter auriculaire, raccourcissement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires ; extrasystoles supraventriculaires
Affections vasculaires	
Fréquent	Thrombophlébite [^]
Peu fréquent	Collapsus circulatoire, hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée [^] , insuffisance respiratoire aiguë [^]
Peu fréquent	Bronchospasme, tachypnée, hémoptysie, épistaxis
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, diarrhée, nausée, douleur abdominale [^]
Peu fréquent	Dyspepsie, constipation, distension abdominale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Élévations des tests de la fonction hépatique ^{^#}
Peu fréquent	Hépatomégalie, Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Éruption cutanée [^] , prurit
Peu fréquent	Pétéchie, alopecie, éruption médicamenteuse, dermatite [^]
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent	Insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Douleur thoracique [^] ; fatigue
Peu fréquent	Œdème périphérique [^] , malaise, asthénie

[^] Indique que les termes génériques appropriés ont été regroupés sous une même entité médicale.

* EI identifié après la mise sur le marché.

Voir rubrique Description de certains effets indésirables, ci-dessous.

Description de certains effets indésirables

Le délire inclut les états confusionnels.

Les élévations des tests de la fonction hépatique incluent les termes suivants : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sérique, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalie de la fonction hépatique, hyperbilirubinémie, anomalie des tests de la fonction hépatique et augmentation des transaminases.

Anomalies biologiques

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée, en double aveugle et contrôlée par traitement actif menée sur 516 patients atteints d'une infection fongique invasive causée par les espèces *Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux, des élévations des taux de transaminases hépatiques (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase) $> 3 \times$ Limite supérieure normale (LSN) ont été rapportées au terme du traitement de l'étude chez 4,4 % des patients ayant reçu de l'isavuconazole. Des élévations importantes des taux de transaminases hépatiques $> 10 \times$ LSN ont été observées chez 1,2 % des patients traités par isavuconazole.

Population pédiatrique

La sécurité clinique de l'isavuconazole a été évaluée chez 77 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'isavuconazole par voie intraveineuse ou par voie orale. Parmi eux, 46 patients pédiatriques ont reçu une dose unique d'isavuconazole et ont également reçu d'autres antifongiques en prophylaxie, et 31 patients atteints d'aspergillose invasive ou de mucormycose suspectée ou confirmée ont reçu de l'isavuconazole comme traitement principal pendant une période allant jusqu'à 181 jours. Globalement, le profil de sécurité de l'isavuconazole dans la population pédiatrique était similaire à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes les plus fréquemment rapportés à des doses supratherapeutiques d'isavuconazole (équivalentes à 600 mg/jour d'isavuconazole) par rapport à des doses thérapeutiques (équivalentes à 200 mg/jour d'isavuconazole) ont été évalués dans une étude de l'intervalle QT. Ils incluaient : céphalées, vertiges, paresthésie, somnolence, troubles de l'attention, dysgueusie, sécheresse buccale, diarrhée, hypoesthésie orale, vomissements, bouffées de chaleur, anxiété, impatiences, palpitations, tachycardie, photophobie et arthralgie.

Prise en charge du surdosage

L'isavuconazole ne peut être éliminé par hémodialyse. Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage par l'isavuconazole. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devra être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimycosiques à usage systémique, dérivés triazolés et tétrazolés, Code ATC : J02AC05.

Mécanisme d'action

L'isavuconazole est la fraction active formée après l'administration orale ou intraveineuse du sulfate d'isavuconazonium (voir rubrique 5.2).

L'isavuconazole démontre un effet fongicide en bloquant la synthèse de l'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques, via l'inhibition de l'enzyme lanostérol 14- α -déméthylase dépendant du cytochrome P-450, qui est responsable de la conversion du lanostérol en ergostérol. Cela entraîne une accumulation des précurseurs stéroliques méthylés et une diminution de la quantité d'ergostérol dans la membrane cellulaire, ce qui affaiblit la structure et le fonctionnement de la membrane de la cellule fongique.

Microbiologie

Sur les modèles animaux atteints d'une aspergillose disséminée et pulmonaire, l'indice pharmacodynamique (PD) important pour évaluer l'efficacité est l'exposition divisée par la concentration minimale inhibitrice (CMI) (ASC/CMI).

Aucune corrélation claire entre la CMI *in vitro* et la réponse clinique pour les différentes espèces (*Aspergillus* et *Mucorales*) n'a pu être établie.

Les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber les espèces *Aspergillus* et les genres/espèces de l'ordre *Mucorales in vitro* ont été très variables. Généralement, les concentrations d'isavuconazole requises pour inhiber *Mucorales* sont plus élevées que celles requises pour inhiber la majorité des espèces *Aspergillus*.

L'efficacité clinique a été démontrée pour les espèces d'*Aspergillus* suivantes : *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, et *A. terreus* (voir ci-dessous)

Mécanisme(s) de résistance

Une diminution de la sensibilité aux agents fongiques triazolés a été associée aux mutations dans les gènes fongiques *cyp51A* et *cyp51B* codant la protéine cible lanostérol 14- α -déméthylase intervenant dans la biosynthèse de l'ergostérol. Des souches fongiques présentant une diminution de la sensibilité *in vitro* à l'isavuconazole ont été rapportées, et une résistance croisée avec le voriconazole et d'autres agents fongiques triazolés ne peut être exclue.

Tableau 5 Concentrations critiques EUCAST

Espèces d' <i>Aspergillus</i>	Concentration minimale inhibitrice (CMI) critique (mg/L)	
	≤ S (Sensible)	> R (Résistant)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0,25	0,25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

Les données cliniques actuellement disponibles sont insuffisantes pour permettre d'établir les concentrations critiques pour d'autres espèces d'*Aspergillus*.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'aspergillose invasive

La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole dans le traitement des patients adultes atteints d'aspergillose invasive ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique, en double aveugle, contrôlée versus traitement actif sur 516 patients présentant une infection fongique invasive due aux espèces *Aspergillus* ou à d'autres champignons filamenteux. Au sein de la population en intention de traiter (ITT), 258 patients ont reçu de l'isavuconazole et 258 patients ont reçu du voriconazole. L'isavuconazole a été administré par voie intraveineuse (l'équivalent de 200 mg d'isavuconazole) toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures, suivi d'un traitement une fois par jour par voie orale ou intraveineuse (équivalant à 200 mg d'isavuconazole). La durée de traitement maximale définie dans le protocole était de 84 jours. La durée moyenne du traitement était de 45 jours.

La réponse globale en fin de traitement (EOT) chez la population myITT (patients présentant une aspergillose invasive prouvée ou probable d'après les analyses cytologiques, histologiques, les cultures ou les dosages du galactomannane) a été évaluée en aveugle par un Comité d'examen des données indépendant. La population myITT était composée de 123 patients recevant de l'isavuconazole et de 108 patients recevant du voriconazole. La réponse globale de cette population était de $n = 43$ (35 %) pour l'isavuconazole et de $n = 42$ (38,9 %) pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (voriconazole–isavuconazole) était de 4,0 % (intervalle de confiance de 95 % : -7,9 ; 15,9).

Au Jour 42, la mortalité, toutes causes confondues, dans cette population était de 18,7 % pour l'isavuconazole et de 22,2 % pour le voriconazole. La différence ajustée entre les deux groupes de traitement (isavuconazole- voriconazole) était de -2,7 % (intervalle de confiance de 95 % : -12,9 ; 7,5).

Traitement de la mucormycose

Dans une étude ouverte non contrôlée, 37 patients adultes présentant une mucormycose prouvée ou probable, ont reçu de l'isavuconazole selon le même schéma posologique que celui utilisé pour traiter l'aspergillose invasive. La durée moyenne du traitement était de 84 jours pour l'ensemble de la population des patients atteints de la mucormycose, et de 102 jours pour les 21 patients n'ayant pas été précédemment traités pour la mucormycose. Pour les patients présentant une mucormycose prouvée ou probable telle que définie par le Comité d'examen des données (DRC) indépendant, la mortalité, toutes causes confondues, au Jour 84 était de 43,2 % (16/37) pour l'ensemble des patients, de 42,9 % (9/21) pour les patients atteints de mucormycose recevant de l'isavuconazole en première intention, et de 43,8 % (7/16) pour les patients souffrant de mucormycose recevant de l'isavuconazole qui étaient réfractaires, ou intolérants, à un traitement antifongique antérieur (principalement des traitements à base- d'amphotéricine B). Le taux de réussite global évalué par le DRC à la fin du traitement était de 11/35 (31,4 %), 5 patients étant considérés comme totalement guéris et 6 patients partiellement guéris. Une réponse stable a également été observée chez 10 des 35 patients (28,6 %). Sur 9 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizopus spp.*, 4 ont répondu favorablement à l'isavuconazole. Sur 5 patients atteints de la mucormycose due à l'espèce *Rhizomucor spp.*, aucune réponse favorable n'a été observée. L'expérience clinique avec les autres espèces est très limitée (*Lichtheimia spp.* $n=2$, *Cunninghamella spp.* $n=1$, *Actinomucor elegans* $n=1$).

Population pédiatrique

La sécurité clinique de l'isavuconazole a été évaluée chez 77 patients pédiatriques ayant reçu au moins une dose d'isavuconazole par voie intraveineuse ou par voie orale, dont 31 patients pédiatriques qui ont reçu de l'isavuconazole dans le cadre d'une étude clinique sur le traitement de l'aspergillose invasive ou de la mucormycose. L'isavuconazole s'est avéré être sûr et bien toléré dans le traitement de l'aspergillose invasive et de la mucormycose pendant les durées de traitement prévues.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue soluble dans l'eau qui peut être administré par perfusion intraveineuse ou par voie orale sous la forme de gélules. Une fois administré, le sulfate d'isavuconazonium est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques en la fraction active isavuconazole; les concentrations plasmatiques de la prodrogue sont très faibles et ne sont détectables que pendant une courte durée suite à l'administration intraveineuse.

Absorption

Après une administration orale de CRESEMBA chez des sujets adultes sains, la fraction active d'isavuconazole est absorbée et atteint des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) environ 2 à 3 heures après la prise d'une dose unique ou répétée (voir tableau 6).

Tableau 6 Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de CRESEMBA chez l'adulte sain

Paramètre Statistique	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (mg/L)		
Moyenne	7,5	20,0
SD	1,9	3,6
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Moyenne	3,0	4,0
Intervalle	2,0 – 4,0	2,0 – 4,0
AQC (h•mg/L)		
Moyenne	121,4	352,8
SD	35,8	72,0
CV %	29,5	20,4

Comme le montre le tableau 7 ci-dessous, la biodisponibilité absolue de l'isavuconazole suite à l'administration orale d'une dose unique de CRESEMBA est de 98 %. D'après ces résultats, les voies d'administrations intraveineuse et orale peuvent être utilisées de façon interchangeable.

Tableau 7 Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne) chez l'adulte

	Isavuconazole 400 mg, voie orale	Isavuconazole 400 mg, voie intraveineuse
ASC (h•mg/L)	189,5	194,0
CV %	36,5	37,2
Demi-vie (h)	110	115

Effet des aliments sur l'absorption

L'administration orale de CRESEMBA équivalente à 400 mg d'isavuconazole avec un repas hautement calorique a montré une diminution de 9 % de la C_{max} de l'isavuconazole et une augmentation de 9 % de l'ASC. CRESEMBA peut être pris avec ou sans repas.

Distribution

L'isavuconazole est largement distribué, avec un volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 450 L environ. L'isavuconazole montre une très forte affinité (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines, notamment l'albumine.

Biotransformation

Des études *in vitro/in vivo* indiquent que les CYP3A4, CYP3A5 et, ensuite, les uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) interviennent dans le métabolisme de l'isavuconazole.

Suite à la prise de doses uniques de [cyano-¹⁴C] isavuconazonium et de [pyridinylméthyl-¹⁴C] sulfate d'isavuconazonium chez l'homme, outre la fraction active (isavuconazole) et le produit de clivage inactif, un certain nombre de métabolites mineurs ont pu être identifiés. À l'exception de la fraction active d'isavuconazole, aucun métabolite individuel avec une ASC > 10 % de la substance radio-marquée totale n'a été observé.

Élimination

Suite à l'administration orale de sulfate d'isavuconazonium radio-marqué chez des sujets sains, une moyenne de 46,1 % de la dose radioactive a été retrouvée dans les fèces, et 45,5 % dans l'urine.

L'excrétion rénale de l'isavuconazole sous forme inchangée était inférieure à 1 % de la dose administrée.

Le produit de clivage inactif est principalement éliminé par métabolisme puis par excrétion rénale des métabolites.

Linéarité/non-linéarité

Des études menées sur des sujets sains ont montré que la pharmacocinétique de l'isavuconazole était proportionnelle jusqu'à 600 mg par jour.

Propriétés pharmacocinétiques sur des populations particulières

Population pédiatrique

Les schémas posologiques pédiatriques ont été confirmés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population (popPK) développé à l'aide des données issues de trois études cliniques (N = 97), notamment deux études cliniques (N = 73) réalisées chez des patients pédiatriques âgés de 1 à < 18 ans, dont 31 ont reçu de l'isavuconazole pour traiter une aspergillose invasive ou une mucormycose.

Les expositions prédites à l'isavuconazole pour les patients pédiatriques à l'état d'équilibre en fonction de différentes tranches d'âge, de poids, de la voie d'administration, de la dose sont présentées dans le tableau 8.

Tableau 8 Valeurs de l'ASC pour l'isavuconazole (h•mg/L) à l'état d'équilibre par tranche d'âge, de poids, de voie d'administration et dose

Tranche d'âge (ans)	Voie	Poids (kg)	Dose	AUCss (h•mg/L)
1 – < 3	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	108 (29 – 469)
3 – < 6	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	123 (27 – 513)
6 – < 18	Intraveineuse	< 37	5,4 mg/kg	138 (31 – 602)
6 – < 18	Orale	16 – 17	80 mg	116 (31 – 539)
6 – < 18	Orale	18 – 24	120 mg	129 (33 – 474)
6 – < 18	Orale	25 – 31	160 mg	140 (36 – 442)
6 – < 18	Orale	32 – 36	180 mg	137 (27 – 677)
6 – < 18	Intraveineuse et orale	≥ 37	200 mg	113 (27 – 488)
≥ 18	Intraveineuse et orale	≥ 37	200 mg	101 (10 – 343)

Les expositions prédites pour les patients pédiatriques, indépendamment de la voie d'administration et de la tranche d'âge, étaient comparables aux expositions à l'état d'équilibre (ASC_{ee}) observées dans une étude clinique réalisée chez des patients adultes atteints d'une infection causée par des espèces *Aspergillus* et d'autres champignons filamenteux (ASC_{ee} moyenne = 101,2 h•mg/L avec un écart type (ET) = 55,9, voir tableau 8).

Les expositions prédites sous le schéma posologique pédiatrique étaient inférieures aux expositions des adultes ayant reçu plusieurs doses supratherapeutiques quotidiennes de 600 mg d'isavuconazole (tableau 6), auxquelles plus d'événements indésirables étaient survenus (voir rubrique 4.9).

Insuffisance rénale

Aucun changement cliniquement significatif des valeurs totales C_{max} et ASC de l'isavuconazole n'a été observé chez les sujets adultes présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Sur les 403 patients ayant reçu de l'isavuconazole lors d'études de phase 3, 79 (20 %) présentaient un débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable (voir rubrique 4.2).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg d'isavuconazole à 32 patients adultes atteints d'une insuffisance hépatique légère [score de Child-Pugh A] et à 32 patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée [score de Child-Pugh B] (16 administrations orales et 16 administrations intraveineuses par score de Child-Pugh), la moyenne des moindres carrés de l'exposition systémique (ASC) ont augmenté de 64 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 84 % dans le groupe du score de Child-Pugh B par rapport à 32 sujets sains de même poids et de même âge ayant une fonction hépatique normale. Les concentrations plasmatiques moyennes (C_{max}) étaient inférieures de 2 % dans le groupe du score de Child-Pugh A et de 30 % dans le groupe du score

de Child-Pugh B. L'évaluation de la pharmacocinétique de population de l'isavuconazole chez des sujets sains et des patients présentant une dysfonction hépatique légère ou modérée a mis en évidence que les insuffisants hépatiques légers et modérés présentaient des valeurs de clairance (CL) de l'isavuconazole inférieures de 40 % et 48 % respectivement, par rapport à la population des sujets sains.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

L'isavuconazole n'a pas été étudié chez des patients adultes présentant une insuffisance hépatique sévère [score de Child-Pugh C]. Son utilisation est déconseillée chez ces patients, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Chez les rats et les lapins, des expositions systémiques à l'isavuconazole inférieures au niveau thérapeutique ont été associées à des augmentations, dépendantes de la dose, d'anomalies du squelette (notamment des côtes surnuméraires) chez la descendance. Chez les rats, une augmentation dose-dépendante de la fusion de l'arcade zygomatique a également été relevée chez la descendance (voir rubrique 4.6).

L'administration à des rats du sulfate d'isavuconazonium à une dose de 90 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole), de la gestation jusqu'à la période de sevrage a montré une augmentation de la mortalité périnatale de la descendance. L'exposition *in utero* à la fraction active de l'isavuconazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité ou le développement normal des nouveaux-nés survivants.

L'administration intraveineuse de sulfate d'isavuconazonium marqué au ^{14}C à des rates allaitantes a révélé la présence d'isavuconazonium radiomarké dans le lait.

L'isavuconazole n'a altéré ni la fertilité des rats mâles ni celle des rats femelles traités avec des doses orales allant jusqu'à 90 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole).

L'isavuconazole ne présente pas d'effet mutagène ou génotoxique avéré. L'isavuconazole s'est révélé négatif lors d'un test de mutation réverse sur bactéries, faiblement clastogène à des concentrations cytotoxiques lors d'un test d'aberration chromosomique sur lymphome de souris L5178Y tk+/-, et n'a montré aucune augmentation biologiquement pertinente ni statistiquement significative sur la fréquence des micronoyaux lors d'un test du micronoyau *in vivo* réalisé chez le rat.

L'isavuconazole a démontré un potentiel cancérogène dans des études de cancérogenèse de 2 ans menées chez les rongeurs. Les tumeurs du foie et de la thyroïde sont probablement causées par un mécanisme spécifique aux rongeurs, non pertinent chez l'homme. Des fibromes et des fibrosarcomes cutanés ont été observés chez les rats mâles. Le mécanisme qui sous-tend cet effet est inconnu. Des adénomes et des carcinomes de l'endomètre ont été observés chez les rates, ce qui est probablement dû à une perturbation hormonale. Il n'existe pas de marge de sécurité pour ces effets. La pertinence pour l'homme des tumeurs cutanées et utérines ne peut être exclue.

L'isavuconazole a inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L, à une IC_{50} de 5,82 μM et 6,57 μM respectivement (c'est-à-dire 34 et 38 fois la C_{max} humaine non liée à la dose maximale recommandée chez l'homme [MRHD], respectivement). Les études de toxicité à doses répétées conduites chez le singe sur une durée de 39 semaines n'ont pas révélé d'allongement de

l'intervalle QTcF, pour des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (environ 1,0 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien utilisée en clinique chez l'homme de 200 mg d'isavuconazole).

Études sur de jeunes animaux

Le sulfate d'isavuconazonium, lorsqu'il est administré à de jeunes rats, a présenté un profil toxicologique similaire à celui observé chez les animaux adultes. Chez les jeunes rats, la toxicité liée au traitement considérée comme spécifique aux rongeurs a été observée dans le foie et la thyroïde. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents. Sur la base de la dose sans effet nocif observable chez les jeunes rats, les marges de sécurité pour le sulfate d'isavuconazonium étaient d'environ 0,2 à 0,5 fois l'exposition systémique à la dose d'entretien clinique pour les patients pédiatriques, similaires à celles observées chez les rats adultes.

Évaluation des risques environnementaux (ERE)

Une évaluation des risques environnementaux a démontré que l'isavuconazole peut poser un risque pour l'environnement aquatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

CRESEMBA 40 mg, gélules :

Contenu de la gélule

citrate de magnésium (anhydre)
cellulose microcristalline (E460)
talc (E553b)
silice, colloïdale anhydre
acide stéarique

Enveloppe de la gélule

hypromellose
oxyde de fer rouge (E172)
dioxyde de titane (E171)

Encre d'impression

gomme-laque (E904)
propylène glycol (E1520)
hydroxyde de potassium
oxyde de fer noir (E172)

CRESEMBA 100 mg, gélules :

Contenu de la gélule

citrate de magnésium (anhydre)
cellulose microcristalline (E460)
talc (E553b)
silice, colloïdale anhydre
acide stéarique

Enveloppe de la gélule

hypromellose
oxyde de fer rouge (E172) (corps de la gélule uniquement)
dioxyde de titane (E171)

gomme gellane
acétate de potassium
édétate disodique
laurylsulfate de sodium

Encre d'impression
gomme-laque (E904)
propylène glycol (E1520)
hydroxyde de potassium
oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans son emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

CRESEMBA 40 mg, gélules :

35 gélules (réparties dans sept plaquettes en aluminium), chacune des poches contenant les gélules étant reliée à une autre poche contenant un dessicant.

CRESEMBA 100 mg, gélules :

14 gélules (réparties dans deux plaquettes en aluminium), chacune des poches contenant les gélules étant reliée à une autre poche contenant un dessicant.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ce médicament peut poser un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CRESEMBA 40 mg, gélules : EU/1/15/1036/003

CRESEMBA 100 mg, gélules : EU/1/15/1036/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

CRESEMBA 40 mg, gélules :

Date de première autorisation : 22 août 2024.

Date du dernier renouvellement :

CRESEMBA 100 mg, gélules :

Date de première autorisation : 15 octobre 2015

Date du dernier renouvellement : 13 août 2020.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon
Co. Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant un flacon de 200 mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
isavuconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 200 mg d'isavuconazole (sous forme de 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients: mannitol (E421) et acide sulfurique

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.
Utiliser un filtre en ligne pour perfusion.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1036/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Étiquette sur le flacon de 200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

CRESEMBA 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
isavuconazole

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

200 mg

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de gélules, 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 100 mg, gélules
isavuconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg d'isavuconazole (sous forme de 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

14 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

La plaquette contient également un dessicant. Ne pas avaler le dessicant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1036/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CRESEMBA 100 mg, gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette de gélules, 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 100 mg, gélules
isavuconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas avaler le dessicant

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte de gélules, 40 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 40 mg, gélules
isavuconazole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 40 mg d'isavuconazole (sous forme de 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

35 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

La plaquette contient également un dessicant. Ne pas avaler le dessicant.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/15/1036/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

CRESEMBA 40 mg, gélules

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDES

Plaquette de gélules, 40 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CRESEMBA 40 mg, gélules
isavuconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas avaler le dessicant

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Cresemba 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion isavuconazole

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cresemba et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cresemba
3. Comment utiliser Cresemba
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cresemba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cresemba et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Cresemba?

Cresemba est un médicament antifongique qui contient une substance active appelée isavuconazole.

Comment Cresemba agit-il?

L'isavuconazole agit en tuant ou en arrêtant la croissance du champignon à l'origine de l'infection.

Dans quels cas Cresemba est-il utilisé?

Cresemba est utilisé chez les patients âgés de 1 an et plus pour traiter les infections fongiques suivantes :

- aspergillose invasive causée par un champignon de la classe des *Aspergillus* ;
- mucormycose, due à un champignon appartenant au groupe des *Mucorales* chez des patients pour lesquels un traitement par amphotéricine B n'est pas adapté.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cresemba

N'utilisez jamais Cresemba:

- si vous êtes allergique à l'isavuconazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous souffrez d'un problème d'arythmie cardiaque appelé « syndrome du QT court familial » ;
- **si vous utilisez l'un des médicaments suivants:**
 - kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques,
 - ritonavir à doses élevées (plus de 200 mg toutes les 12 heures), utilisé dans le traitement du VIH,
 - rifampicine, rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose,
 - carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie,
 - des médicaments barbituriques tels que le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil,
 - phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie,
 - du millepertuis, médicament à base de plante utilisé dans le traitement de la dépression,
 - éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH,

- nafcilline, utilisée pour traiter les infections bactériennes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Cresemba:

- si vous avez fait une réaction allergique à d'autres traitements antifongiques « azolés » par le passé, notamment au kétoconazole, au fluconazole, à l'itraconazole, au voriconazole ou au posaconazole ;
- si vous souffrez d'une maladie hépatique sévère. Votre médecin devra se montrer vigilant aux éventuels effets indésirables.

Faites attention aux effets indésirables

Arrêtez d'utiliser Cresemba et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants:

- respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, démangeaisons sévères, sueurs, vertiges ou évanouissement, rythme cardiaque rapide ou battements dans la poitrine — ces signes peuvent être ceux d'une réaction allergique sévère (anaphylaxie).

Problèmes liés à l'administration intraveineuse de Cresemba

Informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

- pression artérielle basse, sensation d'essoufflement, nausées, vertiges, céphalées, picotements ; votre médecin peut décider d'interrompre la perfusion.

Altérations de votre fonction hépatique

Cresemba peut parfois altérer le fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourra réaliser des analyses sanguines pendant que vous prendrez ce médicament.

Problèmes cutanés

Informez immédiatement votre médecin si vous observez d'importantes boursouflures sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Cresemba à des enfants de moins de 1 an car aucune information n'est disponible sur son utilisation pour cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Cresemba

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Certains médicaments peuvent affecter la façon dont agit Cresemba ou Cresemba peut altérer la façon dont agissent certains autres médicaments s'ils sont pris de manière concomitante.

Notamment, ne prenez pas ce médicament et informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques,
- ritonavir à doses élevées (plus de 200 mg toutes les 12 heures), utilisé dans le traitement du VIH,
- rifampicine, rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose,
- carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie,
- des médicaments barbituriques tels que le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil,
- phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie,
- millepertuis, médicament à base de plante utilisé dans le traitement de la dépression,
- éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH,
- nafcilline, utilisée pour traiter les infections bactériennes.

Sauf instruction contraire de votre médecin, ne prenez pas ce médicament et informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- rufinamide ou autres médicaments réduisant l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG),
- apripitant, utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements dans le cadre d'un traitement contre le cancer,
- prednisone, utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde,
- pioglitazone, utilisée dans le traitement du diabète.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car un ajustement posologique ou une surveillance pourrait être requis afin de s'assurer que les médicaments continuent de dispenser l'effet souhaité:

- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus, utilisés pour prévenir le rejet d'une greffe,
- cyclophosphamide, utilisée dans le traitement du cancer,
- digoxine, utilisée pour traiter une insuffisance cardiaque ou une arythmie cardiaque,
- colchicine, utilisée pour traiter les crises de goutte,
- dabigatran étexilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou,
- clarithromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, névirapine, association lopinavir/ritonavir, utilisés dans le traitement du VIH,
- alfentanil, fentanyl, utilisés pour lutter contre les fortes douleurs,
- vincristine, vinblastine, utilisées dans le traitement du cancer,
- mycophénolate mofétil (MMF), utilisé chez des patients greffés,
- midazolam, utilisé dans le traitement des insomnies sévères et du stress,
- bupropion, utilisé dans le traitement de la dépression,
- metformine, utilisée dans le traitement du diabète,
- daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan, utilisés dans le traitement de différents types de cancers.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Cresemba si vous êtes enceinte, sauf indication contraire de votre médecin. En effet, il n'a pas été déterminé si Cresemba pouvait affecter ou blesser votre bébé à naître.

N'allaitiez pas si vous prenez Cresemba.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cresemba peut provoquer des sensations de confusion, de fatigue ou de somnolence. Il peut aussi être à l'origine d'évanouissements. Par conséquent, soyez très prudent(e) lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines.

3. Comment utiliser Cresemba

Cresemba vous sera administré par un médecin ou un infirmier/ère.

La dose recommandée est la suivante :

	Dose initiale pour les deux premiers jours (toutes les 8 heures pendant les premières 48 heures)¹	Dose d'entretien après les deux premiers jours (une fois par jour)²
Adultes	200 mg d'isavuconazole (un flacon)	200 mg d'isavuconazole (un flacon)
Adolescents et enfants âgés de 1 ans à moins de 18 ans		
Poids < 37 kg	5,4 mg/kg d'isavuconazole	5,4 mg/kg d'isavuconazole
Poids ≥ 37 kg	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³	200 mg d'isavuconazole (un flacon) ³
¹ Six administrations au total.		
² Cette dose est débutée entre 12 et 24 heures après la dernière dose initiale.		

Vous recevrez cette dose jusqu'à ce que votre médecin vous en avise autrement. La durée du traitement par Cresemba peut être supérieure à 6 mois si votre médecin estime que c'est nécessaire.

Le flacon sera administré dans une veine au moyen d'un système de goutte-à-goutte par votre médecin ou infirmier/infirmière.

Si vous avez utilisé plus de Cresemba que vous n'auriez dû

Si vous pensez avoir reçu plus de Cresemba que nécessaire, discutez-en immédiatement avec votre médecin ou votre infirmier/infirmière. Il est possible que vous ressentiez davantage d'effets indésirables tels que:

- maux de tête, sensation de vertiges, agitation ou somnolence,
- picotements, diminution de la sensibilité au toucher ou sensation dans la bouche,
- problèmes à prendre conscience des choses, bouffées de chaleur, anxiété, douleur articulaire,
- altérations du goût des choses, sécheresse buccale, diarrhée, vomissements,
- sentir votre cœur battre, accélération de la fréquence cardiaque, sensibilité accrue à la lumière.

Si vous oubliez d'utiliser Cresemba

Dans la mesure où ce médicament vous sera administré sous étroite surveillance médicale, il est peu probable qu'une dose soit oubliée. Toutefois, parlez avec votre médecin ou votre infirmier/infirmière si vous pensez qu'une dose a été omise.

Si vous arrêtez d'utiliser Cresemba

Votre traitement par Cresemba continuera aussi longtemps que votre médecin vous le dira. Cela, afin de s'assurer que l'infection fongique a véritablement disparu.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez d'utiliser Cresemba et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants:

- réaction allergique sévère (anaphylaxie) telle que respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, démangeaisons sévères, sueurs, vertiges ou évanouissement, rythme cardiaque rapide ou battements dans la poitrine.

Informez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

- importantes boursoufflures sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- faible taux de potassium dans votre sang,
- diminution de l'appétit,
- confusion (délire),
- maux de tête,
- somnolence,
- inflammation des veines pouvant entraîner des caillots sanguins,
- essoufflement ou soudaine grave difficulté respiratoire,
- mal au coeur (nausées), vomissements, diarrhée, douleurs à l'estomac,
- anomalies des analyses sanguines concernant le fonctionnement du foie,
- éruption cutanée, démangeaison,
- insuffisance rénale (les symptômes peuvent inclure un gonflement des jambes),
- douleur thoracique, fatigue ou somnolence,
- problèmes au niveau du site d'injection.

Peu fréquent: peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- réduction de la numération des leucocytes: peut entraîner une aggravation du risque d'infection et de fièvre,
- réduction des « plaquettes » dans le sang : peut accroître le risque de saignement ou de contusion,
- réduction de la numération des globules rouges : peut entraîner une sensation de faiblesse ou d'essoufflement ou engendrer un teint pâle,
- diminution importante de la numération des cellules sanguines: peut entraîner une sensation de faiblesse, des contusions ou augmenter la probabilité de développer des infections,
- éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge associé à une difficulté respiratoire (hypersensibilité),
- faible taux de sucre dans le sang,
- faible taux de magnésium dans le sang,
- faible taux dans le sang d'une protéine appelée « albumine »,
- ne pas obtenir les résultats escomptés de votre régime (malnutrition),
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie),
- dépression, difficulté à dormir,
- convulsion, évanouissement ou sentiment d'évanouissement, vertiges,
- sensation de picotements, de chatouillement ou de fourmillement sur la peau (paresthésie),
- altération de l'état mental (encéphalopathie),
- altération du goût (dysgueusie),
- sensation de « tête qui tourne » ou d'être étourdi (vertiges),
- problèmes au niveau des battements cardiaques : ils peuvent être trop rapides ou irréguliers ou il peut y avoir des battements cardiaques supplémentaires ; cela peut être décelé sur votre tracé cardiaque (électrocardiogramme ou ECG),
- problèmes de circulation sanguine,
- pression artérielle basse,
- sifflement, respiration très rapide, fait de tousser du sang ou expectorations avec traces de sang, saignement de nez,
- indigestion,
- constipation,
- sensation de ballonnement (distension abdominale),
- dilatation du foie,
- inflammation du foie,
- problèmes cutanés, taches rouges ou violacées sur la peau (pétéchies), inflammation de la peau (dermatite), perte de cheveux,
- douleur dorsale,
- gonflement des extrémités,

- sensation d'être faible, très fatigué ou somnolent ou de ne pas être en forme de manière générale (malaise).

Effets indésirables de fréquence indéterminée :

- anaphylaxie (réaction allergique sévère).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cresemba

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans un réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cresemba

- La substance active est l'isavuconazole. Chaque flacon contient 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium, ce qui correspond à 200 mg d'isavuconazole.
- Les autres composants (excipients) sont le mannitol (E421) et l'acide sulfurique.

Comment se présente Cresemba et contenu de l'emballage extérieur

Cresemba 200 mg se présente dans un flacon de verre à usage unique, sous la forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

Fabricant :

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk, Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf : +46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB
Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB
Tel: +46 (0) 10-130 99 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Cresemba 200 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, doit être reconstitué et dilué avant toute perfusion.

Reconstitution

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué en ajoutant 5 mL d'eau pour préparation injectable au flacon. Le concentré reconstitué contient 40 mg d'isavuconazole par mL. Le flacon devra être agité jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. La solution reconstituée devra être inspectée visuellement pour contrôler l'absence de particules et de décoloration. Le concentré, une fois reconstitué, devra être transparent et exempt de toutes particules visibles. Il devra être ensuite dilué avant administration.

Dilution

Patients adultes et patients pédiatriques pesant au moins 37 kg :

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué devra être extraite du flacon et transvasée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL de solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou de solution de glucose 50 mg/mL (5 %). La solution pour perfusion contient environ 0,8 mg d'isavuconazole par mL.

Patients pédiatriques pesant moins de 37 kg :

La concentration finale de la solution pour perfusion doit être comprise entre 0,4 et 0,8 mg d'isavuconazole par mL. Les concentrations plus élevées doivent être évitées, car elles peuvent entraîner une irritation locale au site de la perfusion.

Pour obtenir la concentration finale, le volume approprié du concentré reconstitué en fonction des recommandations posologiques pédiatriques (voir la rubrique 3) doit être extrait du flacon et ajouté dans une poche pour perfusion contenant la quantité appropriée de diluant. Le volume approprié de la poche pour perfusion est calculé comme suit :

$$[\text{Dose requise (mg)}/\text{concentration finale (mg} \times \text{mL}^{-1})] - \text{volume du concentré (mL)}$$

Le concentré peut être dilué avec une solution injectable à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose 50 mg/mL (5 %).

Administration

Après avoir dilué le concentré reconstitué, la solution diluée peut présenter de fines particules d'isavuconazole blanches à translucides qui ne se sédimentent pas (mais seront éliminées par filtration en ligne). La solution diluée devra être mélangée délicatement ou la poche devra être enroulée pour minimiser la formation de particules. Toute vibration inutile ou agitation vigoureuse de la solution devra être évitée. La solution pour perfusion doit être administrée au moyen d'un set de perfusion muni d'un filtre en ligne (diamètre des pores compris entre 0,2 µm et 1,2 µm) en polyéthersulfone. Des

pompes à perfusion peuvent être utilisées et doivent être placées avant le set de perfusion. Quelle que soit la taille du récipient contenant la solution pour perfusion utilisé, l'intégralité du volume du récipient doit être administrée pour faire en sorte que la dose entière soit administrée.

L'isavuconazole ne devra pas être mis à perfuser simultanément dans la même tubulure ou canule que d'autres produits intraveineux.

La stabilité physicochimique de la solution reconstituée, diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 6 heures à température ambiante.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation après reconstitution et dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Si possible, l'administration intraveineuse d'isavuconazole devra être réalisée dans les 6 heures suivant la reconstitution et la dilution à température ambiante. Si cela n'est pas réalisable, la solution pour perfusion devra être placée au réfrigérateur immédiatement après sa dilution et la perfusion devra être réalisée dans les 24 heures.

Une tubulure intraveineuse existante devra être rincée à l'aide d'une solution pour injection à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %) ou d'une solution de glucose 50 mg/mL (5 %).

Ce médicament est à usage unique. Éliminez les flacons partiellement utilisés.

Notice : Information du patient

Cresemba 40 mg, gélules
Cresemba 100 mg, gélules
Isavuconazole

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cresemba et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cresemba
3. Comment prendre Cresemba
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Cresemba
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cresemba et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Cresemba?

Cresemba est un médicament antifongique qui contient une substance active appelée isavuconazole.

Comment Cresemba agit-il?

L'isavuconazole agit en tuant ou en arrêtant la croissance du champignon à l'origine de l'infection.

Dans quels cas Cresemba est-il utilisé?

Cresemba est utilisé chez les patients adultes et les patients pédiatriques à partir de 6 ans pour traiter les infections fongiques suivantes:

- aspergillose invasive causée par un champignon de la classe des *Aspergillus* ;
- mucormycose, due à un champignon appartenant au groupe des *Mucorales* chez des patients pour lesquels un traitement par amphotéricine B n'est pas adapté.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cresemba

Ne prenez jamais Cresemba:

- si vous êtes allergique à l'isavuconazole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous souffrez d'un problème d'arythmie cardiaque appelé « syndrome du QT court familial » ;
- **si vous utilisez l'un des médicaments suivants:**
 - kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques,
 - ritonavir à doses élevées (plus de 200 mg toutes les 12 heures), utilisé dans le traitement du VIH,
 - rifampicine, rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose,
 - carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie,
 - des médicaments barbituriques tels que le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil,

- phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie,
- du millepertuis, médicament à base de plante utilisé dans le traitement de la dépression,
- éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH,
- nafcilline, utilisée pour traiter les infections bactériennes.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Cresemba :

- si vous avez fait une réaction allergique à d'autres traitements antifongiques « azolés » par le passé, notamment au kétoconazole, au fluconazole, à l'itraconazole, au voriconazole ou au posaconazole ;
- si vous souffrez d'une maladie hépatique sévère. Votre médecin devra se montrer vigilant aux éventuels effets indésirables.

Faites attention aux effets indésirables

Arrêtez de prendre Cresemba et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

- respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, démangeaisons sévères, sueurs, vertiges ou évanouissement, rythme cardiaque rapide ou battements dans la poitrine — ces signes peuvent être ceux d'une réaction allergique sévère (anaphylaxie).

Altérations de votre fonction hépatique

Cresemba peut parfois altérer le fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourra réaliser des analyses sanguines pendant que vous prendrez ce médicament.

Problèmes cutanés

Informez immédiatement votre médecin si vous observez d'importantes boursouflures sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Cresemba, gélules à des enfants âgés d'un an à 6 ans, car cette forme du médicament n'a pas été évaluée dans cette tranche d'âge. Pour les enfants de plus de 6 ans et les adolescents pesant au moins 32 kg, votre médecin peut prescrire Cresemba 100 mg, gélules. D'autres formes de ce médicament sont plus adaptées aux enfants et aux adolescents qui ne peuvent pas avaler des gélules, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Autres médicaments et Cresemba

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Certains médicaments peuvent affecter la façon dont agit Cresemba ou Cresemba peut altérer la façon dont agissent certains autres médicaments s'ils sont pris de manière concomitante.

Notamment, ne prenez pas ce médicament et informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques,
- ritonavir à doses élevées (plus de 200 mg toutes les 12 heures), utilisé dans le traitement du VIH,
- rifampicine, rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose,
- carbamazépine, utilisée pour traiter l'épilepsie,
- des médicaments barbituriques tels que le phénobarbital, utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil,
- phénytoïne, utilisée pour traiter l'épilepsie,
- du millepertuis, médicament à base de plante utilisé dans le traitement de la dépression,
- éfavirenz, étravirine, utilisés dans le traitement du VIH,
- nafcilline, utilisée pour traiter les infections bactériennes.

Sauf instruction contraire de votre médecin, ne prenez pas ce médicament et informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants:

- rufinamide ou autres médicaments réduisant l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG),
- aprepitant, utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements dans le cadre d'un traitement contre le cancer,
- prednisone, utilisée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde,
- pioglitazone, utilisée dans le traitement du diabète.

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car un ajustement posologique ou une surveillance pourrait être requis afin de s'assurer que les médicaments continuent de dispenser l'effet souhaité:

- ciclosporine, tacrolimus et sirolimus, utilisés pour prévenir le rejet d'une greffe,
- cyclophosphamide, utilisée dans le traitement du cancer,
- digoxine, utilisée pour traiter une insuffisance cardiaque ou une arythmie cardiaque,
- colchicine, utilisée pour traiter les crises de goutte,
- dabigatran étexilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins suite à une arthroplastie de la hanche ou du genou,
- clarithromycine, utilisée pour traiter les infections bactériennes,
- saquinavir, fosamprenavir, indinavir, névirapine, association lopinavir/ritonavir, utilisés dans le traitement du VIH,
- alfentanil, fentanyl, utilisés pour lutter contre les fortes douleurs,
- vincristine, vinblastine, utilisées dans le traitement du cancer,
- mycophénolate mofétil (MMF), utilisé chez des patients greffés,
- midazolam, utilisé dans le traitement des insomnies sévères et du stress,
- bupropion, utilisé dans le traitement de la dépression,
- metformine, utilisée dans le traitement du diabète,
- daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan, utilisés dans le traitement de différents types de cancers.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ne prenez pas Cresemba si vous êtes enceinte, sauf indication contraire de votre médecin. En effet, il n'a pas été déterminé si Cresemba pouvait affecter ou blesser votre bébé à naître.

N'allaitiez pas si vous prenez Cresemba.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cresemba peut provoquer des sensations de confusion, de fatigue ou de somnolence. Il peut aussi être à l'origine d'évanouissements. Par conséquent, soyez très prudent(e) lorsque vous conduisez des véhicules ou utilisez des machines.

3. Comment prendre Cresemba

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est la suivante :

Patients adultes		
Dose initiale (trois fois par jour)¹		Dose habituelle après les deux premiers jours : une fois par jour²
Toutes les 8 heures pendant les jours 1 et 2	Dose quotidienne totale pendant les jours 1 et 2	
Deux gélules de 100 mg	Six gélules de 100 mg	Deux gélules de 100 mg
¹ Six administrations au total.		
² Vous devez commencer à la prendre entre 12 et 24 heures après la dernière dose initiale.		

Patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans			
Poids (kg)/	Dose initiale (trois fois par jour)¹		Dose habituelle après les deux premiers jours : une fois par jour²
	Toutes les 8 heures pendant les jours 1 et 2	Dose quotidienne totale pendant les jours 1 et 2	
16 kg à < 18 kg	Deux gélules de 40 mg	Six gélules de 40 mg	Deux gélules de 40 mg
18 kg à < 25 kg	Trois gélules de 40 mg	Neuf gélules de 40 mg	Trois gélules de 40 mg
25 kg à < 32 kg	Quatre gélules de 40 mg	Douze gélules de 40 mg	Quatre gélules de 40 mg
32 kg à < 37 kg	Une gélule de 100 mg Et Deux gélules de 40 mg	Trois gélules de 100 mg Et Six gélules de 40 mg	Une gélule de 100 mg Et Deux gélules de 40 mg
≥ 37 kg	Cinq gélules de 40 mg Ou Deux gélules de 100 mg	Quinze gélules de 40 mg Ou Six gélules de 100 mg	Cinq gélules de 40 mg Ou Deux gélules de 100 mg
¹ Six administrations au total.			
² Vous devez commencer à la prendre entre 12 et 24 heures après la dernière dose initiale.			

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'utilisation de Cresemba 100 mg, gélules n'a pas été étudiée chez les enfants et les adolescents. Votre médecin peut prescrire Cresemba 100 mg, gélules à des enfants et des adolescents pesant au moins 32 kg.

D'autres formes de ce médicament sont adaptées aux enfants et aux adolescents qui ne peuvent pas avaler des gélules, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Vous devrez respecter cette dose jusqu'à ce que votre médecin vous en avise autrement. La durée du traitement par Cresemba peut être supérieure à 6 mois si votre médecin estime que c'est nécessaire.

Les gélules peuvent être avalées avec ou sans nourriture. Avalez les gélules tout entières. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les gélules.

Si vous avez pris plus de Cresemba que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Cresemba que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Emportez avec vous la boîte du médicament pour que le médecin puisse se rendre compte de ce que vous avez pris.

Il est possible que vous ressentiez davantage d'effets indésirables tels que:

- maux de tête, sensation de vertiges, agitation ou somnolence,
- picotements, diminution de la sensibilité au toucher ou sensation dans la bouche,
- problèmes à prendre conscience des choses, bouffées de chaleur, anxiété, douleur articulaire,
- altérations du goût des choses, sécheresse buccale, diarrhée, vomissements,
- sentir votre cœur battre, accélération de la fréquence cardiaque, sensibilité accrue à la lumière.

Si vous oubliez de prendre Cresemba

Prenez les gélules dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Cresemba

N'interrompez pas votre traitement par Cresemba sans l'avis de votre médecin. Il est important que vous continuiez à prendre ce médicament aussi longtemps que votre médecin vous le demandera. Cela, afin de s'assurer que l'infection fongique a véritablement disparu.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Cresemba et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

- réaction allergique sévère (anaphylaxie) telle que respiration sifflante soudaine, difficultés à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, démangeaisons sévères, sueurs, vertiges ou évanouissement, rythme cardiaque rapide ou battements dans la poitrine.

Informez votre médecin immédiatement si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

- importantes boursouflures sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Autres effets indésirables

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous observez l'un des effets indésirables suivants :

Fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- faible taux de potassium dans votre sang,
- diminution de l'appétit,
- confusion (délire),
- maux de tête,
- somnolence,
- inflammation des veines pouvant entraîner des caillots sanguins,
- essoufflement ou soudaine grave difficulté respiratoire,
- mal au coeur (nausées), malaise (vomissements), diarrhée, douleurs à l'estomac,
- anomalies des analyses sanguines concernant le fonctionnement du foie,
- éruption cutanée, démangeaison,
- insuffisance rénale (les symptômes peuvent inclure un gonflement des jambes),
- douleur thoracique, sensation de fatigue ou de somnolence.

Peu fréquent : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- réduction de la numération des leucocytes: peut entraîner une aggravation du risque d'infection et de fièvre,
- réduction des « plaquettes » dans le sang : peut accroître le risque de saignement ou de contusion,
- réduction de la numération des globules rouges : peut entraîner une sensation de faiblesse ou d'essoufflement ou engendrer un teint pâle,
- diminution importante de la numération des cellules sanguines: peut entraîner une sensation de faiblesse, des contusions ou augmenter la probabilité de développer des infections,

- éruption cutanée, gonflement des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge associé à une difficulté respiratoire (hypersensibilité),
- faible taux de sucre dans le sang,
- faible taux de magnésium dans le sang,
- faible taux dans le sang d'une protéine appelée « albumine »,
- ne pas obtenir les résultats escomptés de votre régime (malnutrition),
- faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie),
- dépression, difficulté à dormir,
- convulsion, évanouissement ou sentiment d'évanouissement, vertiges,
- sensation de picotements, de chatouillement ou de fourmillement sur la peau (paresthésie),
- altération de l'état mental (encéphalopathie),
- altération du goût (dysgueusie),
- sensation de « tête qui tourne » ou d'être étourdi (vertiges),
- problèmes au niveau des battements cardiaques : ils peuvent être trop rapides ou irréguliers ou il peut y avoir des battements cardiaques supplémentaires ; cela peut être décelé sur votre tracé cardiaque (électrocardiogramme ou ECG),
- problèmes de circulation sanguine,
- pression artérielle basse,
- sifflement, respiration très rapide, fait de tousser du sang ou expectorations avec traces de sang, saignement de nez,
- indigestion,
- constipation,
- sensation de ballonnement (distension abdominale),
- dilatation du foie,
- inflammation du foie,
- problèmes cutanés, taches rouges ou violacées sur la peau (pétéchies), inflammation de la peau (dermatite), perte de cheveux,
- douleur dorsale,
- gonflement des extrémités,
- sensation d'être faible, très fatigué ou somnolent ou de ne pas être en forme de manière générale (malaise).

Effets indésirables de fréquence indéterminée :

- anaphylaxie (réaction allergique sévère).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cresemba

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

À conserver dans son emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cresemba

- La substance active est l'isavuconazole. Chaque gélule contient soit 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium, correspondant à 40 mg d'isavuconazole (pour Cresemba 40 mg, gélules), soit 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium, correspondant à 100 mg d'isavuconazole (pour Cresemba 100 mg, gélules).
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la gélule : citrate de magnésium anhydre, cellulose microcristalline (E460), talc (E553b), silice colloïdale anhydre, acide stéarique.
 - Enveloppe de la gélule pour Cresemba 40 mg, gélules : hypromellose, oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171).
 - Enveloppe de la gélule pour Cresemba 100 mg, gélules : hypromellose, oxyde de fer rouge (E172) (corps de la gélule uniquement), dioxyde de titane (E171), gomme gellane, acétate de potassium, édétate disodique, laurylsulfate de sodium.
 - Encre d'impression : gomme-laque (E904), propylène glycol (E1520), hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente Cresemba et contenu de l'emballage extérieur

Cresemba 40 mg, gélules sont des gélules brun-rougeâtre avec une tête portant la mention « CR40 » à l'encre noire.

Cresemba 100 mg, gélules sont des gélules avec un corps brun-rougeâtre portant la mention « 100 » à l'encre noire et une tête blanche marquée d'un « C » à l'encre noire.

Cresemba 40 mg, gélules sont disponibles en boîtes de 35 gélules. Chaque boîte contient sept plaquettes en aluminium de 5 gélules chacune.

Cresemba 100 mg, gélules sont disponibles en boîtes de 14 gélules. Chaque boîte contient 2 plaquettes en aluminium de 7 gélules chacune.

Chacune des poches contenant les gélules est reliée à une autre poche contenant un dessicant afin de protéger la gélule de l'humidité.

Ne perforez pas la plaquette contenant le dessicant.

Ne pas avaler ou utiliser le dessicant.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Allemagne

Fabricant :

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Irlande

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Co. Armagh
BT63 5UA
Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tel/Tél: +32 (0)2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Unimedic Pharma AB
Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Unimedic Pharma AB
Sími: +46 (0) 10-130 99 50

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +35621 344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Unimedic Pharma AB
Tlf: +46 (0) 10-130 99 50

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 20 728 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0) 1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Unimedic Pharma AB
Puh/Tel: +46 (0) 10-130 99 50

Sverige

Unimedic Pharma AB
Tel: +46 (0) 10-130 99 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'isavuconazole, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes :

Au vu des données disponibles sur l'hyponatrémie issues des essais cliniques, de la littérature, des rapports spontanés, dont 23 cas avec une relation temporelle étroite, 11 cas avec un dé-challenge positif et 1 cas avec un re-challenge positif, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'isavuconazole et l'hyponatrémie représente au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant l'isavuconazole doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'isavuconazole, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'isavuconazole demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.