

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **CRESEMBA®**

Capsules d'isavuconazole

Capsules, 40 mg et 100 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Orale

Isavuconazole pour injection

Poudre pour solution, 200 mg/fiole d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Intraveineuse

Agent antifongique

J02AC05

AVIR Pharma Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale :

19 décembre 2018

Date de révision :

15 novembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280928

CRESEMBA® est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS	11/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	11/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance	04/2022

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	9
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14

8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	15
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants.....	16
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques : enfants	18
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	19
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	19
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
9.5	Interactions médicament-aliment.....	31
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	31
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
10.1	Mode d'action	31
10.2	Pharmacodynamie.....	31
10.3	Pharmacocinétique.....	31
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	35
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		36
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	36
14	ESSAIS CLINIQUES.....	37
14.1	Essais cliniques par indication	37
15	MICROBIOLOGIE.....	41
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		45
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		52
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		59

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CRESEMBA (isavuconazole, sous forme de sulfate d'isavuconazonium) est un antifongique azolé indiqué chez les adultes et les enfants de 1 an à 18 ans pour le traitement de :

- l'aspergillose invasive;
- la mucormycose invasive.

1.1 Enfants

Enfants (1 à < 18 ans) : L'utilisation de CRESEMBA chez les patients pédiatriques est supportée par des données d'innocuité et de pharmacocinétique issues d'une étude de phase 1 ouverte et non comparative, dans laquelle 46 sujets (âgés de 1 à < 18 ans) ont reçu de l'isavuconazole en prophylaxie sur une période allant jusqu'à 28 jours, et d'une étude de phase 2 ouverte et non comparative, dans laquelle 31 sujets (âgés de 1 à < 18 ans) présentant une aspergillose invasive ou une mucormycose invasive suspectée ou confirmée ont reçu CRESEMBA par voie orale ou IV sur une période allant jusqu'à 181 jours. Le profil d'innocuité et la pharmacocinétique étaient comparables à ceux observés dans les études de phase 3 chez l'adulte. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'expérience clinique est limitée dans cette tranche d'âge. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

CRESEMBA est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à tout ingrédient dans la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE](#).
- En co-administration avec le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, car cet inhibiteur puissant du CYP3A4 peut augmenter significativement la concentration plasmatique d'isavuconazole. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- En co-administration avec des inducteurs puissants du CYP3A4, tels que la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, une dose élevée de ritonavir (> 400 mg toutes les 12 heures) ou des barbituriques à longue durée d'action (p. ex. le phénobarbital), car les inducteurs puissants du CYP3A4 peuvent diminuer significativement la concentration plasmatique d'isavuconazole. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- En co-administration avec des inducteurs modérés du CYP3A4/5, tels que l'efavirenz et l'étravirine. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- Chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Toxicité embryo-fœtal :

- CRESEMBA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte. CRESEMBA ne devrait pas être utilisé durant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel au patient soit supérieur aux risques encourus pour le fœtus.
- CRESEMBA n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes qui deviennent enceintes lorsqu'elles prennent CRESEMBA sont encouragées à contacter leur médecin. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

CRESEMBA est disponible sous deux voies d'administration : orale (capsules) et intraveineuse (poudre pour solution).

- Capsules : capsules de 40 mg d'isavuconazole, équivalent à 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium, pour une utilisation chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 18 ans, et capsules de 100 mg d'isavuconazole, équivalent à 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium, pour une utilisation chez les adultes (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique). Toutes les capsules d'une même dose doivent être prises en même temps.
- Poudre pour solution (pour perfusion intraveineuse) : 200 mg d'isavuconazole, équivalent à 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium, pour une utilisation chez les adultes et les patients pédiatriques de 1 à 18 ans (voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique).
 - Des précautions sont à prendre avant la manipulation ou l'administration de CRESEMBA (isavuconazole pour injection). Voir [4.3 Reconstitution](#) et [4.4 Administration](#) pour les instructions concernant la reconstitution, la dilution et la filtration.
- Du fait de sa biodisponibilité orale élevée (98 %), le passage de l'administration par voie intraveineuse à l'administration par voie orale est approprié lorsque la situation clinique est indiquée. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#). Les patients qui ne peuvent pas avaler les capsules ou les patients pédiatriques qui pèsent moins de 16 kg doivent recevoir CRESEMBA en perfusion intraveineuse. La dose de charge n'est pas nécessaire lors de la transition entre les formulations. Commencer les doses d'entretien entre 12 et 24 heures après la dernière dose de charge.
- La durée du traitement devrait être déterminée en fonction de la réponse clinique du patient. Les données de sécurité et d'efficacité de l'utilisation d'isavuconazole pour une durée de plus de 6 mois sont limitées. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque devrait être étudié avec soin. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#).
- CRESEMBA n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 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. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

- Des spécimens pour culture fongique et d'autres études de laboratoire pertinentes (y compris l'histopathologie), pour isoler et identifier les organismes responsables, devraient être obtenus avant le début du traitement antifongique. La thérapie peut être commencée avant que les résultats des cultures et des autres études de laboratoire ne soient connus. Cependant, une fois que ces résultats sont disponibles, la thérapie antifongique devrait être ajustée en conséquence.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Tableau 1 - Posologie pour CRESEMBA

	Dose de charge (toutes les 8 heures pour les premières 48 heures) ^d	Dose d'entretien (une fois par jour) ^e
Capsules		
40 mg ^a d'isavuconazole par capsule		
Patients pédiatriques de 6 à 18 ans		
Poids corporel 16 kg to < 18 kg	2 capsules de 40 mg (80 mg) par voie orale	2 capsules de 40 mg (80 mg) par voie orale
Poids corporel 18 kg to < 25 kg	3 capsules de 40 mg (120 mg) par voie orale	3 capsules de 40 mg (120 mg) par voie orale
Poids corporel 25 kg to < 32 kg	4 capsules de 40 mg (160 mg) par voie orale	4 capsules de 40 mg (160 mg) par voie orale
Poids corporel ≥ 32 kg	5 capsules de 40 mg (200 mg) par voie orale	5 capsules de 40 mg (200 mg) par voie orale
100 mg ^b d'isavuconazole par capsule		
Adultes	2 capsules de 100 mg (200 mg) par voie orale	2 capsules de 100 mg (200 mg) par voie orale
Isavuconazole pour injection		
200 mg ^c d'isavuconazole par flacon		
Patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans		
Poids corporel < 37 kg	5,4 mg/kg d'isavuconazole par voie intraveineuse	5,4 mg/kg d'isavuconazole par voie intraveineuse
Poids corporel ≥ 37 kg	1 flacon (200 mg) par voie intraveineuse ^f	1 flacon (200 mg) par voie intraveineuse ^f
Adultes	1 flacon (200 mg) par voie intraveineuse ^f	1 flacon (200 mg) par voie intraveineuse ^f

^a 40 mg d'isavuconazole est équivalent à 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium

^b 100 mg d'isavuconazole est équivalent à 186.3 mg de sulfate d'isavuconazonium

^c 200 mg d'isavuconazole est équivalent à 372.6 mg de sulfate d'isavuconazonium

^d 6 doses au total

^e Dose d'entretien : À partir de 12 à 24 heures après la dose de charge

^f Après reconstitution et dilution

Enfants

- La dose maximale de charge individuelle ou d'entretien quotidienne à administrer à tout patient pédiatrique est de 200 mg d'isavuconazole.
- La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole chez les patients pédiatriques de moins de 1 an n'ont pas été établies.
- L'utilisation des capsules de CRESEMBA 100 mg n'a pas été étudiée chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les sujets âgés.

Insuffisance rénale

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale, y compris chez les patients adultes atteints d'une maladie rénale au stade terminal. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).
- Les données sur l'utilisation de CRESEMBA chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans présentant une insuffisance rénale sont limitées. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite pour ces patients. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)

Insuffisance hépatique

- Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh de classe A et de classe B). L'utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'est pas recommandée, sauf si le bénéfice potentiel est considéré comme supérieur aux risques. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).
- Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de CRESEMBA chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 18 ans présentant une insuffisance hépatique. Par conséquent, aucune recommandation posologique ne peut être faite pour ces patients.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Une technique aseptique doit être strictement observée dans toute la manipulation, car aucun agent de conservation ou agent bactériostatique n'est présent dans CRESEMBA (isavuconazole pour injection) ou dans les matériaux spécifiés pour la reconstitution.

Un flacon de CRESEMBA (isavuconazole pour injection) doit être reconstitué en ajoutant 5 mL d'eau pour injection au flacon. Le concentré reconstitué contient 40 mg d'isavuconazole par mL. Le flacon devrait être agité jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. Voir le Tableau 2.

La solution reconstituée devrait être inspectée visuellement pour contrôler l'absence de particules et de décoloration. Le concentré, une fois reconstitué, doit être transparent et exempt de toutes particules visibles. Il devra être ensuite dilué avant l'administration. La solution reconstituée peut être conservée à une température inférieure à 25 °C pendant 1 heure maximum avant la préparation de la solution de perfusion du patient.

Tableau 2 - Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
10 mL	5 mL d'eau	5 mL	40 mg/mL d'isavuconazole

Après reconstitution, CRESEMBA (isavuconazole pour injection) doit être dilué dans un diluant compatible jusqu'à une concentration correspondant à environ 0,8 mg/ml d'isavuconazole avant son administration par perfusion intraveineuse. CRESEMBA (isavuconazole pour injection) ne doit être administré qu'avec les diluants suivants :

- Solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %
- Solution injectable de dextrose à 5 %

Après avoir dilué le concentré reconstitué, la solution diluée peut présenter de fines particules blanches à translucides d'isavuconazole qui ne se sédimentent pas (mais seront éliminées par filtration en ligne). La solution diluée devrait être mélangée délicatement ou la poche devrait être roulée pour minimiser la formation de particules. Toute vibration inutile ou agitation vigoureuse de la solution devrait être évitée. Ne pas utiliser un système de transport pneumatique.

Adultes et patients pédiatriques avec un poids de 37 kg et plus :

Une fois reconstitué, l'intégralité du contenu du concentré reconstitué doit être extrait du flacon et ajoutée dans une poche pour perfusion contenant 250 mL de diluant (voir le Tableau 3). La solution pour perfusion contient environ 0,8 mg/mL d'isavuconazole (ce qui correspond à environ 1,5 mg/mL de sulfate d'isavuconazonium).

Tableau 3 – Dilution pour les adultes et patients pédiatriques avec un poids de 37 kg et plus :

Taille de poche pour perfusion	Volume de diluant devant ajouté à la solution reconstituée	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
≥ 250 mL	250 mL	255 mL	0,8 mg/mL d'isavuconazole

Patients pédiatriques avec un poids de moins de 37 kg :

Une fois reconstitué, le volume approprié de concentré reconstitué, basé sur les recommandations posologiques pédiatriques, doit être retiré du flacon et ajouté à une poche de perfusion contenant le volume appropriée de diluant. La solution pour perfusion doit contenir environ 0,8 mg d'isavuconazole par ml (ce qui correspond à environ 1,5 mg/mL de sulfate d'isavuconazonium).

4.4 Administration

CRESEMBA (capsules d'isavuconazole)

- Les capsules CRESEMBA peuvent être prises pendant ou en dehors des repas.
- Les capsules CRESEMBA doivent être avalées entières. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les capsules.

CRESEMBA (isavuconazole pour injection)

- CRESEMBA (isavuconazole pour injection) doit être reconstitué puis dilué dans 250 mL d'un diluant compatible pour atteindre une concentration correspondant à environ 0,8 mg/mL d'isavuconazole avant d'être administré par perfusion intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution, voir [4.3 Reconstitution](#).
- La solution ou la perfusion doit être administrée via un set de perfusion avec un filtre en ligne (taille des pores de 0,2 µm à 1,2 µm) en polyéthersulfone (PES) sur une durée minimale d'une heure afin de réduire les réactions liées à la perfusion. Quelle que soit la taille du récipient de solution de perfusion utilisé, le volume total du récipient doit être administré afin de garantir que la dose complète prévue du produit est administrée.
- Si possible, l'administration intraveineuse de CRESEMBA (isavuconazole pour injection) doit être effectuée dans les 6 heures suivant la reconstitution et la dilution à température ambiante. Si cela n'est pas possible, la solution de perfusion doit être immédiatement réfrigérée après dilution et la perfusion doit être terminée dans les 24 heures. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation après reconstitution et dilution a été démontrée pendant 24 heures à 2 - 8 °C, ou 6 heures à température ambiante.
- Ne pas administrer par injection intraveineuse en bolus.
- CRESEMBA (isavuconazole pour injection) ne devrait pas être mis à perfuser simultanément, dans la même tubulure ou canule, avec d'autres produits intraveineux.
- Rincer les lignes intraveineuses avec une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9% ou une solution de dextrose pour injection à 5% avant et après la perfusion de CRESEMBA (isavuconazole pour injection).
- Ce médicament est à usage unique. Jeter les flacons partiellement utilisés.

4.5 Dose oubliée

Si une dose de CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) est oubliée, elle devrait être prise dès que possible, à moins qu'il ne soit presque le temps de prendre la prochaine dose. Un patient ne devrait pas prendre une double dose pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Dans une étude de l'intervalle QT, les symptômes les plus fréquemment rapportés à des doses supratherapeutiques de CRESEMBA (équivalentes à 600 mg/jour d'isavuconazole) par rapport à des doses thérapeutiques (équivalentes à 200 mg/jour d'isavuconazole) ont été évalués. Ces symptômes 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 d'isavuconazole. En cas de surdosage, un traitement symptomatique devrait être mis en place.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 40 mg d'isavuconazole (sous forme de 74,5 mg de sulfate d'isavuconazonium) et 100 mg d'isavuconazole (sous forme de 186,3 mg de sulfate d'isavuconazonium)	100 mg : Contenu de la capsule : citrate de magnésium (anhydre), cellulose microcristalline, silice (colloïdale anhydre), acide stéarique, talc Enveloppe de la capsule : edétate disodique (100 mg), gomme de gellane (100 mg), hypromellose, acétate de potassium (100 mg), oxyde de fer rouge, laurylsulfate de sodium (100 mg), dioxyde de titane Encre d'impression : oxyde de fer noir, hydroxyde de potassium, propylène glycol, gomme-laque
Intraveineuse (perfusion)	Poudre pour solution / 200 mg d'isavuconazole (sous forme de 372,6 mg de sulfate d'isavuconazonium)	Mannitol Acide sulfurique (ajustement du pH)

Capsules

Les capsules CRESEMBA de 40 mg ont un corps de couleur orange brûlé (brun rougeâtre) portant la mention « CR40 » en encre noire. Longueur des capsules : 15,9 mm.

Les capsules CRESEMBA de 40 mg sont conditionnées dans des boîtes contenant 35 capsules. Chaque emballage contient cinq (5) plaquettes en aluminium de 7 capsules chacune. Chaque alvéole contenant une capsule est reliée à une autre alvéole contenant un desséchant.

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

Les capsules CRESEMBA sont conditionnées dans des boîtes contenant 14 capsules. Chaque emballage contient deux (2) plaquettes en aluminium de 7 capsules chacune. Chaque alvéole contenant une capsule est reliée à une autre alvéole contenant un desséchant.

Poudre pour solution

CRESEMBA (isavuconazole pour injection) est une poudre de couleur blanche à jaune fournie dans un flacon en verre de Type I de 10 ml muni d'un bouchon de caoutchouc et d'un sceau en aluminium avec d'un capuchon en plastique. CRESEMBA (isavuconazole pour injection) est soluble dans l'eau, sans agent conservateur, stérile et apyrogène.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Lors de l'administration intraveineuse d'isavuconazole, des réactions liées à la perfusion (hypotension, dyspnée, vertiges, paresthésie, nausée et maux de tête) ont été rapportées. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#). Si ces réactions se produisent, la perfusion doit être interrompue.

Limites des données cliniques pour la mucormycose invasive

L'expérience clinique concernant l'isavuconazole dans le traitement de la mucormycose est limitée. Elle comprend une étude clinique prospective, non comparative, portant sur 37 patients adultes atteints de mucormycose prouvée ou probable (mITT-Mucorales) et ayant reçu de l'isavuconazole en première intention, ou chez lesquels l'utilisation d'autres traitements antifongiques (notamment par amphotéricine B) n'était pas efficace.

Concernant les espèces individuelles de Mucorales, les données cliniques relatives à l'efficacité sont très limitées. Les données relatives à la sensibilité indiquent que les concentrations d'isavuconazole requises pour l'inhibition *in vitro* sont 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*. Aucune étude clinique de recherche de dose n'a été conduite pour l'utilisation d'isavuconazole pour la mucormycose et les patients ont reçu la même dose d'isavuconazole que celle administrée pour le traitement de l'aspergillose invasive. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#) et [15 MICROBIOLOGIE](#).

Cardiovasculaire

CRESEMBA est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents du syndrome du QT court familial. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#). 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. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'isavuconazole a un effet modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients devraient éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si des symptômes de confusion, de somnolence, de syncope et/ou des vertiges apparaissent.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des réactions médicamenteuses indésirables hépatiques (par exemple, les élévations des taux d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST), de phosphatase alcaline, de bilirubine totale) ont été rapportées dans les essais cliniques. L'élévation des tests de laboratoire liés au foie était généralement réversible et ne nécessitait pas l'arrêt de CRESEMBA. Des cas de réactions indésirables hépatiques plus sévères, y compris l'hépatite, la cholestase ou une insuffisance hépatique, y compris la mort, ont été signalés chez des patients souffrant de conditions médicales sous-adjacentes graves (par exemple, l'hétopathie maligne) lors d'un traitement par des agents antifongiques azolés, comprenant CRESEMBA.

Évaluer les tests de laboratoire liés au foie au début et au cours de la thérapie par CRESEMBA. Surveiller les patients qui développent des anomalies lors d'épreuves de laboratoire liés au foie pendant le traitement par CRESEMBA pour le développement de lésions hépatiques plus sévères. Arrêter CRESEMBA si des signes et symptômes cliniques suggérant le développement d'une maladie hépatique apparaissent et peuvent être attribués à CRESEMBA. Voir [8 REACTIONS INDÉSIRABLES](#).

Patients atteints d'insuffisance hépatique sévère

CRESEMBA n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

CRESEMBA n'a pas été étudié chez les patients pédiatriques souffrant d'une insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

La co-administration de CRESEMBA avec l'inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole, et avec les inducteurs puissants (tels que la rifampine, la rifabutine et une dose élevée de ritonavir) est contre-indiquée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#) pour les mises en gardes et les précautions concernant la co-administration avec les inhibiteurs et les inducteurs du CYP3A4/5, les substrats du CYP3A4/5, y compris les immunosuppresseurs, les substrats du CYP2B6 et les substrats de la P-gp.

Peau

Réactions indésirable 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 telle que les réactions cutanées exfoliatives, le traitement par CRESEMBA devrait être interrompu.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

CRESEMBA n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et des rats femelles traitées avec des doses orales équivalentes à moins que la moitié de la dose d'entretien chez l'homme (200 mg) sur la base des comparaisons de l'ASC.

- **Fonction sexuelle**

Aucune donnée n'est disponible.

- **Risque tératogène**

Non applicable.

Rénal

Patients atteints d'insuffisance rénale

CRESEMBA a été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal.

Dans les études cliniques, CRESEMBA a été administré à 5 sujets pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Par conséquent, les données sur l'utilisation de CRESEMBA chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale sont limitées (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

L'isavuconazole n'est pas aisément dialysable. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Sensibilité/résistance

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à CRESEMBA peuvent entraîner des effets indésirables tels que des réactions anaphylactiques (y compris une issue fatale), une hypotension, une insuffisance respiratoire, une dyspnée, un exanthème médicamenteux, un prurit et une éruption cutanée. Discontinuer CRESEMBA si un patient éprouve une réaction anaphylactique.

Des réactions d'hypersensibilité et des réactions cutanées sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson, ont été rapportées au cours du traitement par des agents antifongiques azolés. Discontinuer CRESEMBA si un patient développe un effet indésirable cutané sévère.

Il n'y a aucune information concernant la sensibilité croisée entre CRESEMBA et d'autres agents antifongiques azolés. Toutefois, il convient d'être prudent lors de la prescription de CRESEMBA à des patients présentant une hypersensibilité à d'autres agents antifongiques azolés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

CRESEMBA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte. CRESEMBA ne devrait pas être utilisé durant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel au patient soit supérieur aux risques encourus pour le fœtus. Il n'y a aucune étude clinique adéquate ou bien contrôlée de CRESEMBA chez les femmes enceintes.

CRESEMBA n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Les femmes qui deviennent enceintes ou qui désirent le devenir durant le traitement avec CRESEMBA sont encouragées à contacter leur médecin.

La mortalité périnatale avait significativement augmenté chez la progéniture de rates gestantes recevant par voie orale du sulfate d'isavuconazonium à des doses inférieures à la moitié de la dose d'entretien chez l'homme, sur la base des comparaisons de l'ASC pendant la gestation jusqu'à la période de sevrage.

L'administration de chlorure d'isavuconazonium chez les rats et les lapins a été associée à une augmentation proportionnelle à la dose, des incidences de côtes cervicales rudimentaires à des doses équivalentes à environ un cinquième et un dixième des expositions cliniques sur la base des comparaisons de l'ASC. Chez les rats, des augmentations liées à la dose des incidences de fusion de l'arcade zygomatique et de côtes surnuméraires / côtes surnuméraires rudimentaires ont également été observées à des doses équivalentes à un cinquième de la dose clinique sur la base des comparaisons de l'ASC. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.2 Allaitement

Les mères ne devraient pas allaiter lorsqu'elles prennent CRESEMBA. L'isavuconazole est excrétée dans le lait des rates allaitantes après une administration intraveineuse. Un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (1 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CRESEMBA dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

7.1.4 Personnes âgées

L'expérience clinique est limitée chez les personnes âgées. Voir [1 INDICATIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les essais cliniques de phase 3 ont impliqué 403 patients atteints d'infections fongiques invasives traitées avec CRESEMBA. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients adultes traités par CRESEMBA étaient les nausées (26%), les vomissements (25%), la diarrhée (22%), les céphalées (17%), les tests de chimie hépatique élevés (16%), l'hypokaliémie (14%), la constipation (13%), la dyspnée (12%), la toux (12%), l'œdème périphérique (11%) et les maux de dos (10%). Des effets indésirables graves sont survenus chez 223/403 (55%) des patients et 56/403 (14%) des patients ont arrêté définitivement le traitement par CRESEMBA en raison d'une réaction indésirable au cours des deux essais. Les effets indésirables ayant le plus souvent conduit à l'arrêt définitif du traitement par CRESEMBA chez les adultes au cours des essais cliniques étaient: état confusionnel (0,7%), insuffisance rénale aiguë (0,7%), augmentation de la bilirubine sanguine (0,5%), convulsions (0,5%), dyspnée (0,5%), épilepsie (0,5%), insuffisance respiratoire (0,5%) et vomissements (0,5%).

Les patients des essais cliniques étaient immunodéprimés avec des affections sous-jacentes, notamment une hémopathie maligne, une neutropénie post-chimiothérapie, une maladie du greffon contre l'hôte et une greffe de cellules souches hématopoïétiques. La population de patients était de 61% d'hommes, avait un âge moyen de 51 ans (extrêmes: 17-92, dont 85 patients âgés de plus de 65 ans) et était de 79% de blanc et de 3% de noir. Cent quarante-quatre (144) patients ont eu une durée de traitement par CRESEMBA supérieure à 12 semaines, avec 52 patients ayant reçu CRESEMBA pendant plus de six mois.

Dans une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée par un traitement actif pour le traitement de l'aspergillose invasive (9766-CL-0104), des réactions indésirables consécutives au traitement sont survenues chez 247/257 patients (96%) dans le groupe traité avec CRESEMBA et 255/259 patients (99%) dans le groupe traité avec le voriconazole. Des réactions indésirables consécutives au traitement entraînant un arrêt définitif du traitement ont été rapportées chez 37 (14%) patients traités par CRESEMBA et chez 59 (23%) patients traités par voriconazole.

Dans un essai non comparatif en mode ouvert de CRESEMBA chez des patients atteints d'aspergillose invasive et d'insuffisance rénale ou de mucormycose invasive (9766-CL-0103), des réactions indésirables consécutives au traitement ont été observés chez 139/146 (95%) des patients traités par CRESEMBA. Des effets indésirables entraînant un arrêt définitif du traitement ont été rapportés chez 19 de ces patients (13%).

Les fréquences et les types d'effets indésirables observés chez les patients traités par CRESEMBA étaient similaires entre ces deux essais.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 5 comprend certains effets indésirables apparus en cours de traitement qui ont été rapportés à une incidence de plus de 5% au cours du traitement par CRESEMBA dans l'étude 9766-CL-0104 (Aspergillose invasive). Les détails des études, y compris la posologie et la durée du traitement, sont décrits dans [14 ESSAIS CLINIQUES](#). La conception de l'essai et les aspects démographiques de l'étude Aspergillose invasive (9766-CL-0104) et de l'étude Mucormycose invasive (9766-CL-0103) sont présentés dans le Tableau 11 et Tableau 14.

Tableau 5 - Certaines des réactions indésirables consécutives au traitement avec des taux de 5 % ou plus chez les patients traités par CRESEMBA dans l'étude 9766-CL-0104 (Aspergillose invasive)

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	CRESEMBA n = 257 (%)	Voriconazole n = 259 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Nausée	27,6	30,1
Vomissements	24,9	28,2
Diarrhée	23,7	23,2
Douleur abdominale	16,7	22,8
Constipation	14,0	20,8
Dyspepsie	6,2	5,4
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Œdème périphérique	15,2	17,8
Fatigue	10,5	6,9
Douleur à la poitrine	8,9	6,2
Réactions au site d'injection	6,2	1,5
Troubles hépatobiliaires		
Tests de laboratoire hépatiques élevés ^a	17,1	24,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hypokaliémie	19,1	22,4
Diminution de l'appétit	8,6	10,8
Hypomagnésémie	5,4	10,4

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	CRESEMBA n = 257 (%)	Voriconazole n = 259 (%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Maux de dos	10,1	7,3
Troubles du système nerveux		
Céphalée	16,7	14,7
Troubles psychiatriques		
Insomnie	10,5	9,7
Délire ^b	8,6	11,6
Anxiété	8,2	6,9
Troubles du rein et des voies urinaires		
Insuffisance rénale	10,1	8,1
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Dyspnée	17,1	13,5
Insuffisance respiratoire aiguë	7,4	8,5
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	8,6	13,9
Prurit	8,2	5,8
Troubles vasculaires		
Hypotension	8,2	10,8

a Les tests de laboratoire hépatiques élevés comprennent l'augmentation de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la phosphatase alcaline sanguine, de la bilirubine sanguine et de la gamma-glutamyltransférase.

b Le délire comprend les réactions indésirables d'agitation, d'état confusionnel, de délire, de désorientation et de modifications de l'état mental.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants

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 orale. Cela comprenait 46 patients pédiatriques ayant reçu de l'isavuconazole ainsi que d'autres antifongiques à titre prophylactique jusqu'à 28 jours, ainsi que 31 patients atteints d'une maladie fongique invasive suspectée ou confirmée, dont 27 sujets atteints d'aspergillose invasive ou de mucormycose invasive avérée ou possible, qui ont reçu l'isavuconazole comme traitement principal pendant une période allant jusqu'à 181 jours, avec une durée médiane de traitement de 55 jours. Le tableau 6 inclut les effets indésirables fréquemment rapportés liés au traitement dans les études pédiatriques. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité de l'isavuconazole dans la population pédiatrique était similaire à celui des adultes. Les effets indésirables observés chez les sujets pédiatriques et survenant à des fréquences plus élevées que chez les adultes étaient la stomatite, les douleurs abdominales et la pyrexie. Ces effets ont été attribués aux différences

entre les sujets pédiatriques et les sujets adultes en ce qui concerne l'état sous-jacent initial, l'utilisation d'agents de chimiothérapie concomitants et/ou les antécédents médicaux du patient.

Tableau 6 - Réactions indésirables les plus fréquentes survenant pendant le traitement ($\geq 15\%$) chez des patients pédiatriques traités avec CRESEMBA dans les études 9766-CL-0046 et 9766-CL-0107

Classe de systèmes d'organes Terme privilégié	9766-CL-0046 CRESEMBA n = 46 (%)	9766-CL-0107 CRESEMBA n = 31 (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Anémie	17,4	9,7
Troubles cardiaques		
Tachycardie	15,2	9,7
Troubles gastro-intestinaux		
Douleur abdominale	23,9	9,7
Diarrhée	26,1	25,8
Stomatites	2,2	16,1
Vomissement	19,6	22,6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Inflammation des muqueuses	28,3	0
Douleur non cardiaque à la poitrine	0	16,1
Fièvre	45,7	29,0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Douleur aux extrémités	17,4	6,5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Épistaxis	15,2	9,7

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques – Adultes

Les effets indésirables supplémentaires rapportés chez moins de 5% de tous les patients traités par CRESEMBA dans les deux essais cliniques, non répertoriés dans le Tableau 5, sont présentés ci-dessous. Cette liste comprend les effets indésirables pour lesquels une relation de cause à effet avec l'isavuconazole ne peut être exclue ou ceux qui peuvent aider le médecin à gérer les risques pour les patients.

Désordres du sang et du système lymphatique : agranulocytose, leucopénie, pancytopenie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, intervalle QT réduit à l'électrocardiogramme, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie supraventriculaire, extrasystoles ventriculaires, arrêt cardiaque

Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphène, vertiges

Troubles endocriniens : déficit androgénique, hyperparathyroïdie

Troubles oculaires : neuropathie optique

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, gastrite, gingivite, stomatite

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : thrombose du cathéter, frissons, malaise

Troubles hépatobiliaires : cholécystite, lithiase biliaire, hépatite, hépatomégalie, insuffisance hépatique

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Blessure, intoxications et complications post-opératoires : chute

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypoalbuminémie, hypoglycémie, hyponatrémie

Désordres musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur osseuse, myosite, douleur au cou

Désordres du système nerveux : convulsions, dysgueusie, encéphalopathie, hypoesthésie, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, stupeur, syncope, tremblement

Troubles psychiatriques : confusion, dépression, hallucination

Troubles du rein et des voies urinaires : hématurie, protéinurie

Désordres respiratoires, thoracique et médiastinaux : bronchospasme, tachypnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : alopecie, dermatite, dermatite exfoliative, érythème, pétéchies, urticaire

Troubles vasculaires : thrombophlébite

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques : enfants

Les effets indésirables supplémentaires rapportés chez moins de 15% de tous les patients traités par CRESEMBA dans les deux essais cliniques pédiatriques, non répertoriés dans le Tableau 6, sont présentés ci-dessous. Cette liste comprend les effets indésirables pour lesquels une relation de cause à effet avec l'isavuconazole ne peut être exclue ou ceux qui peuvent aider le médecin à gérer les risques pour les patients.

Troubles cardiaques : trouble de la conduction

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur au site de perfusion, prurit au site de perfusion, réaction au site d'injection

Troubles du système immunitaire : maladie du greffon contre l'hôte

Blessure, intoxications et complications post-opératoires : réaction liée à la perfusion, nausées liées à la procédure, vomissements liés à la procédure, douleur au site d'accès vasculaire

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la bilirubine sanguine, souffle cardiaque, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, perte de poids

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déséquilibre hydrique, hypoalbuminémie

Désordres du système nerveux : céphalées

Troubles psychiatriques : dépression

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit allergique, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption folliculaire, urticaire

Troubles vasculaires : hypotension

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Dans l'étude 9766-CL-0104, des élévations des taux de transaminases hépatiques (alanine aminotransférase ou aspartate aminotransférase) > 3 fois la limite supérieure normale (LSN) ont été rapportées au terme du traitement de l'étude chez 4,4 % des patients ayant reçu CRESEMBA. Des élévations importantes des taux de transaminases hépatiques > 10 fois la LSN ont été observées chez 1,2 % des patients traités avec CRESEMBA. Dans les études pédiatriques, des transaminases hépatiques élevées > 3 x LSN et > 10 x LSN ont été signalées chez 17,1 % et 2,6 % des sujets, respectivement, lors du traitement par CRESEMBA. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés lors d'études cliniques et / ou d'utilisation sur le marché comme peu fréquents ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) :

Désordres du sang et du système lymphatique : neutropénie, thrombocytopénie, anémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie

Troubles du système immunitaire : réaction anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition : malnutrition

Désordres du système nerveux : étourdissement

Désordres respiratoires, thoracique et médiastinaux : hémoptysie, épistaxis

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : éruption médicamenteuse.

Troubles vasculaires : collapsus circulatoire

Les effets indésirables suivants ont été observés après la commercialisation chez les patients pédiatriques et sont survenus à une fréquence plus élevée que celle observée dans les études cliniques pédiatriques : hypoglycémie, hyperkaliémie, hypermagnésémie et hyperphosphatémie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

En raison de l'effet sur les concentrations plasmatiques, l'isavuconazole est contre-indiqué avec les médicaments suivants :

- Inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole
- Inducteurs puissants du CYP3A4/5 tels que la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, une dose élevée de ritonavir (> 400 mg toutes les 12 heures), les barbituriques à longue durée d'action (par exemple, le phénobarbital), la phénytoïne et le millepertuis
- Inducteurs modérés du CYP3A4/5 tels que l'efavirenz et l'étravirine

Voir le [Tableau 7](#) pour plus d'informations concernant les interactions médicament-médicament avec ces médicaments.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. Voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#). 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'isavuconazole a un effet modéré 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'isavuconazole est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5. *In vitro*, l'isavuconazole est un inhibiteur du CYP3A4, du CYP2C8, du CYP2C9, du CYP2C19 et du CYP2D6. L'isavuconazole est aussi un inhibiteur des transporteurs de médicaments médiés par le P-gp, le BCRP et l'OCT2. *In vitro*, l'isavuconazole est aussi un inducteur du CYP3A4, du CYP2B6, CYP2C8 et du CYP2C9.

L'effet de la co-administration de médicament sur la pharmacocinétique de l'isavuconazole et l'effet d'isavuconazole sur la pharmacocinétique des médicaments co-administrés après une dose unique et des doses multiples d'isavuconazole ont été étudiés chez des sujets sains.

Le contrôle approprié de substance thérapeutique et l'ajustement posologique de certains produits (par exemple, les immunosuppresseurs (c'est-à-dire, le tacrolimus, le sirolimus, la cyclosporine)) peuvent être nécessaire lorsque administrés avec CRESEMBA. Les médicaments avec une fenêtre thérapeutique étroite qui sont des substrats de la P-gp, tels que la digoxine, peuvent nécessiter un ajustement de dose lorsque administré en concomitance avec CRESEMBA. Voir le [Tableau 7 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles](#).

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

Inhibition du CYP3A4/5

La co-administration de CRESEMBA avec l'inhibiteur puissant du CYP3A4/5, le kétoconazole, est contre-indiquée. Ce médicament peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques d'isavuconazole. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

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 CRESEMBA n'est nécessaire lorsqu'il est co-administré avec ces puissants inhibiteurs du CYP3A4/5; la prudence est toutefois recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Induction du CYP3A4/5

La co-administration de CRESEMBA avec de puissants inducteurs du CYP3A4/5 tels que la rifampine, la rifabutine, la carbamazépine, une dose élevée de ritonavir (>400 mg toutes les 12 heures), 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 et l'étravirine, est contre-indiquée car ces médicaments peuvent réduire de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Potentiel de CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA peut conduire à une augmentation des concentrations plasmatiques des substrats de la P-gp.

Médicaments transportés par la BCRP

In vitro, l'isavuconazole est un inhibiteur de la BCRP; les concentrations plasmatiques de substrats de la BCRP peuvent par conséquent être augmentées. L'administration concomitante de CRESEMBA 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 CRESEMBA 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 CRESEMBA et de médicaments substrats de l'UGT peut conduire à une légère augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Tableau 7 - Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Isavuconazole			
Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C_{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Anticonvulsivants			
Carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (puissants inducteurs du CYP3A4/5)	T	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 CRESEMBA et de carbamazépine, de phénytoïne et de barbituriques à longue durée d'action (phénobarbital par exemple) est contre-indiquée.
Antibactériens			
Rifampine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	EC	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (Induction du CYP3A4/5)	Puisque ce médicament peut réduire de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole, l'administration concomitante de CRESEMBA et de rifampine est contre-indiquée.
Rifabutine (puissant inducteur du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de CRESEMBA et de rifabutine est contre-indiquée.
Clarithromycine (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Basé sur la puissance relative, aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire ; la prudence est recommandée, car les effets indésirables médicamenteux peuvent augmenter.

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Antifongiques			
Kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4/5)	EC	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (Inhibition du CYP3A4/5)	Ce médicament peut augmenter de façon significative les concentrations plasmatiques d'isavuconazole. L'administration concomitante de CRESEMBA et de kétoconazole est contre-indiquée.
Médicaments à base de plantes			
Millepertuis (Hypericum perforatum) (puissant inducteur du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. (Induction du CYP3A4/5).	L'administration concomitante de CRESEMBA et de millepertuis est contre-indiquée.
Immunosuppresseurs			
Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus (substrats du CYP3A4/5)	EC	Cyclosporine : ASC _{0-∞} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus : ASC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus : ASC _{0-∞} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (inhibition du CYP3A4)	L'exposition systémique à ces médicaments métabolisés par le CYP3A4 peut augmenter lorsqu'ils sont co-administrés avec CRESEMBA. Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Cyclosporine, sirolimus, tacrolimus : surveillance des concentrations plasmatiques et ajustement posologique approprié, le cas échéant.
Mycophénolate mofétil (MMF) (substrat de l'UGT)	EC	Acide mycophénolique (MPA, métabolite actif) : ASC _{0-∞} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (Inhibition de l'UGT)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. MMF : il est conseillé de surveiller les toxicités associées au métabolite actif MPA.
Prednisone (substrat du CYP3A4)	EC	Prednisolone (métabolite actif) : ASC _{0-∞} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (inhibition du CYP3A4) Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devrait être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Opioides			
Opiacés à courte durée d'action (alfentanyl, fentanyl) (substrat du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'opiacés à courte durée d'action sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5).	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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)	EC	S-méthadone (isomère opiacé inactif) : ASC _{0-∞} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40 % de réduction de la demi-vie terminale R-méthadone (isomère opiacé actif). ASC _{0-∞} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Méthadone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Anticancéreux			
Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine) (substrats de la P-gp et CYP3A)	T	Les concentrations des alcaloïdes de la pervenche sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp et CYP3A4)	Éviter l'utilisation concomitante de CRESEMBA avec des alcaloïdes de la pervenche en raison du risque accru d'effets indésirables liés aux alcaloïdes de la pervenche.
Cyclophosphamide (substrat du CYP2B6)	T	L'isavuconazole est un inducteur de CYP2B6. Cyclophosphamide a un index thérapeutique étroit. Les concentrations de cyclophosphamide sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Cyclophosphamide : surveillance étroite de toute perte d'efficacité et augmentation posologique, le cas échéant.

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	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)	EC	Méthotrexate : ASC _{0-∞} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolite : ASC _{0-∞} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mécanisme inconnu)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Méthotrexate : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Autres agents anticancéreux (daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone, topotécan) (substrats de la BCRP)	T	Les concentrations de daunorubicine, doxorubicine, imatinib, irinotécan, lapatinib, mitoxantrone et topotécan sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la BCRP)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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.
Antiémétiques			
Aprépitant (inducteur faible du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devrait être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Antidiabétiques			
Metformine (substrat des OCT1, OCT2 et MATE1)	EC	Metformine : ASC _{0-∞} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (Inhibition de l'OCT2)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Metformine : une réduction de la posologie peut être nécessaire.
Répaglinide (substrat des CYP2C8 et OATP1B1)	EC	Répaglinide : ASC _{0-∞} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Répaglinide : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Pioglitazone (inducteur faible du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole sont susceptibles de diminuer. (Induction du CYP3A4/5)	La co-administration devrait être évitée, sauf s'il est estimé que le bénéfice potentiel est supérieur aux risques encourus.
Anticoagulants			

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Dabigatran éxétilate (substrat de la P-gp)	T	Les concentrations de dabigatran éxétilate sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp).	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Le dabigatran éxétilate présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlé; une réduction de la posologie devrait être envisagée au besoin.
Warfarine (substrat du CYP2C9)	EC	S-warfarine : ASC _{0-∞} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarine : ASC _{0-∞} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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)	EC	Lopinavir : ASC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min, ss} : ↓ 16% ^a Ritonavir : ASC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mecanisme inconnu) Isavuconazole: ASC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (Inhibition du CYP3A4/5)	Pour cet inhibiteur puissant du CYP3A4, une augmentation de l'exposition à l'isavuconazole de deux fois a été observée. Aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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 > 400 mg toutes les 12 heures) (inducteur puissant du CYP3A4/5)	T	Ritonavir à de fortes doses peut significativement diminuer les concentrations d'isavuconazole (induction du CYP3A4/5).	L'administration concomitante de CRESEMBA et de fortes doses de ritonavir (>400 mg toutes les 12 heures) est contre-indiquée
Efavirenz (inducteur modéré du CYP3A4/5 et substrat du CYP2B6)	T	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 CRESEMBA et d'efavirenz est contre-indiquée.

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Étravirine (inducteur modéré du CYP3A4/5)	T	Les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer de façon notable. (Induction du CYP3A4/5)	L'administration concomitante de CRESEMBA et d'étravirine est contre-indiquée.
Indinavir (puissants inhibiteurs et substrats du CYP3A4/5)	EC	Indinavir : ^b ASC _{0-∞} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mécanisme inconnu) Les concentrations d'isavuconazole peuvent augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Basé sur la puissance relative, aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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)	T	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).	Basé sur la puissance relative, aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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 (par ex, fosamprénavir, nelfinavir) (inhibiteurs et substrats modérés ou puissants du CYP3A4/5)	T	Les concentrations des 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 CRESEMBA 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.

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (p. ex., délavirdine et névirapine) (Inducteurs et substrats des CYP3A4/5 et 2B6)	T	Les concentrations en INNTI sont susceptibles de diminuer (induction du CYP2B6 par l'isavuconazole) ou d'augmenter. (Inhibition du CYP3A4/5)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. INNTI : 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 ↑)	EC	Isavuconazole : ASC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Ésoméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Oméprazole (substrat du CYP2C19 et pH gastrique ↑)	EC	Omeprazole : ASC _{0-∞} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Oméprazole : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Agents hypolipidémiants			
Atorvastatine et autres statines (substrats du CYP3A4, par ex., simvastatine, lovastatine, pravastatine, cilastatine, rosuvastatine) (substrats des CYP3A4/5 et/ou BCRP)	EC	Atorvastatine : ASC _{0-∞} : ↑ 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 CRESEMBA 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.
Antiarythmiques			
Digoxine (substrat de la P-gp)	EC	Digoxine : ASC _{0-∞} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. L'isavuconazole peut augmenter l'exposition de digoxine, qui présente un index thérapeutique étroit. Digoxine : les concentrations sériques de digoxine devront être contrôlées et utilisées pour ajuster la posologie de digoxine.
Contraceptifs oraux			

Isavuconazole Médicament co-administré par classe thérapeutique	Source de preuve	Effets sur les concentrations des médicaments / Variation de la moyenne géométrique (%) de l'ASC, C _{max} (mode d'action)	Recommandation concernant la co-administration
Éthinyl estradiol et norethindrone (substrats du CYP3A4/5)	EC	Ethinyl estradiol : ASC _{0-∞} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindrone : ASC _{0-∞} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Éthinyl estradiol et norethindrone : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Antitussifs			
Dextrométhorpane (substrat du CYP2D6)	EC	Dextrométhorpane : ASC _{0-∞} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextroprane (metabolite actif) : ASC _{0-∞} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Dextrométhorpane : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Benzodiazépines			
Midazolam (substrat du CYP3A4/5)	EC	Midazolam voie orale : ASC _{0-∞} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (Inhibition du CYP3A4)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA 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)	T	Les concentrations en colchicine sont susceptibles d'augmenter. (Inhibition de la P-gp)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. La colchicine présente un index thérapeutique étroit et doit être contrôlée ; réduction de la posologie si nécessaire.
Produits naturels			
Caféine (substrat du CYP1A2)	EC	Caffeine: ASC _{0-∞} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Caféine : aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Aides antitabagiques			
Bupropion (substrat du CYP2B6)	EC	Bupropion: ASC _{0-∞} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (Induction du CYP2B6)	Aucun ajustement posologique de CRESEMBA n'est nécessaire. Bupropion : augmentation de la posologie si nécessaire.

Légende : C = Étude de cas chez les adultes; EC = Essai clinique chez les adultes; T = Théorique, n'a pas été étudié

9.5 Interactions médicament-aliment

CRESEMBA peut être administré avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de CRESEMBA avec le millepertuis est contre-indiquée puisque les concentrations d'isavuconazole peuvent diminuer considérablement. Les interactions avec les autres plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies. Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue d'isavuconazole, un antifongique azolé.

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-alpha-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.

10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients traités par CRESEMBA pour une aspergillose invasive dans un essai contrôlé, il n'y avait pas d'association significative entre l'ASC plasmatique ou la concentration plasmatique d'isavuconazole et l'efficacité.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet sur l'intervalle QTc de doses multiples de capsules de CRESEMBA a été évalué. CRESEMBA capsules a été administré sous forme de 2 capsules (équivalent à 200 mg d'isavuconazole) trois fois par jour, aux jours 1 et 2, suivi de 2 capsules ou de 6 capsules (équivalent à 600 mg d'isavuconazole) une fois par jour pendant 13 jours, dans une étude randomisée, contrôlée par un placebo et par un actif (une dose unique de 400 mg de moxifloxacine), avec quatre groupes de traitement en parallèle chez 160 sujets sains.

L'isavuconazole a entraîné un raccourcissement de l'intervalle QTc associé à la dose. Pour une posologie de 200 mg, la différence moyenne des moindres carrés (LSM) par rapport au placebo était égale à -13,1 msec 2 heures après l'administration (IC à 90%: -17,1; -9,1 msec). L'augmentation de la dose à 600 mg a entraîné une différence de LSM par rapport au placebo de -24,6 msec 2 heures après l'administration (IC à 90%: -28,7; -20,4 msec). CRESEMBA capsules n'a pas été évalué en combinaison avec d'autres médicaments qui réduisent l'intervalle QTc, de sorte que les effets additifs ne sont pas connus.

10.3 Pharmacocinétique

CRESEMBA contient du sulfate d'isavuconazonium, une prodrogue d'isavuconazole soluble dans l'eau. CRESEMBA peut être administré par voie parentérale, sous la forme de perfusion intraveineuse et par

voie orale, sous la forme de capsules. Une fois administré, le sulfate d'isavuconazonium est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques en sa fraction active, l'isavuconazole.

Tableau 8 - Paramètres pharmacocinétiques de l'isavuconazole à l'état d'équilibre après l'administration orale de CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) chez des adultes sains

Paramètre	CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) 200 mg (n = 37)	CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Moyenne	7499	20028
É-t	1893,3	3584,3
CV %	25,2	17,9
t_{max} (h)		
Médiane	3.000	4.000
Intervalle	2.0 – 4.0	2,0 – 4,0
AUC (h•ng/mL)		
Moyenne	121402	352805
É-t	35768,8	72018,5
CV %	29,5	20,4

Comme le montre le Tableau 9, la biodisponibilité absolue de l'isavuconazole suite à l'administration orale d'une dose unique de CRESEMBA capsules était de 98 %. Sur la base de ces résultats, les voies d'administrations intraveineuse et orale peuvent être utilisées de façon interchangeable lorsque cela est cliniquement approprié.

Tableau 9 - Comparaison pharmacocinétique d'une administration orale et d'une administration intraveineuse (Moyenne) chez les adultes

	CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) 400 mg, voie orale	CRESEMBA (isavuconazole pour injection) 400 mg, voie intraveineuse
ASC (h•ng/ml)	189462,8	193906,8
CV (%)	36,5	37,2
Demi-vie (h)	110	115

Absorption

Après une administration orale de CRESEMBA capsules chez des sujets sains adultes, 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 8).

L'administration orale de CRESEMBA capsules 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 capsules peut être pris avec ou sans repas.

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

Distribution

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

Métabolisme

Les 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- ^{14}C] isavuconazonium et de [pyridinylméthyl- ^{14}C] sulfate d'isavuconazonium chez l'homme, en plus de la fraction active (isavuconazole) et du 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 n'a été observé avec une ASC > 10 % de la substance radio- marquée totale.

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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les régimes posologiques pédiatriques ont été confirmés à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population (PK) développé à l'aide des données de trois études cliniques ($n = 97$); deux études cliniques ($n = 73$) menées chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à < 18 ans) dont 31 ont reçu de l'isavuconazole pour traiter l'aspergillose ou la mucormycose invasive.

Les expositions prévues à l'isavuconazole chez les patients pédiatriques à l'état d'équilibre, en fonction de différents groupes d'âge, quelle que soit la voie d'administration, sont présentées dans le Tableau 10. Les expositions prévues étaient comparables aux expositions observées à l'état d'équilibre (ASCs) dans le cadre d'une étude clinique menée chez les patients adultes présentant des infections causées par les espèces *Aspergillus* et d'autres champignons filamenteux (ASCs moyenne = 101 217 h•ng/mL avec écart type (ET) = 55 858).

Les expositions prévues dans le cadre du schéma posologique pédiatrique étaient inférieures aux expositions des adultes ayant reçu plusieurs doses supra-thérapeutiques quotidiennes de 600 mg d'isavuconazole (tableau 8), où l'occurrence d'événements indésirables était plus élevée (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Tableau 10 - Valeurs de l'ASC de l'isavuconazole (h•ng/mL) à l'état d'équilibre par groupe d'âge estimées à partir de l'analyse du modèle pharmacocinétique de la population pédiatrique

Âge (années)	ASCéq (h•ng/mL)		
	1 à < 6 ans (n = 15)	6 à < 12 ans (n = 29)	12 à < 18 ans (n = 29)
Moyenne	84691	97503	104255
Médiane	73070	87681	97917
Min – max	35856 – 149202	38138 – 154819	35643 – 215506

Min = minimum; Max = maximum.

- Personnes âgées :** L'ASC de l'isavuconazole après une dose orale unique de CRESEMBA capsules équivalente à 200 mg d'isavuconazole chez les sujets âgés (65 ans et plus) était similaire à celui des jeunes volontaires (18 à 45 ans). L'ASC était similaire entre les jeunes femmes et les jeunes hommes et entre les hommes âgés et les jeunes hommes.

Les estimations de l'ASC chez les femmes âgées étaient de 38% et 47% supérieures aux estimations de l'ASC obtenues chez les hommes âgés et les femmes plus jeunes, respectivement. Les différences pharmacocinétiques chez les femmes âgées recevant CRESEMBA n'ont pas considérées comme cliniquement significative. Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire en fonction de l'âge et du sexe.
- Sexe :** Les estimations de l'ASC étaient similaires entre les jeunes femmes et les jeunes hommes (18 à 45 ans). Il y a eu une différence dans les AUC pour les femmes âgées. Voir Personnes âgées ci-dessus. Aucun ajustement posologique n'est requis en fonction du sexe.
- Origine ethnique :** Un modèle pharmacocinétique de population à 2 compartiments a été développé pour évaluer la pharmacocinétique de l'isavuconazole chez des sujets sains occidentaux et chinois. Les sujets chinois avaient en moyenne une clairance inférieure de 40% par rapport aux sujets occidentaux (1,6 L/h pour les sujets chinois par rapport à 2,6 L/h pour les sujets occidentaux) et donc, une ASC d'environ 50% supérieur à celui des sujets occidentaux. L'indice de masse corporelle (IMC) n'a pas joué un rôle dans les différences observées. Aucun ajustement posologique n'est recommandé pour les patients chinois.
- 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 (Cmax) 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. Cresemba 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance hépatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Insuffisance rénale** : Aucun changement cliniquement significatif des valeurs totales de C_{max} et d'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 CRESEMBA 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 adultes insuffisants rénaux, y compris chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal. L'isavuconazole n'est pas facilement dialysable. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Cinq patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale ont été inclus dans les études cliniques, dont trois sujets atteints d'insuffisance rénale légère, un sujet atteint d'insuffisance rénale modérée et un sujet atteint d'insuffisance rénale sévère. Bien que l'ASC moyenne et médiane de l'isavuconazole soit comparable à celle des sujets avec une fonction rénale normale, les données sont insuffisantes pour formuler des recommandations concernant l'utilisation de CRESEMBA chez les patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

CRESEMBA (isavuconazole capsules)

Conserver à la température ambiante (15 - 30 °C). Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

CRESEMBA (isavuconazole pour injection)

Flacon de poudre

Conserver le flacon de poudre au réfrigérateur (2 - 8 °C).

Solution reconstituée

Le flacon contenant la solution reconstituée peut être conservé à une température inférieure à 25 °C pendant 1 heure maximum avant la préparation de la solution de perfusion du patient.

Solution diluée pour perfusion

Si possible, l'administration intraveineuse de CRESEMBA (isavuconazole pour injection) devrait être réalisée dans les 6 heures suivant la reconstitution et la dilution à température ambiante (15 – 30 °C). Si cela n'est pas réalisable, la solution pour perfusion devrait être placée au réfrigérateur immédiatement après sa dilution et la perfusion devrait être réalisée dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation de la solution reconstituée et diluée a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8 °C, ou pendant 6 heures à température ambiante (15 – 30 °C).

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : sulfate d'isavuconazonium

Nom chimique :

USAN:

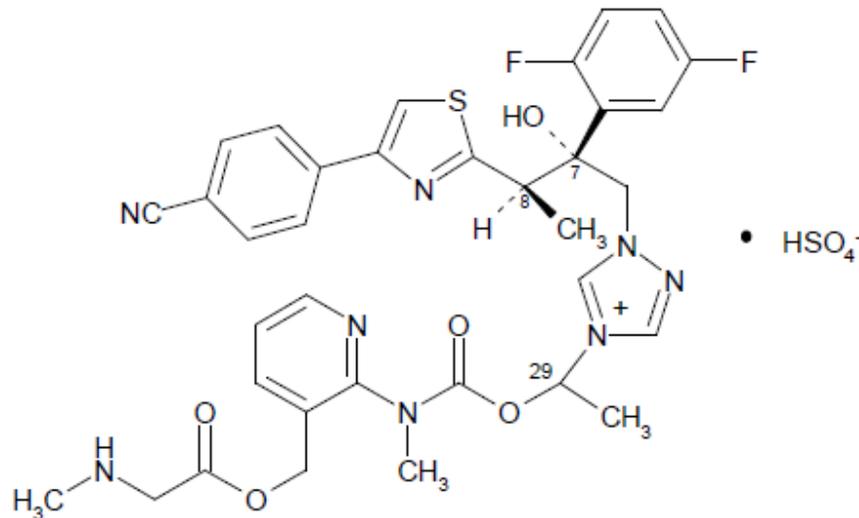
1-((2R,3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl)-4-[(1RS)-1-({methyl[3-({[(methylamino)acetyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)oxy)ethyl]-1H-1,2,4-triazol-4-ium monosulfate

IUPAC:

1-((2R,3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl)-4-[(1RS)-1-({methyl[3-({[(methylamino)acetyl]oxy)methyl]pyridin-2-yl}carbamoyl)oxy)ethyl]-1H-1,2,4-triazol-4-ium monosulfate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{35}H_{35}F_2N_8O_5 \cdot HSO_4$ et masse moléculaire de 814,84

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le sulfate d'isavuconazonium est une poudre amorphe blanche avec un pKa de 7,3 qui est très soluble dans l'eau, le méthanol, le diméthylsulfoxyde et le pH 1,3,5,7; et peu soluble dans l'éthanol absolu.

L'isavuconazonium a trois centres chiraux et est un mélange de deux épimères. Après l'administration, les deux épimères sont rapidement transformés en la fraction active, l'isavuconazole.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Aspergillose invasive

Tableau 11 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour l'aspergillose invasive

N ^o d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
9766-CL-0104	Randomisé, multicentrique, à double insu, de non-infériorité, comparatif, contrôlé par un comparateur actif	<ul style="list-style-type: none"> • CRESEMBA (isavuconazole pour injection) IV, 200mg^a • CRESEMBA (capsule d'isavuconazole) Oral, 200mg^a Comparateur : <ul style="list-style-type: none"> • Voriconazole IV, 200mg^b • Voriconazole Oral, 200mg^b Période maximale de traitement : 84 jours	516 (ITT) 231 (myITT) ^c 95% avec une maladie fongique impliquant les poumons Caucasiens (78%)	51,1 (17 – 87)	M: 59,7% F: 40,3%

F = Féminin; ITT = Intention de traiter; IV = Intraveineux; M = Masculin

^a Dose de charge (jour 1,2) : 200 mg 3 fois par jour IV; Dose d'entretien (jour 3 jusqu'à la fin du traitement) : 200 mg une fois par jour IV ou oral

^b Dose de charge (jour 1) : 6 mg/kg toutes les 12 heures IV; Dose d'entretien (jour 2 jusqu'à la fin du traitement) : 4 mg/kg à toutes les 12 heures IV or 200 mg à toutes les 12 heures oral

^c myITT : Patients avec une aspergillose invasive prouvée ou probable confirmée par sérologie, culture ou histologie.

Les patients dans l'essai clinique étaient immunodéprimés avec des conditions sous-jacentes, incluant une tumeur maligne hématologique, une neutropénie post-chimiothérapie, une maladie du greffon contre l'hôte et une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

L'étude 9766-CL-0104 évaluait l'innocuité et l'efficacité de CRESEMBA comparativement au voriconazole pour le traitement primaire d'une infection fongique invasive causée par les espèces *Aspergillus* ou d'autres champignons filamenteux. Les patients admissibles avaient des infections fongiques invasives prouvées, probables ou possibles selon les critères de l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer / du Groupe d'Étude des Mycoses (EORTC / MSG). Au moins une espèce *Aspergillus* a été identifié chez 30% des patients; *A. fumigatus* et *A. flavus* ont été les pathogènes les plus fréquents identifiés. Il y avait quelques patients avec d'autres espèces *Aspergillus* : *A. niger*, *A. sydowi*, *A. terreus* et *A. westerdijkiae*. Les facteurs de risque de base pour les populations ITT et myITT (avec une aspergillose invasive prouvée ou probable confirmée par sérologie, culture ou histologie) sont présentés dans le Tableau 12.

Tableau 12 - Facteurs de risque de base des populations ITT et myITT

	CRESEMBA		voriconazole	
	N=258 (ITT) n (%)	N=123 (myITT) n (%)	N=258 (ITT) n (%)	N=108 (myITT) n (%)
Hémopathie maligne	211 (82)	100 (81)	222 (86)	90 (83)
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique	54 (21)	32 (26)	51 (20)	22 (20)
Neutropénie^a	163 (63)	78 (63)	175 (68)	64 (59)
Utilisation de corticostéroïdes	48 (19)	25 (20)	39 (15)	27 (25)
Utilisation d'immunosuppresseurs de cellules T	111 (43)	52 (42)	109 (42)	52 (48)

ITT = intention de traiter; myITT = mycologique intention de traiter

^a La neutropénie est définie comme moins que 500 cellules/mm³.

Résultats de l'étude

Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient l'évaluation de la mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 42 dans la population globale (ITT) et la population mycologique d'ITT (myITT), ainsi que la réponse globale à la fin du traitement dans la population mycologique d'ITT (myITT). Les résultats sont montrés dans le Tableau 13.

Tableau 13 - Résultats de l'étude 9766-CL-0104 pour l'aspergillose

Critères (population)	CRESEMBA 200 mg	Voriconazole 200 mg	Différence de traitement ajustée (%) (IC 95%) ^a
Critère primaire			
Mortalité toutes causes confondues, Jour 42 (ITT)	18,6% (n=258)	20,2% (n=258)	-1,0 (-8,0; 5,9)
Critères secondaires			
Mortalité toutes causes confondues, Jour 42 (aspergillose invasive prouvée ou probable)	18,7% (n=123)	22,2% (n=108)	-2,7 (-13,6; 8,2)
Succès de la réponse globale à la fin du traitement (aspergillose invasive prouvée ou probable)	35,0% (n=123)	38,9% (n=108)	-4,0 (-16,3; 8,4)

IC = intervalle de confiance, ITT = intention de traiter;

^a méthode Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée par des facteurs de randomisation.

Cette étude a démontré que CRESEMBA est efficace pour le traitement de l'aspergillose invasive. CRESEMBA est non-inférieur par rapport au voriconazole puisque la limite supérieure de l'IC à 95% autour de la différence de traitement ajustée est inférieure à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de 10%. La réponse globale évaluée par le Comité d'examen des données à la fin du traitement a montré des taux de succès similaires dans les groupes de traitement CRESEMBA et voriconazole.

Mucormycose invasive

Tableau 14 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour la mucormycose invasive

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
9766-CL-0103	Ouvert, multicentrique, non contrôlé	<ul style="list-style-type: none"> • CRESEMBA (isavuconazole pour injection) IV, 200mg^c • CRESEMBA (capsules d'isavuconazole) Oral, 200mg^c Période maximale de traitement : 84 jours ou 180 jours	37 (mITT Mucorales) Caucasiens (68%)	48,5 (22 - 79)	M: 81,1% F: 18,9%

F = Féminin; ITT = Intention de traiter; IV = Intraveineux; M = Masculin

^a Dose de charge (jour 1,2) : 200 mg trois fois par jour IV ou oral; Dose d'entretien (jour 3 jusqu'à la fin du traitement) : 200 mg une fois par jour IV ou oral

Les patients dans l'essai clinique étaient immunodéprimés avec des conditions sous-jacentes, incluant une tumeur maligne hématologique, une neutropénie post-chimiothérapie, une maladie du greffon contre l'hôte et une transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

L'étude 9766-CL-0103 évaluait l'innocuité et l'efficacité d'un sous-groupe de patients ITT (n=146) atteints de mucormycose invasive. Trente-sept (37) patients adultes avaient une mucormycose prouvée ou probable (mITT-Mucorales) (selon les critères de EORTC/MSG). *Rhizopus oryzae* et Mucormycetes ont été les pathogènes les plus fréquents identifiés. Il y avait quelques patients avec d'autres Mucorales : *Lichtheimia corymbifera*, *Mucor amphibiorum*, *Mucor circinelloides*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus azygosporus* et *Rhizopus microspores*.

Les patients ont reçu une perfusion de CRESEMBA IV ou des capsules orales à la même dose posologique que celle utilisée pour traiter l'aspergillose invasive. La durée médiane du traitement était de 84 jours (2 à 882 jours) pour la population globale de patients atteints de mucormycoses (la durée médiane pour l'administration IV était de 10 jours, et de 80 jours pour l'administration par voie orale); 102 jours pour les 21 patients qui n'avaient pas été traités auparavant pour la mucormycose, 33 jours pour les 11 patients réfractaires et 85 jours pour les 5 patients intolérants à d'autres thérapies antifongiques. Sept (7) patients atteints de mucormycose ont été traités pour une période de plus de 6 mois.

Cinquante-neuf pour cent (59%) des patients avait une maladie impliquant les poumons, parmi lesquels, la moitié avait aussi une maladie impliquant d'autres organes. Les régions fréquemment impliquées dans des maladies non-pulmonaires étaient les sinus (43%), les yeux (19%), le système nerveux central (16%) et les os (14%). Un Comité d'examen des données indépendant a classifié des patients recevant CRESEMBA comme thérapie primaire, ou des patients ayant une maladie fongique invasive réfractaire, ou des patients intolérants à d'autres thérapies antifongiques (par exemple, 11/37 patients avec une thérapie antérieure avec Amphotéricine B). Les facteurs de risque de base sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 - Facteurs de risque de base pour la mucormycose

	Primaire N=21 n (%)	Réfractaire N=11 n (%)	Intolérant N=5 n (%)	Total N=37 n (%)
Hémopathie maligne	11 (52)	7 (64)	4 (80)	22 (60)
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogénique	4 (19)	4 (36)	5 (100)	13 (35)
Neutropénie^a	4(19)	5 (46)	1 (20)	10 (27)
Utilisation de corticostéroïdes	5 (24)	3 (27)	2 (40)	10 (27)
Utilisation d'immunosuppresseurs de cellules T	7 (33)	6 (55)	5 (100)	18 (49)

Le statut de la thérapie a été évalué par le Comité d'examen des données : Primaire = patients recevant CRESEMBA comme thérapie primaire; réfractaire = patient ayant une infection traitée inadéquatement par une thérapie antérieure; intolérant = patients incapables de tolérer une thérapie antérieure.

^a La neutropénie est définie comme moins que 500 cellules/mm³.

Résultats de l'étude

Les critères d'efficacité, incluant la mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 42, au jour 84 et le succès de la réponse globale à la fin du traitement, tel qu'évalué par le Comité d'examen des données sont présentés dans le Tableau 16.

Tableau 16 - Résultats de l'étude 9766-CL-0103 pour la mucormycose

Critères	CRESEMBA 200 mg
Critère primaire	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 42	
- Tous les patients	38 % (n = 37)
- Paramètre de thérapie primaire	33 % (n = 21)
- Paramètre thérapeutique réfractaire ou intolérant	44 % (n = 16)

Critères	CRESEMBA 200 mg
Critères secondaires	
Mortalité toutes causes confondues jusqu'au jour 84 (critère d'évaluation secondaire)	
- Tous les patients	43 % (n = 37)
- Paramètre de thérapie primaire	43 % (n = 21)
- Paramètre thérapeutique réfractaire ou intolérant	44 % (n = 16)
Taux de la réponse globale à la fin du traitement (i.e. Succès)	
- Tous les patients	31 % (n = 35 ^a)
- Paramètre de thérapie primaire	32 % (n = 19 ^a)
- Paramètre thérapeutique réfractaire ou intolérant	31 % (n = 16)

^a Deux patients atteints de mucormycose primaire n'ont pas été évalués à la fin du traitement en raison d'un traitement en cours.

Ces résultats démontrent que CRESEMBA est efficace pour le traitement de la mucormycose, compte tenu de l'histoire naturelle de la mucormycose non traitée. Cependant, l'efficacité de CRESEMBA pour le traitement de la mucormycose invasive n'a pas été évaluée dans des essais cliniques concurrents et contrôlés.

15 MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

Le sulfate d'isavuconazonium est une prodrogue d'isavuconazole, un antifongique azolé. L'isavuconazole inhibe la synthèse d'ergostérol, un composant essentiel de la membrane des cellules fongiques, via l'inhibition de l'enzyme lanostérol 14-alpha- déméthylase dépendant du cytochrome P-450.

Activité *in vitro* et dans les infections cliniques

L'isavuconazole a une activité contre la plupart des souches des microorganismes suivants, à la fois *in vitro* et dans les infections cliniques : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, et les membres pathogéniques de l'ordre Mucorales tels que les espèces *Rhizopus spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Mucor spp.* et *Mucormycetes spp.* Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Sur les modèles animaux atteints d'une aspergillose disséminée et pulmonaire et de mucormycose, 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 d'*Aspergillus* et les genres/espèces de l'ordre Mucorales n'a pu être établie.

Activité *in vitro*

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*.

Résistance au médicament

Il existe un potentiel de développer une résistance à l'isavuconazole.

Le mécanisme de résistance à l'isavuconazole, comme d'autres antifongiques azolés, est probablement dû à de multiples mécanismes qui incluent des substitutions dans le gène cible CYP51. Des changements dans le profil du stérol et l'activité élevée de la pompe à efflux ont été observés, cependant la pertinence clinique de ces résultats n'est pas claire.

Les études *in vitro* et animales suggèrent une résistance croisée entre l'isavuconazole et d'autres azoles. La pertinence de la résistance croisée sur les résultats cliniques n'a pas été complètement caractérisée. Cependant, les patients qui ne répondent pas à un traitement préalable d'azole peuvent nécessiter un traitement antifongique alternatif.

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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

La toxicité à doses répétées après une administration orale a été étudiée chez les souris, les rats et les singes *Cynomolgus* jusqu'à 13, 26 et 39 semaines, respectivement.

L'isavuconazole a entraîné des changements toxicologiques dans le foie, la thyroïde et les surrénales qui se sont produits à des expositions 0,3, 0,3 et 0,7 fois supérieures à celles observées chez l'homme chez la souris, le rat et le singe, respectivement. Une augmentation du poids du foie associée à une hypertrophie des hépatocytes centrilobulaires a été observée et était attribuable à l'induction d'enzymes CYP et était réversible après l'arrêt du traitement. De plus, les effets réversibles considérés comme secondaires au métabolisme de l'isavuconazole ont été observés dans la thyroïde (augmentation des poids associée à une hypertrophie cellulaire et considérée comme spécifique au rat) et des surrénales (augmentation du poids des surrénales associée à une vacuolisation corticale et un épaississement de la zone fasciculée, considérée due à l'induction de CYP2B).

L'isavuconazole a inhibé le canal potassique hERG et le canal calcique de type L avec un IC_{50} de 5,82 μ M et 6,57 μ M respectivement (34 et 38 fois la C_{max} humaine non liée aux protéines, à la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD), respectivement). Les études de toxicité à doses répétées *in vivo* de 39 semaines conduites chez des singes n'ont pas révélé d'allongement de l'intervalle QTcF à des niveaux qui étaient 0,8 fois ceux de l'exposition chez l'homme à une dose d'entretien de 200 mg par jour.

Cancérogénicité

Dans une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat et une étude de cancérogénicité de 2 ans chez la souris, des augmentations liées à la dose des adénomes et/ou des carcinomes hépatocellulaires ont été observées chez les souris B6C3F1/Crl mâles et femelles et chez les rats Han Wistar mâles, mais pas femelles, à des doses aussi faibles que 0,1 fois l'exposition observée chez les humains ayant reçu la dose d'entretien. Les hémangiomes hépatiques ont augmenté chez les souris femelles à 300 mg/kg, à une exposition similaire à la dose d'entretien. L'hépatoblastome a augmenté chez les souris mâles à 100 mg/kg, soit environ 0,4 fois les expositions systémiques sur la base des comparaisons d'ASC.

Des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes ont été observés chez des rats mâles et femelles à des doses aussi faibles que 60 mg/kg chez les rats mâles (environ 0,2 fois la dose d'entretien clinique chez l'homme). La pertinence des tumeurs du foie et de la thyroïde chez le rat par rapport au risque cancérigène pour l'homme reste incertaine.

Une augmentation significative de l'incidence des fibromes cutanés a été observée chez les rats mâles à 300 mg/kg, à des expositions de 0,8 fois l'exposition humaine à la dose d'entretien clinique humaine. Des adénocarcinomes utérins ont été observés chez des rats femelles à 200 mg/kg, à des expositions systémiques similaires à l'exposition humaine à la dose d'entretien clinique humaine. La pertinence pour l'humain des tumeurs cutanées et utérines ne peut être exclue.

Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été rapportés chez des souris et des rats dans des études de carcinogénicité pour d'autres médicaments dans la classe des azoles à des doses proches de celles recommandées chez l'humain.

Génotoxicité

L'isavuconazole ne présente aucun effet mutagène ni génotoxique. L'isavuconazole s'est révélé négatif lors d'un test de mutation inverse sur des 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 *in vivo* du micronoyau sur des rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

L'administration de chlorure d'isavuconazonium a été associée à une augmentation proportionnelle à la dose des incidences de côtes cervicales rudimentaires chez les rats et les lapins à des doses équivalentes à environ un cinquième et un dixième des expositions cliniques sur la base des comparaisons de l'ASC. Chez les rats, des augmentations proportionnelles à la dose des incidences de fusion de l'arcade zygomatique et de côtes surnuméraires / côtes surnuméraires rudimentaires ont également été observées à des doses équivalentes à un cinquième de la dose clinique sur la base des comparaisons de l'ASC. Des anomalies du squelette ont aussi été observées dans les études de développement embryofœtal avec d'autres agents antifongiques azolés.

La mortalité périnatale avait significativement augmenté chez la progéniture de rates gestantes recevant par voie orale du sulfate d'isavuconazonium à des doses inférieures à la moitié de la dose d'entretien chez l'homme, sur la base des comparaisons de l'ASC pendant la gestation jusqu'à la période de sevrage. L'exposition *in utero* à la partie active de l'isavuconazole n'a eu aucun effet sur la fertilité des ratons survivants.

L'administration intraveineuse de sulfate d'isavuconazonium marqué au ¹⁴C à des rates allaitantes a permis de retrouver de l'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 inférieures à la moitié de la dose d'entretien chez l'homme (200 mg) sur la base des comparaisons de l'ASC.

Toxicité juvénile

Après administration quotidienne de sulfate d'isavuconazonium par voie orale à des rats juvéniles à partir de l'âge de 4 jour et jusqu'au 91 jour (13 semaines), des modifications toxicologiques au niveau du foie, des glandes surrénales et de la glande thyroïde ont été observées à des expositions 0,2 fois supérieures à celles attendues chez les sujets pédiatriques. Ces données sont similaires à celles observées dans les études de 13 et 26 semaines sur des rats adultes. Par conséquent, en l'absence de

nouveaux résultats toxicologiques chez les rats juvéniles, le profil de toxicité du sulfate d'isavuconazonium par voie orale une fois par jour est considéré comme comparable à celui des rats adultes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CRESEMBA®**

Capsules d'isavuconazole

40 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CRESEMBA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CRESEMBA**.

Mises en garde et précautions importantes

CRESEMBA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte.

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez CRESEMBA.

Voir la section « Autres mises en garde à connaître : » pour des informations additionnelles.

Pour quoi CRESEMBA est-il utilisé?

CRESEMBA est utilisé chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans pour traiter les infections à champignons suivantes :

- l'aspergillose;
- la mucormycose (aussi appelé zygomycose).

Comment CRESEMBA agit-il?

L'isavuconazole agit en tuant ou en arrêtant la croissance du champignon qui a causé l'infection.

Quels sont les ingrédients dans CRESEMBA?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'isavuconazonium.

Ingrédients non-médicinaux :

- **CRESEMBA (capsules d'isavuconazole, 40 mg):** *Contenu de la capsule* : acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de magnésium, silice, talc; *Enveloppe de la capsule* : dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer rouge; *Encre d'impression* : gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol.

CRESEMBA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 40 mg et 100 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Poudre pour solution : 200 mg/fiole d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Ne prenez pas CRESEMBA si vous :

- êtes allergique au sulfate d'isavuconazonium ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Voir Quels sont les ingrédients de CRESEMBA;
- souffrez d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT court familial »;
- prenez l'un des médicaments suivants :
 - kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
 - ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
 - rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
 - carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
 - des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
 - du millepertuis, médicament à base de plante;
 - éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CRESEMBA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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;
- avez une maladie hépatique sévère. Votre médecin devrait se montrer vigilant aux éventuels effets indésirables. CRESEMBA peut parfois altérer le fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourrait avoir à effectuer des analyses sanguines pendant que vous prenez ce médicament.

Autres mises en garde à connaître :

- Arrêtez d'utiliser CRESEMBA et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants : respiration sifflante soudaine, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, fortes démangeaisons, transpiration, étourdissements ou évanouissements, rythme cardiaque rapide ou battement dans la poitrine. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique qui peut entraîner la mort (anaphylaxie).
- CRESEMBA peut nuire au fœtus chez une femme enceinte. Vous ne devez pas prendre CRESEMBA pendant votre grossesse, sauf avis contraire de votre professionnel de la santé. Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces. Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être avant de prendre CRESEMBA. Pendant que vous le prenez, contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte.
- Avant de prendre CRESEMBA, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter un bébé pendant que vous prenez CRESEMBA, car il peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- CRESEMBA peut provoquer des sensations de confusion, de fatigue ou de somnolence. Il peut aussi être à l'origine d'évanouissements. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.

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

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas CRESEMBA si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
- rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
- carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
- des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
- du millepertuis, médicament à base de plante;
- éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

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

- rufinamide, ou autres médicaments réduisant l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG);
- aprépitant, 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.

D'autres médicaments peuvent interagir avec CRESEMBA. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre professionnel de la santé pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose ou de vous surveiller afin de s'assurer que les médicaments continuent de dispenser l'effet souhaité :

- cyclosporine, tacrolimus et sirolimus, pour prévenir le rejet d'une greffe;
- cyclophosphamide, utilisée dans le traitement du cancer;
- digoxine, utilisée pour traiter une insuffisance cardiaque ou des battements de cœur irréguliers;
- colchicine, utilisée pour traiter les crises de goutte;
- dabigatran étexilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins suite à une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou;
- clarithromycine, utilisée pour traiter des infections bactériennes;
- saquinavir, fosamprénavir, amprénavir, nelfinavir, indinavir, delavirdine, 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;
- atorvastatine, simvastatine, lovastatine, pravastatine, cilastatine, rosuvastatine, utilisées pour traiter un taux de cholestérol élevé.

Comment prendre CRESEMBA :

- Prenez toujours CRESEMBA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les capsules.
- Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture.
- Chacune des alvéoles contenant une capsule est reliée à une autre alvéole contenant un desséchant pour protéger la capsule de l'humidité. Ne percez pas l'alvéole contenant le desséchant. Ne pas avaler ou utiliser le desséchant.
- Si vous avez un poids inférieur à 16 kg ou si vous ne parvenez pas à avaler les capsules, une autre forme posologique de ce médicament peut vous convenir; demandez à votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous prendrez CRESEMBA aussi longtemps que votre professionnel de la santé le jugera nécessaire pour éliminer votre infection. Les informations sur l'utilisation pendant plus de 6 mois sont limitées.

Dose habituelle :

La dose recommandée chez les enfants et les adolescents de 6 à 18 ans est la suivante :

	Dose initiale pour les deux premiers jours (toutes les 8 heures pour 48 heures)	Dose habituelle après les deux premiers jours (une fois par jour)¹
Enfants et adolescents de 6 à 18 ans		
Poids corporel 16 kg to < 18 kg	2 capsules de 40 mg (80 mg) par voie orale	2 capsules de 40 mg (80 mg) par voie orale
Poids corporel 18 kg to < 25 kg	3 capsules de 40 mg (120 mg) par voie orale	3 capsules de 40 mg (120 mg) par voie orale
Poids corporel 25 kg to < 32 kg	4 capsules de 40 mg (160 mg) par voie orale	4 capsules de 40 mg (160 mg) par voie orale
Poids corporel ≥ 32 kg	5 capsules de 40 mg (200 mg) par voie orale	5 capsules de 40 mg (200 mg) par voie orale

¹ À partir de 12 à 24 heures après la dernière dose initiale

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris plus de CRESEMBA que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre professionnel de la santé. Il est possible que vous ressentiez des effets indésirables tels que :

- maux de tête, sensation de vertiges, agitation ou somnolence;
- picotements, diminution de la sensibilité au toucher ou de la 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CRESEMBA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre CRESEMBA, prenez-le dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée. Ne prenez jamais une double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CRESEMBA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CRESEMBA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus communs de CRESEMBA incluent :

- nausées;
- vomissements;
- diarrhée;
- maux de tête;
- changement du niveau d'une enzyme du foie dans votre sang;
- constipation;
- toux;
- gonflement des bras ou des jambes ;
- douleur au dos.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (survenant chez 1 patient sur 100 jusqu'à moins de 1 patient sur 10)			
Faible taux de potassium dans votre sang (constipation, sensation de pauses cardiaques ou des palpitations, fatigue, faiblesse musculaire ou spasmes, picotements ou engourdissement).	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT (survenant chez 1 patient sur 1000 jusqu'à moins de 1 patient sur 100)			
Problèmes sanguins, y compris une diminution des globules blancs et des autres types de cellules sanguines, avec des symptômes tels qu'une augmentation des infections, la fièvre, des saignements, des ecchymoses.		✓	
Problèmes cardiaques tels que des battements trop lents, trop rapides ou irréguliers ou des palpitations.		✓	
Problèmes au foie : modifications des analyses sanguines de la fonction du foie, douleur ou gonflement dans la région supérieure droite de l'estomac, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, selles pâles, désorientation mentale ou confusion, somnolence, perte de connaissance.		✓	
INCONNU			
Réactions allergiques sévères tels qu'une respiration sifflante soudaine, la difficulté à respirer, le gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, des fortes démangeaisons, transpiration, des étourdissements ou des évanouissements, un rythme cardiaque rapide ou un battement dans la poitrine.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante (15 - 30 °C). Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CRESEMBA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.avirpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-430-0436.

Le présent dépliant a été rédigé par :

AVIR Pharma Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Dernière révision : 15 novembre 2024

CRESEMBA® est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr CRESEMBA®

Capsules d'isavuconazole 100 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CRESEMBA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CRESEMBA**.

Mises en garde et précautions importantes

CRESEMBA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte.

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez CRESEMBA.

Voir la section « Autres mises en garde à connaître : » pour des informations additionnelles.

Pour quoi CRESEMBA est-il utilisé?

CRESEMBA est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections à champignons suivantes :

- l'aspergillose;
- la mucormycose (aussi appelé zygomycose).

Comment CRESEMBA agit-il?

L'isavuconazole agit en tuant ou en arrêtant la croissance du champignon qui a causé l'infection.

Quels sont les ingrédients dans CRESEMBA?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'isavuconazonium.

Ingrédients non-médicinaux :

- **CRESEMBA (capsules d'isavuconazole, 100 mg):** *Contenu de la capsule* : acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate de magnésium, silice, talc; *Enveloppe de la capsule* : acétate de potassium, dioxyde de titane, edétate disodique, gomme de gellane, hypromellose, lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer rouge; *Encre d'impression* : gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol.

CRESEMBA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 40 mg et 100 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Poudre pour solution : 200 mg/fiole d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Ne prenez pas CRESEMBA si vous :

- êtes allergique au sulfate d'isavuconazonium ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Voir Quels sont les ingrédients de CRESEMBA;
- souffrez d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT court familial »;
- prenez l'un des médicaments suivants :
 - kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
 - ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
 - rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
 - carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
 - des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
 - du millepertuis, médicament à base de plante;
 - éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CRESEMBA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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;
- avez une maladie hépatique sévère. Votre médecin devrait se montrer vigilant aux éventuels effets indésirables. CRESEMBA peut parfois altérer le fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourrait avoir à effectuer des analyses sanguines pendant que vous prenez ce médicament.

Autres mises en garde à connaître :

- Arrêtez d'utiliser CRESEMBA et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants : respiration sifflante soudaine, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, fortes démangeaisons, transpiration, étourdissements ou évanouissements, rythme cardiaque rapide ou battement dans la poitrine. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique qui peut entraîner la mort (anaphylaxie).
- CRESEMBA peut nuire au fœtus chez une femme enceinte. Vous ne devez pas prendre CRESEMBA pendant votre grossesse, sauf avis contraire de votre professionnel de la santé. Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces. Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être avant de prendre CRESEMBA. Pendant que vous le prenez, contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte.
- Avant de prendre CRESEMBA, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter un bébé pendant que vous prenez CRESEMBA, car il peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- CRESEMBA peut provoquer des sensations de confusion, de fatigue ou de somnolence. Il peut aussi être à l'origine d'évanouissements. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.
- Informez immédiatement votre médecin si vous observez d'importantes cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas CRESEMBA si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
- rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
- carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
- des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
- du millepertuis, médicament à base de plante;
- éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

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

- rufinamide, ou autres médicaments réduisant l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG);
- aprépitant, 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.

D'autres médicaments peuvent interagir avec CRESEMBA. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre professionnel de la santé pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose ou de vous surveiller afin de s'assurer que les médicaments continuent de dispenser l'effet souhaité :

- cyclosporine, 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 des battements de cœur irréguliers;
- colchicine, utilisée pour traiter les crises de goutte;
- dabigatran étexilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins suite à une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou;
- clarithromycine, utilisée pour traiter des infections bactériennes;
- saquinavir, fosamprénavir, amprénavir, nelfinavir, indinavir, delavirdine, 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;

- atorvastatine, simvastatine, lovastatine, pravastatine, cilastatine, rosuvastatine, utilisées pour traiter un taux de cholestérol élevé.

Comment prendre CRESEMBA :

- Prenez toujours CRESEMBA exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Avalez les capsules entières avec de l'eau. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les capsules.
- Les capsules peuvent être prises avec ou sans nourriture.
- Chacune des alvéoles contenant une capsule est reliée à une autre alvéole contenant un desséchant pour protéger la capsule de l'humidité. Ne perforez pas l'alvéole contenant le desséchant. Ne pas avaler ou utiliser le desséchant.
- Vous prendrez CRESEMBA aussi longtemps que votre professionnel de la santé le jugera nécessaire pour éliminer votre infection. Les informations sur l'utilisation pendant plus de 6 mois sont limitées.

Dose habituelle :

La dose recommandée chez l'adulte est la suivante :

	Dose initiale pour les deux premiers jours (toutes les 8 heures pour 48 heures)	Dose habituelle après les deux premiers jours (une fois par jour)¹
Adultes	2 capsules de 100 mg par voie orale	2 capsules de 100 mg par voie orale

¹ À partir de 12 à 24 heures après la dernière dose initiale

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris plus de CRESEMBA que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre professionnel de la santé. Il est possible que vous ressentiez des effets indésirables tels que :

- maux de tête, sensation de vertiges, agitation ou somnolence;
- picotements, diminution de la sensibilité au toucher ou de la 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CRESEMBA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre CRESEMBA, prenez-le dès que vous y pensez. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée. Ne prenez jamais une double dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CRESEMBA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CRESEMBA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus communs de CRESEMBA incluent :

- nausées;
- vomissements;
- diarrhée;
- maux de tête;
- changement du niveau d'une enzyme du foie dans votre sang;
- constipation;
- toux;
- gonflement des bras ou des jambes;
- douleur au dos.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (survenant chez 1 patient sur 100 jusqu'à moins de 1 patient sur 10)			
Faible taux de potassium dans votre sang (constipation, sensation de pauses cardiaques ou des palpitations, fatigue, faiblesse musculaire ou spasmes, picotements ou engourdissement).	✓		
PEU COURANT (survenant chez 1 patient sur 1000 jusqu'à moins de 1 patient sur 100)			
Problèmes sanguins, y compris une diminution des globules blancs et des autres types de cellules sanguines, avec des symptômes tels qu'une augmentation des infections, la fièvre, des saignements, des ecchymoses.		✓	
Problèmes cardiaques tels que des battements trop lents, trop rapides ou irréguliers ou des palpitations.		✓	
Problèmes au foie : modifications des analyses sanguines de la fonction du foie, douleur ou gonflement dans la région supérieure droite de l'estomac, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, selles pâles, désorientation mentale ou confusion, somnolence, perte de connaissance.			
INCONNU			
Réactions allergiques sévères tels qu'une respiration sifflante soudaine, la difficulté à respirer, le gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, des fortes démangeaisons, transpiration, des étourdissements ou des évanouissements, un rythme cardiaque rapide ou un battement dans la poitrine.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à la température ambiante (15 - 30 °C). Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger de l'humidité.

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

Pour en savoir davantage au sujet de CRESEMBA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.avirpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-430-0436.

Le présent dépliant a été rédigé par :

AVIR Pharma Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Dernière révision : 15 novembre 2024

CRESEMBA® est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CRESEMBA®**

Isavuconazole pour injection 200 mg/fiole d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CRESEMBA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CRESEMBA**.

Mises en garde et précautions importantes

CRESEMBA peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez une femme enceinte.

Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez CRESEMBA.

Voir la section « Autres mises en garde à connaître : » pour des informations additionnelles.

Pour quoi CRESEMBA est-il utilisé?

CRESEMBA est utilisé chez les adultes, les enfants âgées d'un an et plus et les adolescents pour traiter les infections à champignons suivantes :

- l'aspergillose;
- la mucormycose (aussi appelé zygomycose).

Comment CRESEMBA agit-il?

L'isavuconazole agit en tuant ou en arrêtant la croissance du champignon qui a causé l'infection.

Quels sont les ingrédients dans CRESEMBA?

Ingrédient médicamenteux : sulfate d'isavuconazonium.

Ingrédients non-médicinaux :

- **CRESEMBA (isavuconazole pour injection)** : mannitol, acide sulfurique (ajustement du pH).

CRESEMBA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 40 mg et 100 mg d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Poudre pour solution : 200 mg/fiole d'isavuconazole (sous forme de sulfate d'isavuconazonium)

Ne prenez pas CRESEMBA si vous :

- êtes allergique au sulfate d'isavuconazonium ou à l'un des autres ingrédients contenus dans ce médicament. Voir Quels sont les ingrédients de CRESEMBA;
- souffrez d'un problème cardiaque appelé « syndrome du QT court familial »;
- prenez l'un des médicaments suivants :
 - kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
 - ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
 - rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
 - carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
 - des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
 - du millepertuis, médicament à base de plante;
 - éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CRESEMBA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment 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;
- avez une maladie hépatique sévère. Votre médecin devrait se montrer vigilant aux éventuels effets indésirables. CRESEMBA peut parfois altérer le fonctionnement de votre foie. Votre médecin pourrait avoir à effectuer des analyses sanguines pendant que vous prenez ce médicament.

Autres mises en garde à connaître :

- Arrêtez d'utiliser CRESEMBA et informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants : respiration sifflante soudaine, difficulté à respirer, gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, fortes démangeaisons, transpiration, étourdissements ou évanouissements, rythme cardiaque rapide ou battement dans la poitrine. Il peut s'agir des signes d'une réaction allergique qui peut entraîner la mort (anaphylaxie).
- CRESEMBA peut nuire au fœtus chez une femme enceinte. Vous ne devez pas prendre CRESEMBA pendant votre grossesse, sauf avis contraire de votre professionnel de la santé. Si vous êtes une femme susceptible de tomber enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception pendant que vous prenez CRESEMBA. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes de contraception efficaces. Informez votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être avant de prendre CRESEMBA. Pendant que vous le prenez, contactez votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte.
- Avant de prendre CRESEMBA, informez votre professionnel de la santé si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Vous ne devez pas allaiter un bébé pendant que vous prenez CRESEMBA, car il peut passer dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé.
- CRESEMBA peut provoquer des sensations de confusion, de fatigue ou de somnolence. Il peut aussi être à l'origine d'évanouissements. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines.
- Informez immédiatement votre médecin si vous observez d'importantes cloques sur la peau, la bouche, les yeux ou les parties génitales.

- Si CRESEMBA (isavuconazole pour injection) est administré sous forme de perfusion (injection lente dans une veine), informez immédiatement votre médecin si vous observez l'un des effets indésirables suivants : pression artérielle basse, sensation d'essoufflement, nausées, vertiges, maux de tête ou picotements. Votre médecin peut décider d'interrompre la perfusion.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas CRESEMBA si vous prenez l'un des médicaments suivants :

- kétoconazole, utilisé pour traiter les infections fongiques;
- ritonavir à doses élevées, utilisé dans le traitement du VIH;
- rifampine ou rifabutine, utilisées dans le traitement de la tuberculose;
- carbamazépine ou phénytoïne, utilisées pour traiter l'épilepsie;
- des barbituriques à longue durée d'action (tels que le phénobarbital), utilisés pour traiter l'épilepsie et les troubles du sommeil;
- du millepertuis, médicament à base de plante;
- éfavirenz ou étravirine, utilisés dans le traitement du VIH.

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

- rufinamide, ou autres médicaments réduisant l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG);
- aprépitant, 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.

D'autres médicaments peuvent interagir avec CRESEMBA. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre professionnel de la santé pourrait avoir besoin d'ajuster votre dose ou de vous surveiller afin de s'assurer que les médicaments continuent de dispenser l'effet souhaité :

- cyclosporine, 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 des battements de cœur irréguliers;
- colchicine, utilisée pour traiter les crises de goutte;
- dabigatran étexilate, utilisé pour prévenir les caillots sanguins suite à une chirurgie de remplacement de la hanche ou du genou;
- clarithromycine, utilisée pour traiter des infections bactériennes;
- saquinavir, fosamprenavir, amprénavir, nelfinavir, indinavir, delavirdine, 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;
- atorvastatine, simvastatine, lovastatine, pravastatine, cilastatine, rosuvastatine, utilisées pour traiter un taux de cholestérol élevé.

Comment prendre CRESEMBA :

- CRESEMBA vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé s'assurera que CRESEMBA est préparé correctement avant de vous être administré.
- CRESEMBA se présente sous forme de poudre. La poudre sera dissoute dans d'eau stérile et, par la suite, diluée avant d'être administrée. CRESEMBA sera ensuite perfusé directement dans votre veine par un professionnel de la santé.
- On vous donnera CRESEMBA aussi longtemps que votre professionnel de la santé le jugera nécessaire pour éliminer votre infection. Les informations sur l'utilisation pendant plus de 6 mois sont limitées.
- Suivez toutes les instructions qui vous sont données par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

CRESEMBA (isavuconazole pour injection) vous sera donné par un médecin ou infirmier/infirmière.

La dose recommandée chez les enfants âgés de plus de 1 ans, les adolescents et les adultes est la suivante :

	Dose initiale pour les deux premiers jours (toutes les 8 heures pour 48 heures)	Dose habituelle après les deux premiers jours (une fois par jour)¹
Enfants âgés de plus de 1 ans et adolescents		
Poids corporel moins de 37 kg	5,4 mg/kg d'isavuconazole par voie intraveineuse	5,4 mg/kg d'isavuconazole par voie intraveineuse
Poids corporel de 37 kg et plus	1 flacon par voie intraveineuse ²	1 flacon par voie intraveineuse ²
Adultes	1 flacon par voie intraveineuse ²	1 flacon par voie intraveineuse ²

¹ À partir de 12 à 24 heures après la dernière dose initiale

² Après reconstitution et dilution

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris plus de CRESEMBA que vous n'auriez dû, informez immédiatement votre professionnel de la santé. Il est possible que vous ressentiez des effets indésirables tels que :

- maux de tête, sensation de vertiges, agitation ou somnolence;
- picotements, diminution de la sensibilité au toucher ou de la 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 pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CRESEMBA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CRESEMBA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CRESEMBA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables les plus communs de CRESEMBA incluent :

- nausées;
- vomissements;
- diarrhée;
- maux de tête;
- changement du niveau d'une enzyme du foie dans votre sang;
- constipation;
- toux;
- gonflement des bras ou des jambes ;
- douleur au dos.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT (survenant chez 1 patient sur 100 jusqu'à moins de 1 patient sur 10)			
Faible taux de potassium dans votre sang (constipation, sensation de pauses cardiaques ou des palpitations, fatigue, faiblesse musculaire ou spasmes, picotements ou engourdissement).	✓		
Réactions liées à la perfusion, y compris un essoufflement soudain, des vertiges, des frissons, des sensations anormales tels que le « fourmillements » ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'engourdissement, des nausées et des maux de tête.			
PEU COURANT (survenant chez 1 patient sur 1000 jusqu'à moins de 1 patient sur 100)			
Problèmes sanguins, y compris une diminution des globules blancs et des autres types de cellules sanguines, avec des symptômes tels qu'une augmentation des infections, la fièvre, des saignements, des ecchymoses.		✓	
Problèmes cardiaques tels que des battements trop lents, trop rapides ou irréguliers ou des palpitations.		✓	
Problèmes au foie : modifications des analyses sanguines de la fonction du foie, douleur ou gonflement dans la région supérieure droite de l'estomac, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, selles pâles, désorientation mentale ou confusion, somnolence, perte de connaissance.		✓	
INCONNU			
Réactions allergiques sévères tels qu'une respiration sifflante soudaine, la difficulté à respirer, le gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la langue, des fortes démangeaisons, transpiration, des étourdissements ou des évanouissements, un rythme cardiaque rapide ou un battement dans la poitrine.			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Le professionnel de la santé conservera le produit au réfrigérateur (2 – 8 °C).

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

Pour en savoir davantage au sujet de CRESEMBA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.avirpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-430-0436.

Le présent dépliant a été rédigé par :

AVIR Pharma Inc.

660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Dernière révision : 15 novembre 2024

CRESEMBA® est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.